Conceptrichtlijn 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
De Hart&Vaatgroep
Hartstichting

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

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

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN 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
Algemene inleiding inclusief samenvatting 6
Verantwoording 30
Module 1 Het schatten van het risico op hart- en vaatziekten 38
1.1 Wanneer het risico schatten 38
1.2 Hoe het risico te schatten 42
1.3 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten 56
1.3.1 Coronair-arterieel-calcium 72
1.3.2 Body Mass Index 84
1.3.3 Enkel-armindex 91
1.3.4 Elektrocardiografie 104
1.3.5 Urinezuur 116
1.3.6 Reumatoïde artritis 122
1.3.7 Artritis psoriasis 133
1.3.8 Ziekte van Bechterew 141
1.3.9 Jicht 150
1.3.10 IBD 163
1.3.11 HIV 175
1.3.12 COPD 183
1.3.13 Etniciteit 190
Module 2 Risicofactor interventie 200
2.1 Leefstijladviezen 200
2.1.1 Gedragsverandering 200
2.1.2 Psychosociale factoren 204
2.1.3 Sedentaire leefstijl en fysieke activiteit 208
2.1.4 Stoppen met roken-interventie 212
2.1.5 Voeding 216
2.1.6 Lichaamsgewicht 228
2.2 Lipiden 233
2.2.1 Streefwaarden van LDL-C 233
2.2.2 Non-HDL-C 251
2.2.3 Behandeling lipiden 261
2.3 Bloeddruk 285
2.3.1 Bloeddrukmeting 285
2.3.2 Behandeling 301
2.4 Antithrombiotische therapie 313
2.5 Medicatietrouw 315
Module 3 Ziektespecifieke interventies 318
3.1 Atriumfibrilleren 318
3.2 Ischemische hartziekten 321
3.3 Chronisch hartfalen 324
3.4 Cerebrovasculaire aandoening 328
3.5 Perifeer artirieel vaatlijden 332
Module 4 Organisatie van zorg 335
4.1 Interventies op populatieniveau 335
4.1.1 Populatie-gebaseerde benaderingen van dieet 339

4.1.2 Populatie-aanpak om fysieke activiteit te bevorderen.....344
4.1.3 Populatie-aanpak om roken en tabaksgebruik te verminderen.....349
4.1.4 Bescherming tegen alcoholmisbruik.....353
4.1.5 Gezonde omgeving.....357
4.2 Waar te interveneren; zorgsettings en betrokkenen.....361
Bijlage 1.....370

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. dr. A.W. (Arno) Hoes, epidemioloog en hoofd Julius Center, werkzaam in het UMCU te Utrecht (voorzitter)
- K. (Karen) Konings, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk K. Konings en B. van de Rijst te Maastricht, NHG
- 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 UMCU te Utrecht, NIV
- Prof. dr. Y.M. (Yvo) Smulders, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het VUmc te Amsterdam, NIV
- Dr. A.H. (AnHo) Liem, cardioloog, werkzaam in het Franciscus Gasthuis & Vlieland te Rotterdam, NVVC
- Dr. F.M.A.C. (Fabrice) Martens, cardioloog, werkzaam in het Deventer Ziekenhuis te Deventer, NVVC
- Dr. H.M. (Heleen) den Hertog, neuroloog, werkzaam in het Medisch Spectrum Twente te Enschede, NVN
- Y.A. (Yvette) Henstra, verpleegkundig specialist vasculaire geneeskundige, werkzaam in het OVLG te Amsterdam, NVHVV
- Drs. A. (Anne-Margreet) Strijbis, relatiemanager zorg, werkzaam bij De Hart&Vaatgroep te Den Haag, De Hart&Vaatgroep
- H. (Hans) van Laarhoven, manager team collectieve belangenbehartiging, werkzaam bij de Hart&Vaatgroep te Den Haag, Hart&Vaatgroep
- Dr.ir. I. (Ineke) van Dis, epidemioloog en voedingswetenschapper, werkzaam bij de Hartstichting te Den Haag, Hartstichting

Met ondersteuning van:

- G.M. (Maike) van Leeuwen, beleid- en projectondersteuner, Nederlandse Internisten Vereniging
- Dr. Tj. (Tjerk) Wiersma, senior-wetenschappelijk medewerker, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. W. (Wouter) de Ruijter, wetenschappelijk medewerker, Nederlands Huisartsen Genootschap tot augustus 2017
- Drs. M. (Martijn) Sijbom, wetenschappelijk medewerker, Nederlands Huisartsen Genootschap vanaf augustus 2017
- Dr. I.M. (Iris) Wichers, wetenschappelijk medewerk, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. B.H. (Bernardine) Stegeman, adviseur, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J. (Janneke) Hoogervorst-Schilp, adviseur, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten
- N.F. (Natalia) Bullock, projectsecretaresse, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten tot januari 2018
- J. (Jill) Heij, junior projectsecretaresse, Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten vanaf februari 2018

Algemene inleiding inclusief samenvatting

Inleiding

In deze module wordt een samenvatting gegeven van de richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Het bevat de belangrijkste aanbevelingen, tabellen en figuren van deze modulair opgebouwde richtlijn. Vanzelfsprekend is niet alle relevante informatie in deze overkoepelende module opgenomen. 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), zo ook deze richtlijn. 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 eenmalig gebeurtenis; het moet 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, zoals roken, verhoogde bloeddruk of cholesterol;
- bekende aanwezige risicoverhogende comorbiditeit.

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 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?

Omdat atherosclerose (het onderliggende lijden bij hart- en vaatziekten) het product is van verschillende risicofactoren wordt het risico op hart- en vaatziekten geschat door het meten van een combinatie van de belangrijkste risicofactoren. 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; psycho-sociale risicofactoren; alcoholgebruik (in eenheden/dag); lichamelijke activiteit;
- lichamelijk onderzoek: systolische bloeddruk; body-mass index (eventueel aangevuld met middelomtrek);
- laboratoriumonderzoek: lipidenspectrum (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.

Risicocategorieën

Voor veel patiënten is een risicocategorie aan te wijzen zonder dat hun risico kwantitatief geschat hoeft te worden met een risicoscore. Voorbeelden daarvan zijn patiënten met reeds bestaande hart- en vaatziekten, met diabetes mellitus en daarmee gepaard gaande orgaanschade, met ernstige nierziekte en met extreem verhoogde risicofactoren. Deze categorieën staan toegelicht in tabel 1.1; tabel met risicocategorieën hier toevoegen).

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 herseninfarct, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van imaging geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte' • Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangerijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolaemia danwel hypertensie. • Ernstige chronische nierschade: GFR <30 mL/min/1.73 m^2, of GFR 30-45 mL/min/1.73 m^2 met ACR >3 mg/mmol, of GFR 45-60 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 risiofactor, in het bijzonder cholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180/110 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: GFR 30-45 mL/min/1.73 m^2 met ACR ≤3 mg/mmol, of GFR 45-60 mL/min/1.73 m^2 met ACR 3-30 mg/mmol, of GFR >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.

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

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

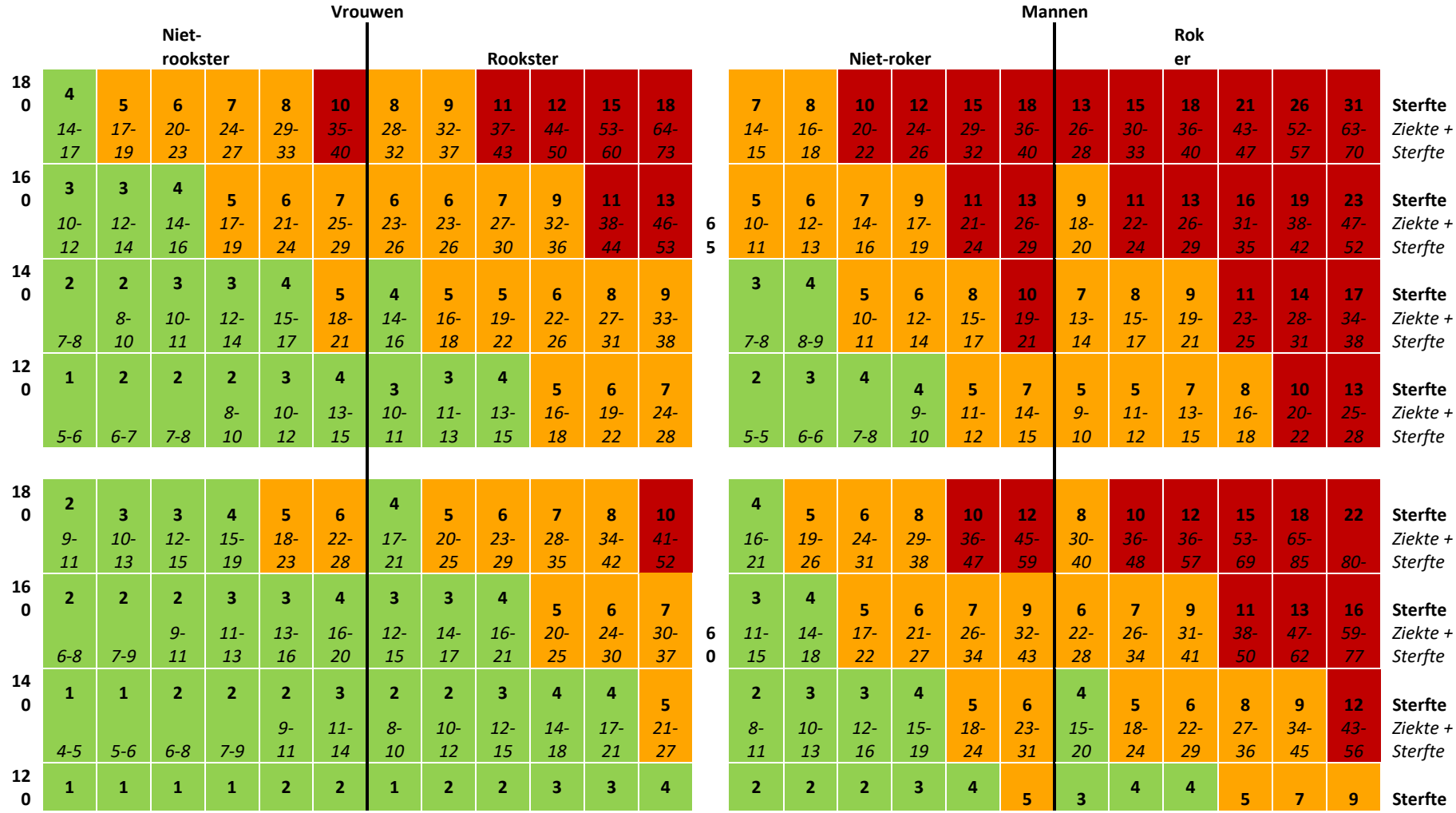
- laag tot matig verhoogd risico: leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze behandeling is in deze risicocategorie zelden aangewezen;
- hoog risico: leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie. De beslissing om medicamenteus te behandelen zal onder andere afhangen van:
  - het risico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

De risicocategorieën in tabel 1.1 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 module 2 Risicofactor interventie). Bij ouderen geldt het omgekeerde: zij hebben vrijwel zonder uitzondering een hoog absoluut risico, maar medicamenteuze interventie dient bij hen geen automatisme te zijn (zie module 2 Risicofactor interventie).

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 voorgaande versie van de richtlijn, het SCORE-systeem aanbevolen (tabel 1.2). Om het risico 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.

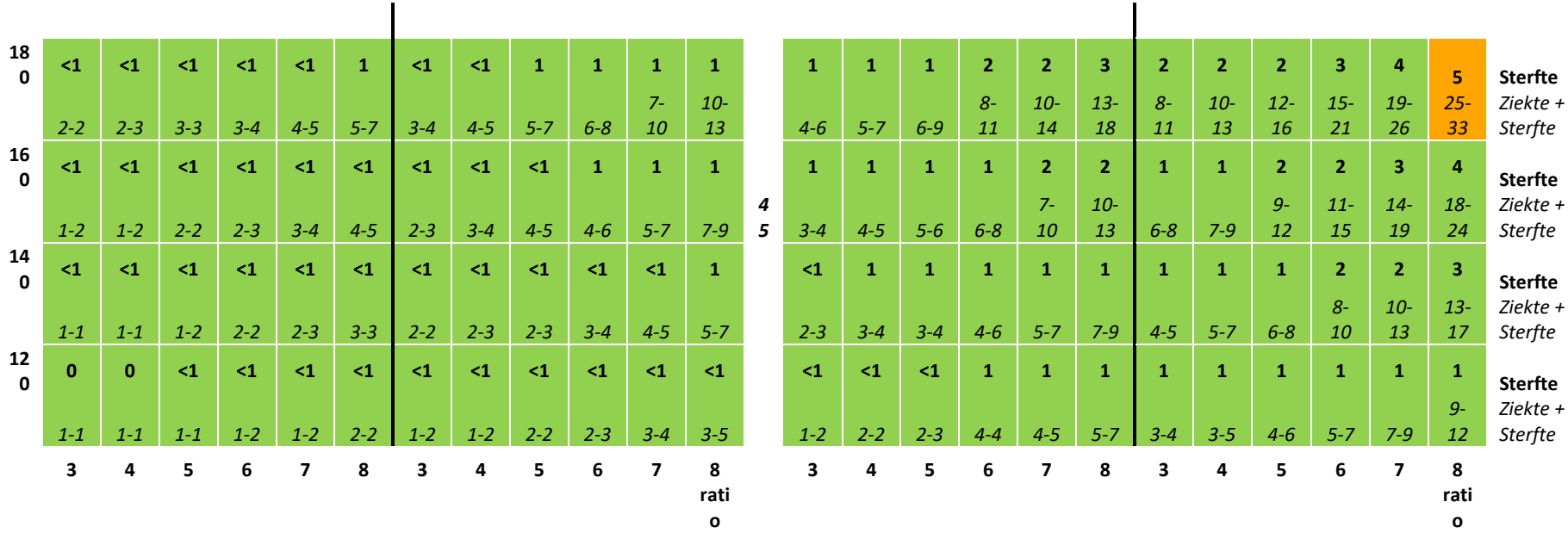
Tabel 1.2 SCORE-tabel



	3-4	*4-5*	*4-5*	*5-7*	*6-8*	*8-10*	*6-7*	*7-9*	*8-10*	*10-12*	*12-15*	*15-19*	*6-8*	*7-9*	*8-11*	*10-14*	*13 17*	*17 22*	*11-14*	*13-17*	*16-21*	*20-26*	*24-32*	*31-41*	*Ziekte + Sterfte*
180	**1** *7-9*	**1** *9-10*	**2** *10-12*	**2** *13-15*	**2** *16-19*	**3** *20-24*	**2** *14-17*	**3** *17-20*	**3** *20-24*	**4** *24-29*	**4** *30-35*	**6** *37-44*	**3** *11-14*	**3** *13-17*	**4** *16-21*	**5** *20-26*	**6** *25-32*	**8** *32-40*	**5** *21-26*	**6** *25-32*	**8** *30-38*	**9** *37-47*	**12** *47-59*	**15** *58-73*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
160	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-9*	**1** *9-11*	**2** *11-13*	**2** *14-17*	**2** *10-12*	**2** *12-14*	**2** *14-17*	**3** *17-20*	**3** *21-25*	**4** *26-31*	**2** *8-10*	**2** *9-12*	**3** *12-15*	**4** *14-18*	**5** *18-23*	**6** *23-29*	**4** *15-19*	**4** *18-22*	**5** *22-27*	**7** *27-34*	**8** *34-42*	**11** *42-53*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
140	**1** *4-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-8*	**1** *8-9*	**2** *10-12*	**1** *7-8*	**1** *8-10*	**1** *10-12*	**2** *12-14*	**2** *15-18*	**3** *19-22*	**1** *6-7*	**2** *7-8*	**2** *8-10*	**3** *10-13*	**3** *13 16*	**4** *17-21*	**3** *10-13*	**3** *13-16*	**4** *15-19*	**5** *19-24*	**6** *24-30*	**8** *31-38*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
120	**<1** *3-3*	**<1** *3-4*	**1** *4-4*	**1** *5-5*	**1** *6-7*	**1** *7-8*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-8*	**1** *9-10*	**2** *11-13*	**2** *13-16*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**2** *7-9*	**2** *9-12*	**3** *12-15*	**2** *7-9*	**2** *9-11*	**3** *11 14*	**3** *14-17*	**4** *17-22*	**5** *22-28*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
180	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-8*	**1** *8-10*	**1** *10-12*	**1** *7-8*	**1** *8-10*	**1** *10-12*	**2** *12-15*	**2** *15-18*	**3** *18-23*	**2** *6-8*	**2** *7-9*	**2** *9-11*	**3** *11 14*	**4** *14-18*	**5** *18-23*	**3** *11 14*	**4** *14-17*	**5** *17-21*	**6** *21-26*	**7** *26-33*	**9** *33-42*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
160	**<1** *2-3*	**<1** *3-4*	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-7*	**1** *7-9*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-8*	**1** *8-10*	**2** *10-13*	**2** *13-16*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *6-8*	**2** *8-10*	**3** *10-13*	**3** *13-16*	**2** *10-10*	**3** *10-12*	**3** *12-15*	**4** *15-19*	**5** *19-24*	**6** *24-30*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
140	**<1** *2-2*	**<1** *2-3*	**<1** *3-3*	**<1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**<1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-9*	**1** *9-12*	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *6-7*	**2** *7-9*	**3** *9-12*	**2** *6-7*	**2** *7-9*	**2** *8-11*	**3** *11-13*	**4** *13-17*	**5** *17-22*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
120	**<1** *1-2*	**<1** *1-2*	**<1** *2-2*	**<1** *2-3*	**<1** *3-3*	**1** *4-4*	**<1** *2-3*	**<1** *3-3*	**<1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-7*	**1** *7-8*	**1** *2-3*	**1** *3-3*	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *7-8*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *6-8*	**2** *8-9*	**3** *10-12*	**3** *12-15*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*

55

50


180
160
140
120
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-3
<1 3-4
<1 4-5
1 5-7
<1 3-4
<1 4-5
1 5-7
1 6-8
1 7-10
1 10-13
<1 1-2
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-4
<1 4-5
<1 2-3
<1 3-4
<1 4-5
1 4-6
1 5-7
1 7-9
<1 1-1
<1 1-1
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-3
<1 2-2
<1 2-3
<1 2-3
<1 3-4
<1 4-5
1 5-7
0 1-1
0 1-1
<1 1-1
<1 1-2
<1 1-2
<1 2-2
<1 1-2
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-4
<1 3-5
3 4 5 6 7 8 ratio
45
1 3-4
1 4-5
1 5-6
1 6-8
2 7-10
2 10-13
<1 2-3
1 3-4
1 3-4
1 4-6
1 5-7
1 7-9
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
1 4-4
1 4-5
1 5-7
1 2-3
1 3-4
1 4-5
2 4-6
2 5-7
3 6-9
2 8-11
2 10-14
3 13-18
1 4-5
1 5-7
1 6-8
1 7-9
2 9-12
2 11-15
3 14-19
1 3-4
1 4-5
1 5-6
1 6-8
2 7-10
2 10-13
1 4-5
1 5-7
1 6-8
2 8-10
2 10-13
3 13-17
1 3-4
1 3-5
1 4-6
1 5-7
1 7-9
1 9-12
3 4 5 6 7 8 ratio
2 8-11
2 10-13
2 12-16
3 15-21
4 19-26
5 25-33
2 6-8
2 7-9
2 9-12
3 11-15
3 14-19
4 18-24
1 4-5
1 5-7
1 6-8
2 8-10
2 10-13
3 13-17
1 3-4
1 3-5
1 4-6
1 5-7
1 7-9
1 9-12
3 4 5 6 7 8 ratio
Sterfte
Ziekte + Sterfte
Sterfte
Ziekte + Sterfte
Sterfte
Ziekte + Sterfte
Sterfte
Ziekte + Sterfte

Sterfte versus ziekte+sterfte: In de vakjes staat het 10-jaars mortaliteitsrisico ten gevolge van hartvaatziekte afgebeeld, alsmede 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 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 SCORE wel geüpdatet worden, maar er geen even solide cijfers zijn 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 door de werkgroep niet primair gebruikt om aanbevelingen aan te koppelen, maar zijn onzes inziens vooral nuttig in de communicatie met patiënten, bijvoorbeeld om de wenselijkheid en potentiële winst van behandeling te communiceren.

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

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

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

Jongere personen: cardiovasculair risico en behandelimplicaties

Omdat het absolute 10-jaarsrisico bij jongere personen doorgaans laag is, zullen jongere mannen en met name vrouwen, zelfs indien ze verschillende 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 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 (figuur 1.5). Andere voorbeelden zijn berekening van de 'cardiovasculaire risicoleeftijd' en het 'lifetime-risico' (zie module 1.2 Hoe het risico te schatten).

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
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 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; NB denk bij zulke waarden aan secundaire oorzaken van hypertensie of dysplipidemie!) of clustering van meerdere minder sterkafwijkende 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 cardiovasculair hebben, in aanmerking komen voor medicamenteuze preventie. Het stimuleren van gezonde levensgewoonten, zoals voldoende lichaamsbeweging en goede voeding, geldt uiteraard eveneens voor ouderen.

Bij personen zonder bekende hart- of vaatziekte 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 gunstig effect bij ouderen zonder hart- en vaatziekte als onzeker moet worden beschouwd (Addendum (kwetsbare) ouderen bij CVRM). Voor antihypertensieve therapie is het bewijs voor effectiviteit sterker dan voor statines (Addendum (kwetsbare) ouderen bij CVRM). Maar ook hier geldt dat ouderen grotendeels ontbraken in de grote klinische trials, zodat terughoudendheid bij hen 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 propageert voor ouderen, 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 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 er een korte verwachte levensverwachting is.

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 1.4)) 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 cardiovasculaire risico

Vaak zal er meer informatie over het risicoprofiel beschikbaar of verkrijgbaar zijn dan in de SCORE-tabel verwerkt kan worden. De additionele 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 1.6 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. Bij beschikbaarheid van meerdere extra risico-informatiebronnen dienen deze tegen elkaar afgewogen te worden. Het actief verzamelen van andere risico-informatie dan genoemd in tabel 1.6 wordt niet aanbevolen.

Tabel 1.6 Voorbeelden van risicomodificatoren met reclassificatie potentie (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 de 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 HVZ, gecorrigeerd voor de klassieke risicofactoren.

Hieronder volgen conclusies ten aanzien van 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

- Familieanamnese: meewegen van de familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten kan vermoedelijk leiden tot verbeterde risicostratificatie.
- Genetische risicoscores: wordt niet aanbevolen bij opstellen risicoprofiel.
- Psychosociale factoren: reclassificatie is onvoldoende onderzocht, maar het risico wordt vermoedelijk wel degelijk gemodificeerd door sociale klasse, stressniveau, bepaalde persoonlijkheidskenmerken en depressieve of angststoornissen. Bovendien zijn genoemde factoren relevant voor implementatie van leefstijladviezen en voor therapietrouw met voorgeschreven medicatie.
- 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.
- Intima-media-dikte a. carotis: wordt niet aanbevolen bij opstellen risicoprofiel.
- Arteriële stijfheid: er is enig bewijs voor reclassificatie, maar ook voor ernstige publicatiebias. Wordt niet routinematig aanbevolen.
- Coronaire kalkscore: kan leiden tot reclassificatie naar hogere of lagere risicocategorie en valt daarom te overwegen bij twijfel over wel of niet preventief medicamenteus behandelen. Uiteraard is dit afhankelijk van beschikbaarheid en kosten (zie module 1.3.1).
- Urinezuurgehalte: wordt niet aanbevolen bij opstellen risicoprofiel (zie module 1.3.5).
- Body Mass Index (BMI): onvoldoende bewijs voor reclassificatie. Hoge BMI kan, vanwege vaker voorkomen van klassieke risicofactoren, wel een reden zijn een risicoprofiel op te stellen (zie module 1.3.2).
- Ethniciteit: 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 (zie module 1.3.13).
- Enkel-arm-index: wordt niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel (zie module 1.3.3).
- Electrocardiografie: wordt niet aanbevolen bij opstellen van het risicoprofiel. Wordt evenmin routinematig aanbevolen om linker-ventrikelhypertrofie op te sporen bij hypertensie (zie module 1.3.4).

Aandoeningen

- Diabetes: zie tabel 1.1 Risicocategorieën.
- Chronische nierschade: zie tabel 1.1 risicocategorieën.
- Jicht: bij personen met jicht kan overwogen worden een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen. Overweeg bij twijfel over de behandelindicatie (eerder) over te gaan tot behandeling bij personen met jicht (zie module 1.3.9).
- Inflammatoire darmziekten: 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 (zie module 1.3.10).

- 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 (zie module 1.3.6).
- COPD: 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 (zie module 1.3.12).
- Hiv-infectie: overweeg een risicoprofiel voor hart – en vaatziekten op te stellen bij patiënten met een –al dan niet behandelde– Hiv-infectie (zie module 1.3.11).
- Ziekte van Bechterew: overweeg om een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen bij patiënten met ankyloserende spondylitis en gebruik de risicotabel voor risicoschatting (zie module 1.3.8).
- Artritis psoriatica: stel een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten op bij artritis psoriasis. Men kan overwegen bij patiënten met artritis psoriasis het geschatte risico op hart- en vaatziekten te vermenigvuldigen met 1,5 (zie module 1.3.7).
- Kanker: het risico op hart- en vaatziekten is verhoogd bij patiënten die in het verleden zijn behandeld voor kanker. Het risico is afhankelijk van de toegepaste therapie. Optimalisatie van hun risicoprofiel valt te overwegen.
- Obstructief-Slaap-Apneu (OSA): overweeg een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met OSAS.
- Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie: overweeg periodieke screening op hoge bloeddruk en diabetes.
- 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 in 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 of om belemmerende factoren bij het volgen van leefstijladviezen of medicatie voorschriften.

Een CAC-score, indien beschikbaar, kan overwogen 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.

Raadpleeg de submodule 1.3 “Andere risicomarkers” hierboven om na te gaan of er aandoeningen van toepassing zijn die van invloed kunnen zijn op het cardiovasculaire risico.

Submodule 2.1 Leefstijladviezen

Adviezen over de leefstijl zijn onderdeel van alle maatregelen om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Een blijvende aanpassing van de leefstijl geeft een effectieve verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. Voor een blijvende aanpassing is herhaling van de adviezen essentieel.

Subsubmodule 2.1.1 Gedragsverandering

Leefstijl is meestal gebaseerd op langdurige gedragspatronen die in stand worden gehouden door de omgeving. Dit geeft al aan dat blijvende aanpassingen van de leefstijl lastig te bewerkstelligen zijn, maar het effect van een positieve 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 de zorgverlener gebruik maken 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. Dit is om mislukken te voorkomen waardoor de patiënt zijn poging de leefstijl te veranderen in zijn geheel staakt. Het betrekken van een multidisciplinair team helpt bij het halen van de doelen. Langdurige begeleiding van gedragsverandering is effectiever dan kortdurende, voor het bewerkstelligen van blijvende verandering.

Gebruik breed geaccepteerde cognitieve gedragsstrategieën, zoals motiverende gespreksvoering, om leefstijlverandering te ondersteunen.

Betrek een multidisciplinair team van zorgverleners, waaronder bijvoorbeeld verpleegkundigen, diëtisten en psychologen, 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 leefstijl, beweegadviezen, stressbeheersing en gespreksvoering over psychologische risicofactoren.

Submodule 2.1.2 Psychosociale factoren

Behandeling van psychosociale risicofactoren kan psychosociale stress, depressie en angststoornissen tegengaan, en daarmee een positieve gedragsverandering stimuleren en zowel de kwaliteit van leven als prognose verbeteren. Daarom beveelt de werkgroep aan om personen met een hoog of zeer hoog risico op hart- en vaatziekten psychosociale ondersteuning aan te bieden. Bij patiënten met depressie, angststoornis of andere psychische aandoening wordt aanbevolen deze groep te behandelen volgens de vigerende richtlijnen.

Aanbevelingen

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

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 depressie of angststoornis volgens vigerende richtlijnen om zowel hun psychische als fysieke gezondheid te bevorderen.

Behandeling van psychosociale risicofactoren met preventie van hart- en vaatziekten als doel, kan worden overwogen als de psychosociale risicofactor op zichzelf een ziekte is (zoals bijvoorbeeld depressie), of als de psychosociale risicofactor de klassieke risicofactoren negatief beïnvloedt (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 op het moment 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 stilzitten 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 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. 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 24% 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 en die staan beschreven in de CBO-richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving.

Aanbevelingen

Beschouw roken in alle vormen 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 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.

Submodule 2.1.5 Voeding

Het voedingspatroon heeft effect op de risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals cholesterol, bloeddruk, lichaamsgewicht en suikerziekte. De belangrijkste voedingsbestandsdelen met effect op het risico zijn verzadigde vetzuren (verhoogt LDL), zout (verhoogt bloeddruk) en vezels (verlagen risico op hart- en vaatziekten). Adviezen over de goede voeding zijn dan ook een standaardonderdeel van de maatregelen om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen.

De Nederlandse richtlijn 'Richtlijnen goede voeding' geeft adviezen voor de juiste voeding om het risico op hart- en vaatziekten te verminderen. Uit onderzoek blijkt dat in Nederland een groot aantal personen de aanbevelingen uit 'Richtlijnen Goede voeding' echter niet haalt. De zorgverlener kan helpen met het bewerkstelligen van een goed voedingspatroon door het geven van adviezen, gedragsverandering te stimuleren (zie paragraaf 3.1.1) of te verwijzen naar een diëtist.

Voedingsmiddelen met plantensterolen en -stanolen verlagen het LDL-cholesterol effectief. Rode rijst lijkt geassocieerd met een verlaging van de LDL. Het ontbreekt echter aan bewijs van effectiviteit. Daarnaast zijn er wel mogelijk allerlei bijwerkingen, variaties in de hoeveelheid monacoline (de werkzame stof) in supplementen en de mogelijkheid dat door het gistingsproces ook de giftige stof citrinine (een mycotoxine) ontstaat.

Aanbevelingen

Adviseer het volgen van de 'Richtlijnen Goede Voeding' (zie module 2.1.5; Gezondheidsraad, 2015).

Adviseer voedingsmiddelen met plantensterolen en -stanolen met het doel het LDL-cholesterol te verlagen.

Raad het gebruik van supplementen met rode gist rijst 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 body mass index (BMI) als middelomtrek geschikte methodes. In Nederland is het aantal personen met overgewicht (BMI ≥25) sterk gestegen, van één op de drie in 1990 naar één op de twee in 2016. Het aantal personen met obesitas (BMI ≥30) is in die periode verdrievoudigd, van 5,5% naar 14,2% in 2016.

Voor alle personen met overgewicht (BMI>25) is het zinvol om af te vallen. Dit verlaagt het risico op hart- en vaatziekten. Hierbij is fitheid wel belangrijker dan het exacte gewicht. Verlaging van het gewicht kan dan het beste worden bereikt door voldoende te bewegen en te eten volgens de richtlijn 'goede voeding'. Meer informatie over de behandeling van overgewicht staat in de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassen en kinderen.

Aanbevelingen

Adviseer personen met een gezond gewicht (BMI 20 tot 25 kg/m^2, bij ouderen ligt dit iets hoger) 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 een BMI ≥25 kg/m^2 in het algemeen om voldoende te bewegen en op gezonde wijze af te vallen, waarbij fitheid belangrijker is dan het exacte gewicht. 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 van toepassing zijnde streefwaarde bevindt. Bij ouderen >70 jaar geldt een restrictiever voorschrijfadvies. Voor details hierover, zie Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen. In essentie is het advies bij ouderen als volgt:

Niet-kwetsbare ouderen

- Overweeg het voorschrijven van cholesterolverlagers aan ouderen zonder bestaande hartvaatziekte pas bij een zeer hoog risico en een voldoende hooggeschatte resterende levensverwachting.
- Geef cholesterolverlagers aan ouderen met een hartvaatziekte, maar wees alert op bijwerkingen.

Kwetsbare ouderen

- Start geen cholesterolverlagers voor aan kwetsbare ouderen zonder bestaande hartvaatziekte.
- Overweeg het starten van cholesterolverlagers bij ouderen met een hartvaatziekte bij een voldoende hooggeschatte levensverwachting. Wees alert op bijwerkingen.
- Stop met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten. 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.

Streefwaarden

Het effect van cholesterolverlagers kan worden afgemeten aan het bereikte LDL-C, maar ook non-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 die niet bekend zijn met een hart- en vaatziekte.

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

Ten aanzien van de LDL-C-streefwaarde bij cholesterolverlagende therapie gelden de volgende aanbevelingen:

Aanbevelingen

Streef naar een LDL-C <1,8 mmol/l bij patiënten met hart- en vaatziekten jonger dan 70 jaar om het risico op een nieuwe hart- en vaatziekte te verlagen.

Streef naar een LDL-C <2,6 mmol/l bij:

- een 10-jaars sterfterisico op hart- en vaatziekte >10%;
- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierschade;
- niet-kwetsbare patiënten >70 jaar met hart- en vaatziekten**;
- kwetsbare patiënten >70 jaar met hart- en vaatziekten en personen >70 jaar zonder hart- en vaatziekten, indien zij na overweging in aanmerking komen voor cholesterolverlagende therapie**.

** Zie module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen

Streef naar een LDL-C <3,0 mmol/l door middel van leefstijlmaatregelen bij personen met een 10-jaars hart- en vaatziekte risico <10%.

Non-HDL is een goed alternatief voor LDL-C: LDL-C 2,6 komt overeen met non-HDL-C 3,4 mmol/l, streef dan bij een zeer hoog, hoog of laag tot matig verhoogd risico naar non-HDL-waarde van respectievelijk <2,6, <3,4 of <3,8 mmol/l.

Welke lipidenverlagende therapie?

Statines zijn verreweg de best onderzochte cholesterolverlagers. Simvastatine kent een standaarddosering van 40mg. Intensieve cholesterolverlaging behelst een hoge dosis van een van de sterker werkende statines (atorvastatine of rosuvastatine, dan wel toevoeging van de cholesterolabsorbtieremmer ezetimibe). De nieuwste klasse cholesterolverlagers, PCSK9-remmers, verlaagt het LDL-cholesterol zeer sterk, maar is qua effectiviteit en veiligheid nog beperkt onderzocht. Mede hierom en vanwege de hoge prijs is de vergoeding van PCSK9-remmers aan strikte criteria gebonden.

Kennis over de effectiviteit van de diverse cholesterolverlagers leidt, in combinatie met de hierboven gemelde streefwaarden, tot de volgende aanbevelingen:

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 ezetimibe indien het LDL-C ≥1,8 mmol/l.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimibe) 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 ezetimibe) 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 (met name patiënten met uitgebreid c.q. progressief vaatlijden, patiënten met diabetes en vaatziekte en patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie en vaatziekte). Hiervoor gelden specifieke voorschrijf- en vergoedingscriteria.

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

Start met een statine indien het LDL-C ≥2,6 mmol/l is.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of switch naar een 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 ezetimibe.

Intensieve(re) lipidenverlagende therapie (hoge dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimibe) 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 orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij specifieke patiëntengroepen (met name patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie). Hiervoor gelden specifieke voorschrijf- en vergoedingscriteria.

(kwetsbare) ouderen >70 jaar

Zie voor aanbevelingen over behandeling bij (kwetsbare) ouderen >70 jaar de module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen.

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 omtrent de effectiviteit van behandeling, alsmede de voorkeur van de patiënt.

De algemene aanbevelingen omtrent behandeling zijn:

Aanbevelingen

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

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

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.

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 (BD30-min 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 2.1

Spreekkamermetingen	140mmHg	180mmHg
24-uurs bloeddrukmeting	130mmHg	165mmHg
Geprotocolleerde thuismeting	135mmHg	170mmHg
BD30-min meting	130 tot 135mmHg*	170 tot 175mmHg*

De BD-30-methode is minder goed onderzocht; de verschilschattingen zijn daarom indicatief weergegeven.

De werkgroep adviseert laagdrempelig geautomatiseerde meetmethoden te gebruiken om onterechte behandelindicaties te voorkómen en geeft hiervoor de volgende aanbevelingen:

Aanbevelingen

Evalueer de bloeddruk door middel van meerdere metingen. Gebruik een ambulante meting bij een mogelijke behandelindicatie.

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

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 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 Cushingsyndroom, hypokaliëmie (≤3,5 mmol/l), aanwijzingen voor slaap-apneu 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.

Tenslotte 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 de 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 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 recent bepaald is en niet afwijkend was.

Ten aanzien van nader onderzoek gelden de volgende aanbevelingen:

Aanbevelingen

Controleer bij elke patiënt met een verhoogde bloeddruk of er sprake is van klinische aanwijzingen voor secundaire hypertensie.

Onderzoek met spoed het bestaan van orgaanschade bij: • een systolische bloeddruk >200 mmHg, tenzij de patiënt hier reeds mee bekend was; • een systolische bloeddruk ≤200 mmHg, maar recente objectieve sterke bloeddrukstijging; • hypertensie met klachten als hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid of braken.

Bepaal nierfunctie (eGFR), natrium en kalium (opnieuw) 2 weken na aanvang van de medicatie bij: • een afwijkende laboratoriumuitslag (eGFR<60 ml/min, kalium < 3,8 mmol/l of kalium > 4,5 mmol/l); • een combinatie van een RAS-remmer en een diureticum.

Herhaal de controle op indicatie vaker, bijvoorbeeld bij een ernstige nierfunctiestoornis (<30 ml/min), 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 diarree).

Streefwaarden

In de discussie rondom streefwaarden speelt de systolische bloeddrukwaarde 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 iets te verhogen naar <150mmHg.

- Verlaging van de streefwaarde (<130 mmHg) kan worden overwogen indien de behandeling tot <140mmHg goed wordt verdragen, met name bij een extra risicoverhogende factoren, zoals diabetes mellitus, chronische nierschade.

- Verhoging van de streefwaarde (<150 mmHg) kan worden overwogen bij vergevorderde ouderdom of kwetsbaarheid bij minder vergevorderde ouderdom.

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

Aanbevelingen

Bij personen tot 70 jaar

Streef naar een systolische bloeddruk <140 mmHg.

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

Bij personen boven de 70 jaar

Faseer bloeddrukverlaging of streef naar een iets hogere systolische bloeddruk bij ouderen, volgens volgende aanwijzingen (zie Bloeddrukstreefwaarden bij hypertensie bij (kwetsbare) ouderen):

Niet-kwetsbare ouderen

- Streef in eerste instantie naar een systolische bloeddruk <150 mmHg. Indien dit goed verdragen wordt, overweeg dan de bloeddruk nog verder te verlagen tot <140 mmHg.
- Pas de medicatie aan bij het optreden van bijwerkingen door bijvoorbeeld het verlagen van de dosering, switchen, of stoppen met medicatie.

Kwetsbare ouderen

- Streef naar een systolische bloeddruk <150 mmHg onder de voorwaarde van voorzichtig titreren.
- Stop met het verder intensiveren van bloeddrukverlagende behandeling en overweeg het verlagen van de dosering bij een diastolische bloeddruk <70 mmHg ongeacht de hoogte van de systolische bloeddruk.

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 worden niet als eerstelijnsbehandeling aanbevolen bij een verhoogd risico op diabetes (bijvoorbeeld bij overgewicht of een verhoogde glucosewaarde). Vaak is combinatietherapie nodig om de streefwaarde te bereiken. De combinaties β-blokker-diuretica (risico op diabetes) en de combinatie ACE-remmer-ARB (risico op nierfalen) wordt 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 compliance. Met combinatiemiddelen kan eventueel worden gestart bij een sterk verhoogde aanvangsbloeddruk en/of risico.

Onderstaande tabel geeft voorkeursmiddelen aan voor bijzondere omstandigheden:

Tabel 1 Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties

Aandoening	Geneesmiddel
Asymptomatische orgaanschade	
Albuminurie (> 3mg/mmol albumine/mmol creatinine) of >30mg albuminurie/24 uur	ACE-R, ARB
Eerder MI	β-blokkers, ACE-R, ARB
Angina pectoris	β-blokkers, calciumantagonist
Hartfalen	ACE-I, ARB, β-blokkers, diuretica, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Atriumfibrilleren	β-blokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkeerders, ACE-R, ARB, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-R, calciumantagonist
Overig	
Diabetes Mellitus	ACE-R, ARB
Zwangerschap	Methyldopa, β-blokkers, calciumantagonist
Negroïde afkomst*	Diuretica en calciumantagonisten

ACE-R = angiotensineconverterend enzymremmer; ARB = angiotensinereceptorblokker; Diuretisch = thiazide or thiazideachtig; TNF = terminaal nierfalen; ISH = geïsoleerde systolische hypertensie; LVH = linkerventrikelhypertrofie; MI = myocardinfarct

Therapieresistentie

Bij onvoldoende reactie op antihypertensieve behandeling moet allereerst gebrekkige compliantie worden overwogen, alsmede een witte-jasseneffect, hoge zoutinname of alcoholgebruik. Enige vorm van ambulante meting (thuis- of 24-uurs-) wordt bij deze patiënten sterk aanbevolen. Voor aanvullende behandeling komen onder andere aldosteronantagonisten, alpha-receptor-antagonisten of niet-thiazide-diuretica in aanmerking.

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 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 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) effectief en is goed inzicht in de samenstelling van producten wenselijk (voedingswaarde aanduiding en een begrijpelijk logo op de voorkant van voedingsmiddelen).

Voor meer informatie over mogelijke te nemen 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 1e lijn; de 1e lijns zorgverleners behandelen het grootste deel van de patiënten en zijn hiermee de spil van preventie van hart – en vaatziekten. De POH-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 1e lijn. Meestal kan de 1e 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 adviezen over de leefstijl van groot belang en 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 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 beroerte, in herziening: https://richtlijnendatabase.nl/).

Bied gesuperviseerde looptraining aan patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.

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 hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep wel/niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2020 bepaalt 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. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). 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 Kennisinstituut van Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd door het Nederlands Huisartsen genootschap en uit de 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 cardiovascualir risicomanagement.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij 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, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventueel belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroepl id	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernom en 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) - Lid Board Eurpean Association for Preventive 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,	-	Geen

		die tot doel heeft zorgplatforms voor chronische ziekten (hartfalen, COPD en diabetes) te ontwikkelen en te implementeren teneinde 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) - 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 patienteninclusie, geen data-analyse	Geen
Smulders	- Hoogleraar Interne Geneeskunde - Opleider Interne Geneeskunde	- Adjunct-hoofdredacteur Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	-	Geen

		- Lid beoordelingscommissies Zon-MW		
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 afgevaardigde 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.

De CVRM indictaoren zullen in een separaat traject van de richtlijnontwikkeling worden ontwikkeld.

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 stap-voor-stap 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 eerdere 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, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur 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 rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste 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 studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De 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 desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (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; ROBINS-I – 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 studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies 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 zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden 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 door de werkgroep wordt toegekend 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 onderdeel 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. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. 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.

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 vaatzitken te schatten en hoe kan dat risico worden geschat?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen

1.1 Wanneer het risico schatten?
1.2 Hoe het risico schatten
1.3 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten
- 1.3.1 CAC-score
- 1.3.2 BMI
- 1.3.3 Enkel-armindex
- 1.3.4 Ecg
- 1.3.5 Urinezuur
- 1.3.6 RA
- 1.3.7 AP
- 1.3.8 Ziekte van Bechterew
- 1.3.9 Jicht
- 1.3.10 IBD
- 1.3.11 Hiv
- 1.3.12 COPD
- 1.3.13 Etniciteit

1.1 Wanneer het risico schatten

Uitgangsvraag

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

Inleiding

Screenen is 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 zijn of haar huisarts bezoekt om een andere reden). Systematisch screenen kan worden gedaan onder de algemene bevolking als onderdeel van een screeningsprogramma of in gerichte subpopulaties, zoals personen met familiaire hypercholesterolemie.

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

Bij een meta-analyse bleken gezondheidscontroles door de huisarts naar cholesterol, bloeddruk, body mass index (BMI) en roken effectief bij het verbeteren van surrogaatresultaten, vooral bij patiënten met een verhoogd risico (Sis, 2014). Bij een groot onderzoek naar de 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 de resultaten voor hart- en vaatziekten op populatieniveau (Jorgensen, 2014). Een Cochrane review van GGO'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 dat interventies de totale mortaliteit of mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten in de algemene bevolking niet deden afnemen, maar dat ze wel tot een verminderde mortaliteit leidden 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 de morbiditeit en mortaliteit zijn gedocumenteerd, bleek uit een Cochrane review van de bestaande onderzoeken dat algemene gezondheidscontroles (waaronder het screenen op deze aandoeningen) niet leidden tot een vermindering van mortaliteit door alle oorzaken of hart- en vaatziekten morbiditeit of hart- en vaatziekten mortaliteit (Krogsboll, 2012). De meeste onderzoeken zijn echter dertig tot veertig jaar geleden uitgevoerd en de risicofactorinterventies zijn dus niet actueel. Mogelijk zou een medische behandeling naast de veranderingen in leefstijlinterventies die de kern vormden van de meeste onderzoeken tot een hogere efficiëntie 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 erg effectief bij het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten. De kosten van dergelijke screenings zijn hoog en die middelen kunnen misschien beter worden gebruikt voor personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten of die bekend zijn met hart- en vaatziekten. In Nederland hebben huisartsen een unieke rol bij het herkennen van personen met een verhoogd risico op, maar niet vastgestelde hart- en vaatziekten en bij het beoordelen of zij in aanmerking komen voor interventie. Een modelstudie gebaseerd op de cohortgegevens van de European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk (EPIC-Norfolk) concludeerde dat, vergeleken met de nationale strategie van de National Health Service (NHS) om alle volwassenen tussen de 40 en 74 jaar te screenen voor hun risico op hart- en vaatziekten, het even effectief was om de 60% van de populatie met het volgens een geïntegreerde risicoscore hoogste risico uit te nodigen bij de preventie van nieuwe gevallen van hart- en vaatziekten en dat dit mogelijk kostenbesparend was (Chamnan, 2010).

Één van de problemen van screenen, dus ook van risicobeoordeling op hart- en vaatziekten, is dat het meer kwaad kan doen dan goed. Vals positieve resultaten kunnen tot onnodige bezorgdheid en medische ingrepen leiden. Vals negatieve resultaten kunnen daarentegen leiden tot onterechte geruststelling en geen veranderingen in leefstijl. De recente gegevens lijken erop te wijzen dat deelname aan een screening op hart- en vaatziekten niet leidt tot bezorgdheid bij degenen die worden gescreend (Nielsen, 2012;

Christensen, 2004; Lokkegaard, 2015; Jorgensen, 2009). Er is meer onderzoek nodig naar de vraag hoe bepaalde subgroepen, zoals ouderen, sociaal achtergestelde groepen en etnische minderheden reageren op screening.

Ondanks het gebrek aan gegevens doen deze richtlijnen toch een aanbeveling voor een 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. Daarnaast is een screening van specifieke groepen met beroepen die tot een verhoogd risico leiden, zoals buschauffeurs en piloten, mogelijk zinvol, evenals het screenen op risicofactoren voor hart- en vaatziekten onder vrouwen voordat gecombineerde orale contraceptiva worden voorgeschreven, hoewel er geen gegevens zijn die de voordelen hiervan ondersteunen. Verder wordt een systematische risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten onder volwassenen <40 jaar zonder bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten niet aangeraden als belangrijkste strategie vanwege de lage kosteneffectiviteit. Systematische screening op hart- en vaatziekten kan worden overwogen voor volwassen 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 het risico te schatten

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 in de klinische praktijk geven een aanbeveling voor de beoordeling op het totale risico op hart- en vaatziekten aangezien atherosclerose meestal het resultaat is van meerdere risicofactoren. De preventie van hart- en vaatziekten in een persoon moet worden aangepast aan 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.

Het concept van preventieve behandeling is gebaseerd op het uitgangspunt dat de absolute afname van het risico op hart- en vaatziekten door preventieve behandeling is gerelateerd aan het uitgangsrisico. Een recente meta-analyse naar de vermindering van risico op hart- en vaatziekten door behandeling met bloeddrukverlagende geneesmiddelen ondersteunt inderdaad het idee dat de absolute risicoverlaging groter is bij personen met een hoger baselinerisico (Sundstrom, 2014). Dit werd bevestigd in een tweede meta-analyse die eveneens aantoonde dat er een hoger restrisico was bij behandeling van personen met een hoger baselinerisico, wat pleitte voor eerdere interventie (Thomopoulos, 2014a; Thomopoulos, 2014b). Hoewel artsen vaak een grenswaarde vragen die kan aangeven wanneer ze moeten ingrijpen, is dat lastig omdat risico een voortschrijdend proces is en er niet een exact punt is waarboven een geneesmiddel bijvoorbeeld automatisch geïndiceerd is of waaronder leefstijladvies niet nuttig kan zijn.

Risico categorieën 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 imaging geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte' • Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangerijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolaemia danwel hypertensie. • Ernstige chronische nierschade: GFR <30 mL/min/1.73 m^2, of GFR 30-45 mL/min/1.73 m^2 met ACR >3 mg/mmol, of GFR 45-60 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 risiofactor, in het bijzonder cholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180/110 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: GFR 30-45 mL/min/1.73 m^2 met ACR ≤3 mg/mmol, of GFR 45-60 mL/min/1.73 m^2 met ACR 3-30 mg/mmol, of GFR >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.

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

Er is geen absolute grens van het risico op hart- en vaatziekten waarbóven intensieve leefstijladviezen en behandeling van risicofactoren sowieso moet plaatsvinden of waaronder geen adviezen of behandelingen nodig zijn. In het algemeen geldt dat de

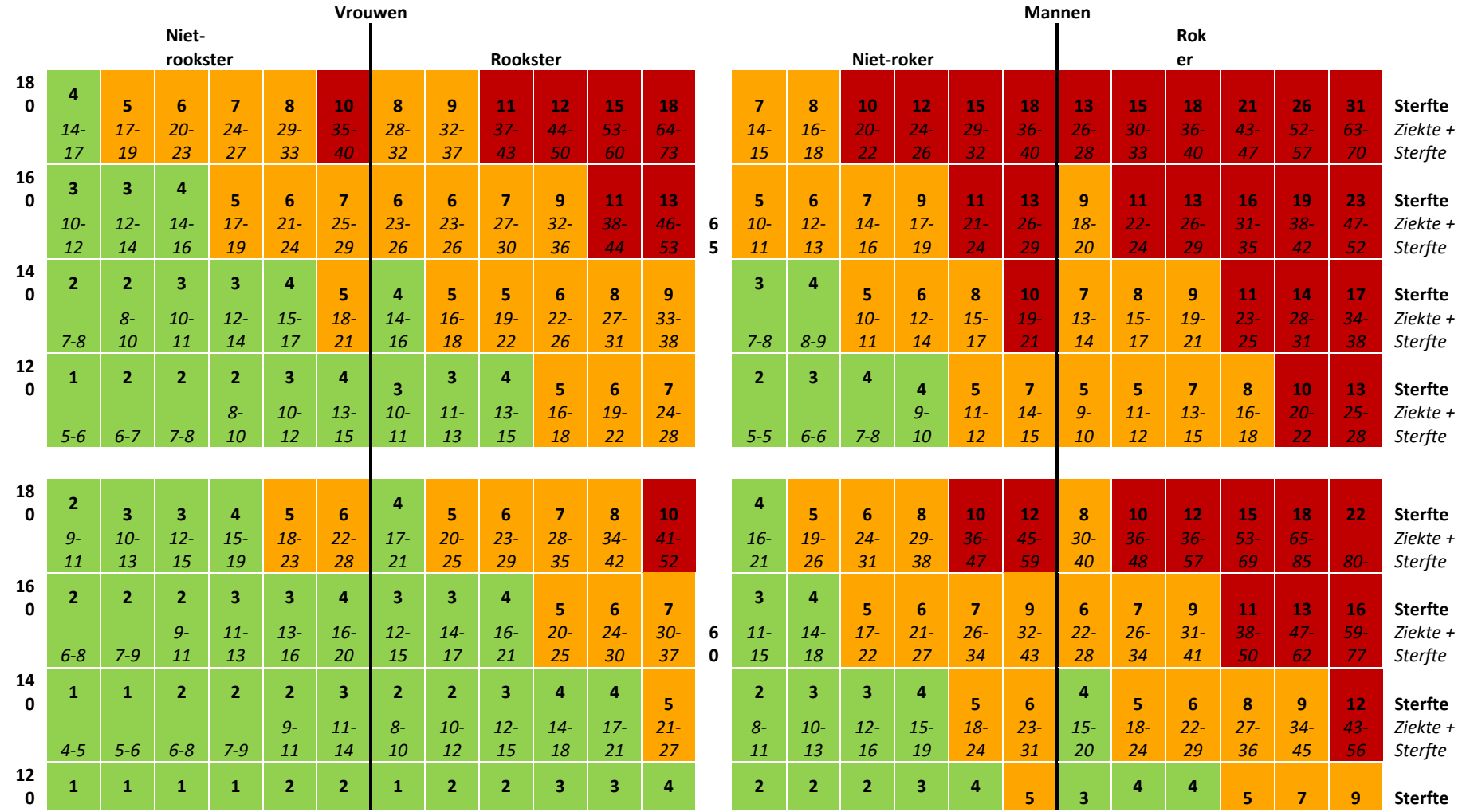
intensiteit van de adviezen toenemen met toenemend risico. Het effect van interventies op het absolute risico om hart- en vaatziekten te ontwikkelen neemt toe met toenemend baselinerisico.; met andere woorden, het aantal personen dat behandeld moet worden om één event van hart- en vaatziekten te voorkomen, neemt af met toenemend risico. 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 worden 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.

<u>Het kwantificeren van het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten met een risicoscoresysteem (Tabel 1.2)</u>

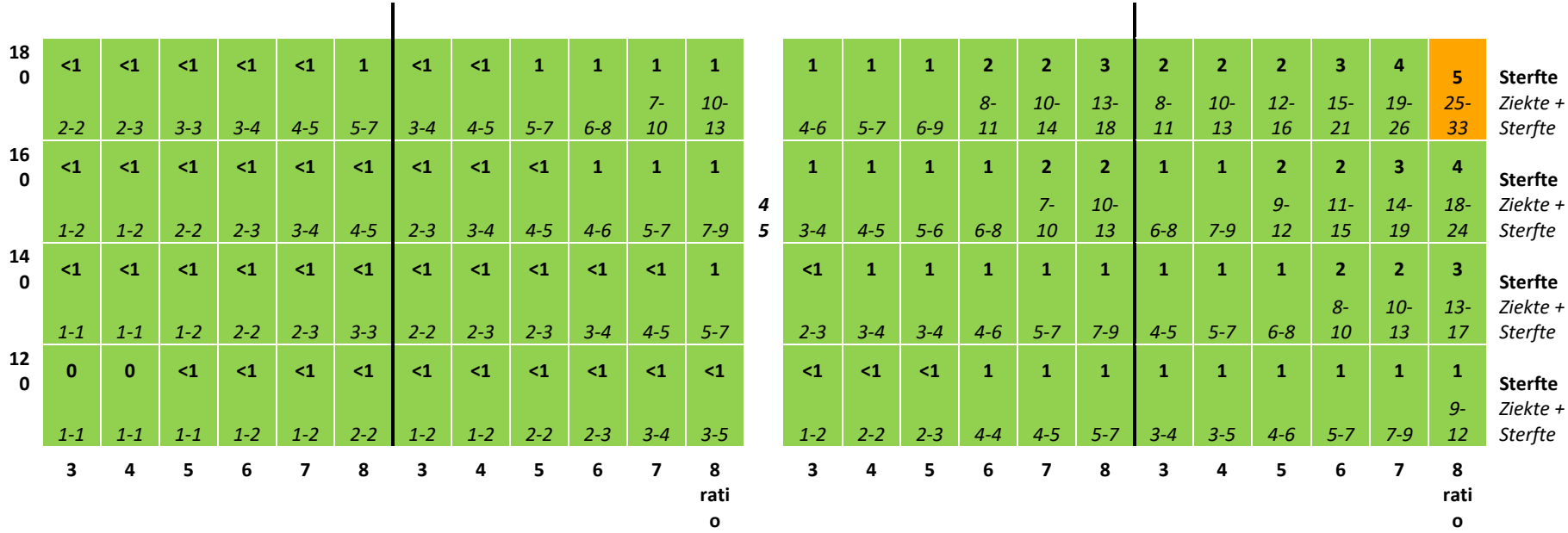
Tabel 1.2 SCORE-tabel



	3-4	*4-5*	*4-5*	*5-7*	*6-8*	*8-10*	*6-7*	*7-9*	*8-10*	*10-12*	*12-15*	*15-19*	*6-8*	*7-9*	*8-11*	*10-14*	*13 17*	*17 22*	*11-14*	*13-17*	*16-21*	*20-26*	*24-32*	*31-41*	*Ziekte + Sterfte*
180	**1** *7-9*	**1** *9-10*	**2** *10-12*	**2** *13-15*	**2** *16-19*	**3** *20-24*	**2** *14-17*	**3** *17-20*	**3** *20-24*	**4** *24-29*	**4** *30-35*	**6** *37-44*	**3** *11-14*	**3** *13-17*	**4** *16-21*	**5** *20-26*	**6** *25-32*	**8** *32-40*	**5** *21-26*	**6** *25-32*	**8** *30-38*	**9** *37-47*	**12** *47-59*	**15** *58-73*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
160	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-9*	**1** *9-11*	**2** *11-13*	**2** *14-17*	**2** *10-12*	**2** *12-14*	**2** *14-17*	**3** *17-20*	**3** *21-25*	**4** *26-31*	**2** *8-10*	**2** *9-12*	**3** *12-15*	**4** *14-18*	**5** *18-23*	**6** *23-29*	**4** *15-19*	**4** *18-22*	**5** *22-27*	**7** *27-34*	**8** *34-42*	**11** *42-53*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
140	**1** *4-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-8*	**1** *8-9*	**2** *10-12*	**1** *7-8*	**1** *8-10*	**1** *10-12*	**2** *12-14*	**2** *15-18*	**3** *19-22*	**1** *6-7*	**2** *7-8*	**2** *8-10*	**3** *10-13*	**3** *13 16*	**4** *17-21*	**3** *10-13*	**3** *13-16*	**4** *15-19*	**5** *19-24*	**6** *24-30*	**8** *31-38*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
120	**<1** *3-3*	**<1** *3-4*	**1** *4-4*	**1** *5-5*	**1** *6-7*	**1** *7-8*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-8*	**1** *9-10*	**2** *11-13*	**2** *13-16*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**2** *7-9*	**2** *9-12*	**3** *12-15*	**2** *7-9*	**2** *9-11*	**3** *11 14*	**3** *14-17*	**4** *17-22*	**5** *22-28*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
180	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-8*	**1** *8-10*	**1** *10-12*	**1** *7-8*	**1** *8-10*	**1** *10-12*	**2** *12-15*	**2** *15-18*	**3** *18-23*	**2** *6-8*	**2** *7-9*	**2** *9-11*	**3** *11 14*	**4** *14-18*	**5** *18-23*	**3** *11 14*	**4** *14-17*	**5** *17-21*	**6** *21-26*	**7** *26-33*	**9** *33-42*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
160	**<1** *2-3*	**<1** *3-4*	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-7*	**1** *7-9*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-8*	**1** *8-10*	**2** *10-13*	**2** *13-16*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *6-8*	**2** *8-10*	**3** *10-13*	**3** *13-16*	**2** *10-10*	**3** *10-12*	**3** *12-15*	**4** *15-19*	**5** *19-24*	**6** *24-30*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
140	**<1** *2-2*	**<1** *2-3*	**<1** *3-3*	**<1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**<1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**1** *6-7*	**1** *7-9*	**1** *9-12*	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *6-7*	**2** *7-9*	**3** *9-12*	**2** *6-7*	**2** *7-9*	**2** *8-11*	**3** *11-13*	**4** *13-17*	**5** *17-22*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*
120	**<1** *1-2*	**<1** *1-2*	**<1** *2-2*	**<1** *2-3*	**<1** *3-3*	**1** *4-4*	**<1** *2-3*	**<1** *3-3*	**<1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-7*	**1** *7-8*	**1** *2-3*	**1** *3-3*	**1** *3-4*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *7-8*	**1** *4-5*	**1** *5-6*	**2** *6-8*	**2** *8-9*	**3** *10-12*	**3** *12-15*	**Sterfte** *Ziekte + Sterfte*

55

50


180
160
140
120
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-3
<1 3-4
<1 4-5
1 5-7
<1 3-4
<1 4-5
1 5-7
1 6-8
1 7-10
1 10-13
<1 1-2
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-4
<1 4-5
<1 2-3
<1 3-4
<1 4-5
1 4-6
1 5-7
1 7-9
<1 1-1
<1 1-1
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-3
<1 2-2
<1 2-3
<1 2-3
<1 3-4
<1 4-5
1 5-7
0 1-1
0 1-1
<1 1-1
<1 1-2
<1 1-2
<1 2-2
<1 1-2
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
<1 3-4
<1 3-5
3 4 5 6 7 8 ratio
45
1 3-4
1 4-5
1 5-6
1 6-8
2 7-10
2 10-13
<1 2-3
1 3-4
1 3-4
1 4-6
1 5-7
1 7-9
<1 1-2
<1 2-2
<1 2-3
1 4-4
1 4-5
1 5-7
1 2-3
1 3-4
1 4-5
2 4-6
2 5-7
3 6-9
2 8-11
2 10-14
3 13-18
1 4-5
1 5-7
1 6-8
1 7-9
2 9-12
2 11-15
3 14-19
1 3-4
1 4-5
1 5-6
1 6-8
2 7-10
2 10-13
1 3-4
1 3-5
1 4-6
1 5-7
1 7-9
1 9-12
2 8-11
2 10-13
2 12-16
3 15-21
4 19-26
5 25-33
1 4-5
1 5-7
1 6-8
2 8-10
2 10-13
3 13-17
1 3-4
1 3-5
1 4-6
1 5-7
1 7-9
1 9-12
3 4 5 6 7 8 ratio
Sterfte
Ziekte + Sterfte
Sterfte
Ziekte + Sterfte
Sterfte
Ziekte + Sterfte
Sterfte
Ziekte + Sterfte

Bij personen die niet door comorbiditeit of bepaalde risicofactoren in een specifieke risicogroep worden ingedeeld (zie tabel 2.2), 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 wanneer ze worden toegepast op populaties die duidelijk vergelijkbaar zijn met de populaties waarvoor het systeem werd ontwikkeld. Sinds 2003 bevelen de Europese richtlijnen voor preventie van hart- en vaatziekten in de klinische praktijk het SCORE-systeem aan, omdat dit is gebaseerd op grote, representatieve, Europese cohort datasets. De risicofunctie van SCORE is extern gevalideerd (Aktas,2004).

Het SCORE-systeem maakt een schatting van het 10-jarig risico 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 hartklachten, beroerte en abdominaal aorta-aneurysma. Van oudsher maken de meeste systemen alleen een schatting van het risico op ischemische hartklachten; de laatste jaren zijn een aantal risicobeoordelingssystemen aangepast en ze geven nu een schatting van de risico's op alle vormen 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.

Gebruikt 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 bloeddruk en totaalcholesterol 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%.

Overige risicofactoren en specifieke risicoverhogende 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 Task Force beveelt aan een aanvullende beoordeling van risicofactoren te maken als deze risicofactor de risicoclassificatie verbetert (bijvoorbeeld door berekening van een netto herclassificatie-index (NRI)) en als de beoordeling in de dagelijkse praktijk haalbaar is. Over het algemeen is herclassificatie het nuttigst wanneer het risico van de persoon dichtbij een grenswaarde ligt, zoals een SCORE-risico van 5%. Bij situaties met een zeer hoog of zeer laag risico zullen extra risicofactoren niets veranderen aan besluiten over het beleid. De factoren die het risico beïnvloeden kunnen 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 die misschien niet kunnen leiden tot een herclassificatie, 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 de beïnvloedende factoren en het risico op hart- en vaatziekten kan heel verschillend zijn. Sociale achterstand en overgewicht zijn bijvoorbeeld belangrijk als de 'oorzaken van de oorzaken' van hart- en vaatziekten, omdat ze worden geassocieerd met een hogere incidentie van klassieke risicofactoren. De familiaire voorgeschiedenis kan duiden op een gemeenschappelijke omgeving, genetische factoren of beide. Markers zoals computertomografie (CT) calciumscore geven aan dat de ziekte aanwezig is, niet dat er een risico bestaat op het ontstaan van ziekte.
- Voorts zijn er specifieke aandoeningen waarbij het risico op hart- en vaatziekte verhoogd is. Dit betreft onder andere jicht, COPD, reumatoïde artritis, artritis psoriatica, OSAS 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 patiënten met diabetes en reeds bestaande hart- en vaatziekten. Om 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 vallen

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

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 (figuur 1.5). Het doel is, duidelijk te maken dat leefstijlveranderingen het relatieve risico aanzienlijk kunnen verlagen, evenals de verhoging van het risico dat optreedt met het ouder worden. Let op: Afbeelding 1.5 toont het relatieve, niet het absolute risico. 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. Dit kan nuttig zijn bij het geven van adviezen aan een jong persoon met een laag absoluut maar hoog relatief risico die de leefstijl moet veranderen 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
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 ideale risicofactoren. Iemand van 40 met hoge risicofactoren kan dus de risicoleeftijd hebben van een 60-jarige omdat het risico gelijk is aan dat van een 60-jarige met ideale risicofactoren (bijvoorbeeld niet-roker, totaalcholesterol van 4 mmol/l en bloeddruk van 120 mmHg) (Cooney, 2012). Risicoleeftijd is een intuïtieve en makkelijk te begrijpen manier om de verminderde leeftijdsverwachting van een jong persoon met een laag absoluut maar hoog relatief risico op hart- en vaatziekten uit te leggen wanneer er geen preventieve maatregelen worden genomen (Cooney, 2012). Van de risicoleeftijd is aangetoond dat deze onafhankelijk is van het gebruikte hart- en vaatziekteneindpunt (Cooney, 2012), waarmee het dilemma wordt omzeild van een keuze voor een risicobeoordelingssysteem dat is gebaseerd op hart- en vaatziekten mortaliteit of op hart- en vaatziekten morbiditeit. 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.

Cardiovasculair risico gedurende het leven

Conventionele schema's voor het voorspellen van hart- en vaatziekten maken een schatting van het 10-jarig risico op hart- en vaatziekten. Levenslange hart- en vaatziekten risicomodellen identificeren personen met een hoog risico op zowel de korte als lange termijn. Deze modellen verklaren het voorspelde risico naast andere risico's door andere aandoeningen gedurende de overgebleven verwachte levensduur van een individu.

Het 10-jarig risico herkent vooral personen die op de korte termijn baat zullen hebben bij een behandeling met geneesmiddelen. Geneesmiddelen werken vrij snel, en de vraag of geneesmiddelen moeten worden gebruikt, wordt voor een groot deel bepaald door het risico op korte termijn, zoals het 10-jarig risico. Een probleem van het risico op korte termijn is dat het grotendeels wordt bepaald door leeftijd en dat jongeren, en met name vrouwen, de streefwaarde niet bereiken. Een risicoschatting voor het hele leven kan volgens sommigen helpen het risico te verduidelijken, vooral onder jongeren en vrouwen.

Er is weinig bewijs voor de rol van het risico voor het hele leven bij behandelbeslissingen. Ook is er onvoldoende bewijs voor gefundeerde risicoschattingen voor het hele leven; er zijn evenmin duidelijke drempels voor risicoparameters. Een risicoschatting van hart- en vaatziekten voor het leven voor sommige groepen met een hoog risico op mortaliteit door andere oorzaken dan hart- en vaatziekten kan moeilijk te interpreteren zijn. Belangrijk is

bijvoorbeeld 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 risicostratificatie voor besluiten over behandeling te maken die gebaseerd is op het risico voor het hele leven. 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 hoge risicofactor maar een laag 10-jarig absoluut risico 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. Zowel de risicoleeftijd als het risico voor het leven liggen dichter bij het relatieve dan het absolute risico; voor beide is geen bewijsbasis voor een behandeling met geneesmiddelen.

Behandelimplicaties:
Alle personen jonger dan 50 jaar met verhoogde risicofactoren voor hart- en vaatziketen moeten worden geadviseerd over leefstijlfactoren (met nadruk op het vermijden van roken, overgewicht en sedentiare leefstijl) en de relatie tussen risicofactoren en de daaropvolgende ziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over wat de meest effectieve methoden zijn om gezondheidsgedrag bij jongere mensen te veranderen. Stoppen met roken, gezond gewichtsonderhoud en regelmatige aërobe activiteit zijn allemaal belangrijke manieren om advies en ondersteuning te bieden.

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 cardiovasculair 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 gebruik gemaakt worden van de bij jongeren genoemde relatieve-risicotabel, alsmede van een specifieke risicoscore voor ouderen (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

(Addendum (kwestbare) ouderen bij de CVRM). Voor antihypertensieve therapie is het bewijs voor effectiviteit sterker dan voor statines (Addendum (kwestbare) ouderen bij de CVRM). 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 (Addendum (kwestbare) ouderen bij de CVRM).

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) (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.

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. Dit hoofdstuk 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 risicoinformatie patiënten daadwerkelijk 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 zowel keken naar en rapporteerden over de effecten van familiaire voorgeschiedenis en genetische scores, 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

besluitnemingsdrempel ligt: 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 vaatziekten 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 meer 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, met een correctie 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 in staat waren hart- en vaatziekten te voorspellen boven de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten (dat wil zeggen gedefinieerd door de netto herclassificatie-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 hartklachten zou kunnen worden voorkomen door meting van de genetische score voor ischemische hartklachten, 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 variatie van het aantal risicofactoren voor hart- en vaatziekten (Guay, 2013; Wang, 2013), en een lager DNA-methylatieniveau wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ischemische hartklachten of beroerte (Baccarelli, 2010). Er is echter geen informatie beschikbaar over hoe 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 hartklachten; het relatief risico (RR) op mortaliteit door ischemische hartklachten is 1,3 tot 2,0 (Albert, 2006; Alter, 2014).
Vergeleken met de Framingham risicoscore, kon het risico zonder duidelijke reden aanzienlijk worden verminderd wanneer sociale achterstelling werd toegevoegd aan de risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten (Woodward, 2007).

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

Acute mentale stressoren kunnen triggers zijn voor acuut coronair syndroom (ACS). 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 neemt de incidentie van acuut myocardinfectie (AMI) met 21 keer toe gedurende de eerste 24 uur 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, oneerlijkheid en werkdruk) voorspellen vroegtijdige ischemische hartklachten bij mannen (relatief risico (RR) ∼1,2 tot 1,5) (Kivimaki, 2012). Langdurige stress in het gezinsleven verhoogt ook het risico op ischemische hartklachten (RR ∼2,7 tot 4,0) (Eaker, 2007; Kivimaki, 2015).

Klinische depressie en symptomen van depressiviteit voorspellen ischemische hartklachten (RR respectievelijk 1,6 en 1,9) (Spindler, 2005) en verslechteren de prognose (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 hartklachten (populatie attributieve risico's 21,1% bij vrouwen en 27,7% bij mannen). De NRI verbeterde significant (Schnohr, 2015). Paniekaanvallen verhogen ook het risico op ischemische hartklachten (RR 4,2) (Smoller, 2007). Angst is een onafhankelijke risicofactor voor ischemische hartklachten (RR 1,3) (Pogosova, 2015), voor cardiale mortaliteit na AMI (odds ratio (OR) 1,2) (Roest, 2010a) en cardiale gebeurtenissen (OR 1,7) (Roest, 2010b).

Uit meta-analyses bleek een 1,5 keer zo hoog risico op hart- en vaatziekten, een 1,2 keer zo hoog risico op ischemische hartklachten 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 hartklachten, zelfs na correctie voor depressie, bij patiënten met posttraumatisch stresssyndroom (Edmondson, 2013).
Vijandigheid is een persoonlijkheidskenmerk, gekenmerkt door uitgebreide aandoeningen van wantrouwen, razernij 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 personene 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). In de meeste gevallen komen psychosociale risicofactoren samen 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 myocardinfarct (MI) (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 vaatziektenmedicatie (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 beïnvloeden, de endothele werking en myocardperfusie (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 1.5.

Tabel 1.6 Vragen ter beoordeling psychosoiclae risiofactoren

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 person? • 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 geirriteerd door het gedrag van andere mensen?
Post-traumatische stress stoornis	• Ben u blootgesteld aan een traumatische gebeurtenis? • Heeft u last van nachtmerries of oncotroleerbare 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.

Ethnic minorities
Zie module 1.3.13.

Biomarkers
Algemeen gesteld kunnen biomarkers worden ingedeeld in inflammatoire (bijvoorbeeld CRP ultrasensitief, fibrinogeen), trombotische (bijvoorbeeld homocysteïne, lipoproteïne-geassocieerd fosfolipase A2), glucose- en lipide-gerelateerde markers (bijvoorbeeld apolipoproteïnen) en orgaanspecifieke markers (bijvoorbeeld renale, cardiale). Voor een risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten is die indeling echter meestal niet relevant. Vanuit het oogpunt van risicostratificatie (dat wil zeggen voorspellen van toekomstige hart- en vaatziekten) is de vraag of een biomarker causaal gerelateerd is aan hart- en vaatziekten of mogelijk een marker is voor preklinische ziekte evenmin relevant.

Een van de meest onderzochte en besproken biomarkers is CRP ultrasensitief. 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 bijdrage aan de bestaande methodes voor risicobeoordeling (Kaptoge, 2012).

Uit meta-analyses en systematische reviews blijkt dat de meerderheid van de andere circulerende en urinebiomarkers 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 bijna universeel kleiner dan de (aangepaste) RR's die in de literatuur worden genoemd voor deze biomarkers (Kooter, 2011). Bij deze patiënten, met name degenen met een gemiddeld risicoprofiel, zijn alleen kleine aanpassingen in het berekend risico gerechtvaardigd. Patiënten met een duidelijk verhoogd of laag risico mogen niet worden ingedeeld op basis van biomarkers (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 mate van halsslagader-IMT is een onafhankelijke voorspeller van hart- en vaatziekten maar lijkt een grotere voorspellende waarde te hebben bij vrouwen dan bij mannen.

Het gebrek aan standaardisatie bij de definitie en meting van IMT, de sterke variabiliteit en de lage intra-individuele reproduceerbaarheid hebben geleid tot bezorgdheid. Een recente meta-analyse kon geen toegevoegde waarde van IMT aantonen vergeleken met de Framingham Risicoscore bij het voorspellen van toekomstige hart- en vaatziekten, 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.

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 meer waarde zijn bij het voorspellen van hart- en vaatziekten. Aangezien sindsdien formele herclassificatie-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 1.3.4.

Enkel-armindex
Zie module 1.3.3.

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 worden opgemerkt door echocardiografie hebben een aanvullende voorspellende waarde (Taylor, 2007; Muiesan, 2004). Omdat er geen overtuigend bewijs bestaat dat echocardiografie de herclassificatie 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.

Clinical conditions affecting cardiovascular disease risk
Diabetes Mellitus
Bij diagnose of bij degenen die nog maar kort bekend zijn met de ziekte, is het risicoprofiel van diabetes mellitus niet vergelijkbaar met dat van ischemische hartklachten (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 hartklachten te benaderen na ongeveer tien jaar diabetes mellitus of bij personen met doelorgaanschade, zoals proteïnurie of een laag eGFR (Constantino, 2013; Wannamethee, 2011; Tonelli, 2012). Bij personen met diabetes mellitus met bestaande ischemische hartklachten is het vasculair risico ruim hoger dan voor patiënten met ischemische hartklachten zonder diabetes mellitus; zij hebben een aanzienlijk lagere 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 jongsaf aan aanwezig is (Lind, 2014). In de context van risicoschatting is besloten geen onderscheid te maken tussen beide vormen van diabetes. 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 moet zijn, worden de meeste patiënten met diabetes '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 UKPDS of ADVANCE risk engine (Woodward, 2016).

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 wordt geassocieerd met hart- en vaatziekten, ook na correctie voor klassieke risicofactoren (Schiffrin, 2007).

Hypertensie, dyslipidemie en diabetes mellitus komen vaak voor bij patiënten met chronische nierschade (CNS). Bovendien veroorzaken uremische toxines, inflammatoire mediatoren en promotors van calcificatie vasculaire schade en kunnen ze verklaren waarom CNS geassocieerd is met hart- en vaatziekten, zelfs na correctie voor conventionele risicofactoren (Schiffrin, 2007; Gansevoort, 2013). Een afnemende geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) is een belangrijk teken van een geleidelijk toenemende risico op hart- en vaatziekten gerelateerde mortaliteit, beginnend bij <60 ml/min/1,73 m^2 en geleidelijk oplopend tot een ongeveer drievoudig risico bij patiënten met waarden van 15 ml/min/1,73 m^2. 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 hart- en vaatziekten mortaliteitsrisico; de 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 of zonder diabetes mellitus (Fox, 2012) en bij patiënten met of zonder 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 c-statistieken significant verbeterden met de toevoeging van eGFR en albuminurie niveaus (Matsushita, 2015). Gebaseerd op deze gegevens, 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 GFR te schatten kan leiden tot een nog betere voorspelling van hart- en vaatziekten (Shlipak, 2013). De kosten in verband met de beoordeling van cystatine zijn echter nog te hoog om haalbaar te zijn in de klinische praktijk. Op basis van het bewijs besloot de werkgroep 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. Cardiotoxiciteit door chemotherapie heeft een rechtstreeks effect op de cel (anthracycline-achtig) door de aanmaak van reactieve zuurstofverbindingen (ROS) Het kan worden gemedieerd door topoisomerase IIβ in cardiomyocyten omdat er ternaire complexen (topoisomerase IIβ–anthracycline–DNA) worden gevormd die dubbelstrengbreuken opwekken in het DNA en veranderingen in het transcriptoom, wat de defecte mitochondriale biogenese en ROS-vorming veroorzaakt. Sommige middelen (fluorouracil, bevacizumab, sorafenib en sunitinib) wekken een rechtstreeks ischemisch effect op dat geen verband houdt met het vroege ontstaan van atherosclerotische laesies. Zij kunnen bovendien risicofactoren zoals hypertensie vergroten en atherosclerose versnellen, vooral bij oudere patiënten. Deze gevolgen kunnen onomkeerbaar zijn (type I-middelen) of deels omkeerbaar (type II-middelen) en kunnen jaren na de behandeling optreden. Anthracyclines zijn het prototype voor type I middelen en trastuzumab voor type II-middelen (Chen, 2012).

Cardiotoxiciteit door 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, concomitante toediening van andere cardiotoxische

geneesmiddelen en patiëntfactoren (jongere leeftijd, klassieke risicofactoren (Darby, 2013), voorgeschiedenis hartziekten).

De eerste stap bij het identificeren van een groter risico op cardiotoxiteit bestaat uit een zorgvuldige baseline-analyse van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. De eerste lijn, cardiologie en oncologie moeten samenwerken om zo optimale nazorg te bieden die ingaat op risicofactoren voor hart- en vaatziekten, maar ook op de bestaande ziekte. Positief, op de gezondheid gericht gedrag, waaronder leefstijl (gezonde voeding, stoppen met roken, regelmatig bewegen, 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 hartstoornissen 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 hartinsufficiëntie (HI) moeten waar nodig worden opgevolgd (McMurray, 2012). Een evaluatie van de LV-functie voorafgaande aan de behandeling is dus vereist (Plana, 2014). Er ligt een voorstel voor een gerichte behandeling van patiënten met vroeg LV-falen, in combinatie met afwijkingen in de global longitudinal strain en verhoging van biomarkers (in het bijzonder troponine) (Plana, 2014; Curigliano, 2012).

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. Dit vereist adequate communicatie tussen oncologie en cardiologie. Om de cardiotoxiciteit door chemotherapie type I te verminderen is een groot aantal profylaxebehandelingen, waaronder β-blokkers, angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers), dexrazozan en statines, getest en verzameld 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 door accentuering van bestaande risicopaden (Sattar, 2003). Eerdere, kleinere onderzoeken lieten al vermoeden 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 om een statine-geassocieerde verlaging van het

risico op hart- en vaatziekten bij auto-immuunziekten te 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, Bechterew 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 voor hart- en vaatziektenmorbiditeit en -mortaliteit (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 de Berlijnse vragenlijst, en slaperigheid gedurende de dag kan worden geanalyseerd met de Epworth Sleepiness Scale en oximetrie gedurende de nacht (Johns, 1991). Een definitieve diagnose vereist vaak polysomnografie, meestal tijdens een overnachting in een slaaplaboratorium waarbij meerdere fysiologische variabelen voortdurend worden vastgelegd. Behandelopties zijn gedragsverandering, zoals vermijden van alcohol, cafeïne of andere stimulerende middelen voor het slapen, meer lichaamsbeweging, stopzetten van slaapmiddelen en gewichtsbeheersing. Continue positieve ademwegdruk is de gouden standaardbehandeling die mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten en hart- en vaatziekten vermindert (Yu, 2017).

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 zwangerschapsgerelateerde hypertensie in combinatie met proteïnurie) komt voor bij 1 tot 2% van alle zwangerschappen. Onderzoeken wijzen uit dat pre-eclampsie wordt geassocieerd 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 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 worden vastgesteld of het verhoogde risico op hart- en vaatziekten na pre-eclampsie onafhankelijk van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten optreedt. Er zijn echter goede redenen om deze vrouwen te screenen op hypertensie en diabetes mellitus.

Zwangerschapsgerelateerde 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 (met andere woorden je kan het volledige risicoprofiel nog niet goed beoordelen). Deze vrouwen hebben mogelijk ook een verhoogd risico op diabetes mellitus, 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 tot slot duidt op een sterk verhoogd risico op toekomstige diabetes mellitus, met tot 50% verhoogde kans op het ontstaan van diabetes mellitus in de 5 jaar na de zwangerschap (Bellamy, 2009). In het verleden werden orale glucosetolerantietests aanbevolen om deze patiënten te screenen op diabetes mellitus, maar screening met behulp van nuchtere bloedglucose of geglyceerd hemoglobine heeft mogelijk de voorkeur (Venkataraman, 2015).

Niet-obstetrische aandoeningen

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 Naar verluidt wordt het 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.

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

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 of om belemmerende factoren bij het volgen van leefstijladviezen of medicatie voorschriften.

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.

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

Overweeg een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met OSAS.

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

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

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.

Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:754–756.

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.

Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017;318(2):156-166.

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;364:937–952.

1.3.1 Coronair-arterieel-calcium

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van een coronaire calcium score (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. 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 factoren die het risico beïnvloeden om zo 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.

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 vaatziekten 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 vaatziekten kreeg. Hierbij worden dus geen categoriegrenzen gehanteerd. (Pencina 2008)

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

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zowel cardiovasculaire mortaliteit/morbiditeit 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 10% 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. 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 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 (SRs) zijn opgenomen in de literatuuranalyse; de 2 aanvullende cohortstudies worden daarnaast globaal besproken. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de SRs 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 4e studie is een substudie 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 voegden in 2015 een 4e 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% CI 16 tot 34%), in de Heinz-Nixdorf-Recall (HNR) studie 20% (95% CI 7 tot 33%) (bij categoriegrens voor intermediair risico van 6 tot 20%) en in de Rotterdam studie 14% (95% CI 4 tot 24%).

Paixao

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

Baber

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

Hoffmann

De coNRI in de Framingham Heart Study door toevoeging van de CAC-score aan de Framingham Risk Score was 32% (95% CI 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% CI 1 tot 42%). Voor het eindpunt 'major CVD' (major CHD of ischemisch CVA) was de coNRI 25% (95% CI 8 tot 41%) en de caNRI 20% (95% CI 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 SRs van Peters (AMSTAR 8/11). De resultaten van de SRs 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 heeft, want een Agatstonscore van 0 heeft een negatieve voorspellende waarde van bijna 100% voor het uitsluiten van significante coronaire vernauwing (Haberl, 2001). Andere onderzoeken hebben echter de negatieve voorspellende waarde van CAC in twijfel getrokken omdat bij afwezigheid van CAC nog altijd significante stenose mogelijk is (Marwan, 2009). Meerdere prospectieve onderzoeken hebben een verband aangetoond tussen CAC en ischemische hartklachten, en de Agatstonscore is een onafhankelijke voorspeller voor ischemische hartklachten (Hecht, 2001). Belangrijk is ook dat door de CAC erbij te betrekken, de risicoschatting voor hart- en vaatziekten kan 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).

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).

De kosten en blootstelling aan straling zijn redenen tot zorg. Voor de CAC-scoring bedraagt de stralingsblootstelling met correct gekozen technieken <1 mSv. Vrijwel elk ziekenhuis heeft de beschikking over een CT-scan voor het uitvoeren van een CAC-score. De kosten voor een CT-scan zijn ongeveer 70 euro.

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.

Aanbeveling

Een CAC-score, indien beschikbaar, kan overwogen 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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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>	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 reclassificati	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 (CI) 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 (6-33) -intermediate 31 **C**: -overall 14 (4-24) **D**: -overall 25 **- Δ C-statistic**	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)

	Niet commercieel (deze SR); niet gerapporteerd per studie	e-maat 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				**A**: 0.76 → 0.81 : 0.05 **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 (CI) in %** **A**: -overall 25 (16-34) -intermediate 55 (41-69) **B:** intermediate risk 10-20% -overall 22 -intermediate 22 intermediate risk 6-20% -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% (CI 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
Medline (PubMed) 2005-april 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) OR cohort studies(mh)) (ontdubbeld)	538

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 NRI's, zoekdatum Dec 2014.	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.
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) was bij deelnemers met een BMI van minimaal 20 kg/m^2 (deelnemers met een BMI<20kg/m^2 werden geëxcludeerd om te corrigeren voor nonlineaire associaties) de HR voor hart- en vaatziekten 1,23 (95% BI 1,17 tot 1,29). Wanneer gecorrigeerd werd voor baseline systolische bloeddruk, geschiedenis van diabetes, en totaal en HDL-cholesterol, was de HR voor 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 en lipiden beschikbaar is.

NRI

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 was -0,19% (95% BI -0,70 tot 0,32; P=0,461) dit was gebaseerd op de data van 43.944 deelnemers van 20 studies (4777 cases). De C-index verandering 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 (≥30kg/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 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.

Aanbeveling

Zie af van het meewegen van BMI 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)

Research question:

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 Enkel-armindex

Uitgangsvraag

Wat is de reclassificatie potentie van de enkel-armindex voor het berekenen van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten zonder 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 stenose tussen de aorta en de distale beenslagaderen. Vanwege de acceptabele gevoeligheid (79%) en specificiteit (90%), een EAI <0,90 wordt gezien 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 patiënten met een EAI <0,9 heeft geen typische claudicatio en het is aanwezig bij 12 tot 27% van asymptomatische personen >55 jaar (McDermott, 2002).

De EAI is omgekeerd evenredig aan het risico op hart- en vaatziekten, maar er bestaat controverse over de mogelijkheid de EAI te gebruiken om patiënten te herclassificeren in verschillende risicocategorieën (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):

P: personen zonder hart- en vaatziekten;
I: enkel-armindex en risicoscore op hart- en vaatziekten (berekend op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk, totaalcholesterol en HDL);
C: risicoscore op hart- en vaatziekten (berekend op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk, totaalcholesterol en HDL);
O: 10-jaars risico op hart- en vaatziekten en Net Reclassification Iprovement (NRI).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zowel 10-jaars risico op hart- en vaatziekten en net reclassification improvement (NRI) 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 10% 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 de 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 de 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
Cardiovasculaire morbiditeit
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).

Cardiovasculaire mortaliteit
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).

Cardiovasculaire morbiditeit
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).

Cardiovasculaire mortaliteit
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 CVR, dan kan de EAI wel meegewogen worden in de

Aanbeveling

Zie af van een EAI 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 1.3.3

Evidence-tabellen

A: Evidencetabel 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	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 definities van 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		**NRI in intermediaire groep** **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 Exclusiecriteria: -niet- blanke populatie -niet-valide EAI -coronaire hartziekten	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.

		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: Evidencetabel 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 40-75 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

1.3.4 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 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 op 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.

Zoeken en selecteren

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

> Leid 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: ecg en risicoscore op hart- en vaatziekten (berekend op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-C);
C: risicoscore op hart- en vaatziekten (berekend op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-C);
O: 10-jaars risico op hart- en vaatziekten en Net Reclassification Improvement (NRI).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 10-jaars risico op hart- en vaatziekten en Net Reclassification Improvement 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 10% 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, totaal cholesterol 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

Cardiovasculaire morbiditeit

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).

Cardiovasculaire mortaliteit

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

Cardiovasculaire morbiditeit

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.

Cardiovasculaire mortaliteit

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

Cardiovasculaire morbiditeit

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).

Cardiovasculaire mortaliteit

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 1.3.4

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%	**<u>Cardiovasculaire mortaliteit</u>** **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[#]	<u>Type of study:</u> Copenhagen City Heart Study <u>Setting and Country</u>: Denemarken <u>Source of funding:</u> 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 <u>Definitie CV events</u> Op basis van ICD codering <u>Beoordeling ECG:</u> 12-lead ECG, gecodeerd volgens de Minnesota Code Classification system, beoordeeld door 2 reviewers (bij verschil van inzicht een senior) <u>Definitie ECG afwijking:</u> <u>Major:</u> • -Q-QS • -LVH • -WPW syndroom • complete bundeltak- of intraventriculaire block • -boezemfibrilleren, of –flutter • -grote ST-T veranderingen <u>Minor:</u> -geringe ST-T veranderingen	Mediane follow-up 18 jaar CV events 7,8% Missende data 7,7%	**<u>Cardiovasculaire mortaliteit</u>** Major ECG afwijkingen HR 1,47 (95% BI 1,22-1,78)* 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 0,72-1,43)* Subgroep intermediair risico en leeftijd 40-70 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)

5

1.3.5 Urinezuur

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van verhoogde 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 het hebben van verhoogd 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 morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Per uitkomstmaat:

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 naar het reclassificatie potentie van urinezuur bij een schatting 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 op basis van de Framingham Risk Score de schatting van het risico op hart- en vaatziekten verbeterde. Daartoe werd data 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

<u>Coronaire hartziekten (morbiditeit en mortaliteit)</u>

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 een tabel 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 1.6 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

Zie af van een bepaling van het urinezuur 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 1.3.5

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.

5

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

1.3.6 Reumatoïde artritis

Uitgangsvraag

Is reumatoïde artritis een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van 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 rechtstreeks en niet-rechtstreeks te beïnvloeden doordat ze bestaande risicobanen accentueren (Sattar, 2003). Terwijl eerdere kleine onderzoeken er al op wezen dat RA het risico op hart- en vaatziekten sterker verhoogt dan andere risicomarkers, 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: patiënten zonder hart- en vaatziekten;
I: reumatoïde artritis;
C: geen reumatoïde artritis;
O: cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit;

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zowel cardiovasculaire morbiditeit als cardiovasculaire mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de onderzoeken gebruikte definities.

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 door met een funnel plot en Egger's test voor assymmetrie.

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) verrichten 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 (2014) 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, 2014). 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 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

Cardiovasculaire morbiditeit

In 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 sensitiviteits analyse, 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 kwam overeen met die van een patiënt zonder reumatoïde artritis en 10 jaar ouder.

In het onderzoek van Castaneda (2016) was het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met reumatoïde artritis 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 (2014) 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, 2014). 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).

Cardiovasculaire mortaliteit

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 (2014) werd een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit gevonden bij zowel patiënten met reumatoïde artritis zonder DMARDS HR 1,43 (95% CI 1,28 tot 1,59) als met DMARDS HR 1,66 (95% CI 1,48 tot 1,86) ten opzichte van de algemene populatie (Ogdie, 2014).

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, 2014)*

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, 2014)*

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. Dit advies is in overeenstemming met de 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 1.3.6

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 1-15 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 <u>N, leeftijd (range gemiddeld in jaren):</u> 41490, 46,3 to 64,1 <u>*Geslacht*</u>*:* 62-100% vrouw				kwaliteit. De gemiddelde follow-up was relatief kort. De kwaliteit van de SR was goed (AMSTAR 10/11). <u>Niveau van bewijs:</u> GRADE (per vergelijking en uitkomst maat, inclusief redenen voor af/opwaarderen) <u>Uitkomst cardiovasculaire morbiditeit:</u> Deze uitkomst wordt geupdate met de 3 geselecteerde cohorten. <u>Uitkomst cardiovasculaire mortaliteit:</u> Deze uitkomst wordt geupdate met 1 geselecteerd cohort.

ACR=American College of Rheumatology, ARA= American Rheumatism Association, SMR= gestandaardiseerde mortaliteit ratio

B. Evidencetabel 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,	<u>Interventiegroep:</u> <u>Patienten met reumatoide artritis</u>	rheumatoide arthritis	Gemiddelde follow-up (SD): 4.6 (2.8)	**Cardiovasculaire morbiditeit <u>myocardinfarct</u>:**	* 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

1.3.7 Artritis psoriasis

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).

Bij alle auto-immuunaandoeningen tot slot verdienen de geneesmiddeleninteracties van ontstekingsremmers en immunosuppressiva met, bijvoorbeeld, statines, antitrombotica en antihypertensiva de aandacht.

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 (patiënten zonder hart- en vaatziekten;
I: artritis psoriatica;
C: geen artritis psoriatica;
O: morbiditeit en mortaliteit 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, 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.

Hart- en vaatziekten mortaliteit

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 gebruikte 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, 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 psoriasis 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 de risicoschatting op basis van SCORE met 1,5 te vermenigvuldigen. Gezien de gelijkende onderliggende pathologie wordt daarom ook bij patiënten met artritis psoriasis geadviseerd te overwegen een risicoprofiel op te stellen.

Aanbevelingen

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

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 Ziekte van Bechterew

Uitgangsvraag

Is de ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis) een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten bij patiënten 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. Het is de vraag of ankyloserende spondylitis inderdaad 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: cardiovasculaire morbiditeit en cardiovasculaire- en totale mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zowel cardiovasculaire morbiditeit als cardiovasculaire mortaliteit 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=19.082) hadden 1.400 deelnemers (7%) ankyloserende spondylitis. De geïncludeerde groep zonder inflammatoire ziekte bestond uit 483.559 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. Elke 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 21.473 AS-patiënten geïncludeerd en 86.606 patiënten zonder ankyloserende spondylitis. De follow-up tijd werd gerapporteerd in patiënt jaren. In de AS-groep was het aantal patiënt-jaren 166.920 (=7,8 jaar gemiddeld) en in de groep zonder ankyloserende spondylitis was het aantal patiënt jaren 1686.461 (=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 8.616 individuen en het 1% random sample van individuen zonder ankyloserende spondylitis uit 50.699 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

<u>Cardiovasculaire morbiditeit</u>

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.

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.

Cardiovasculaire mortaliteit

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, deprivation, 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

Cardiovasculaire morbiditeit: de bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door beperkte follow-up duur en onbekende uitval, -1); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende definiëring van uitkomstmaat, -1); publicatiebias (-1).

Cardiovasculaire mortaliteit: de bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiovasculaire 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, -1); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende definiëring van uitkomstmaat, -1); publicatiebias (-1).

Conclusies

Cardiovasculaire morbiditeit

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)*

Cardiovasculaire mortaliteit

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

Patiënten met ankyloserende spondylitis hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten vergeleken met de algemene populatie. Actief screenen op de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren lijkt daarom aangewezen. Voor het inschatten van het vasculaire risico kan vervolgens de risicotabel worden gebruikt, waarbij het berekende risico naar alle waarschijnlijkheid een onderschatting van het werkelijke risico zal zijn. Alleen is het niet duidelijk hoeveel hoger het risico moet worden ingeschat. Bij AS-patiënten die een risico hebben dat net onder de behandeldrempel ligt kan toch voor behandeling gekozen worden vanwege het hogere risico.

Aanbeveling

Overweeg om een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen bij patiënten met 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 1.3.8

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 40-49 = 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

5

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

1.3.9 Jicht

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van jicht bij het schatten van het risico op 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 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 gegeven dat de deelnemers reeds een bepaalde periode geen hart- en vaatziekten hebben gekregen is 44% hoger vergeleken met deelnemers zonder jicht (HR 1,44 95%BI: 1,18 tot 1,76). Deze hazard ratio is voor de volgende confounders gecorrigeerd: leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van co-morbiditeiten (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 1.7 worden de absolute risico per geslacht weergegeven.

Tabel 1.7 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)

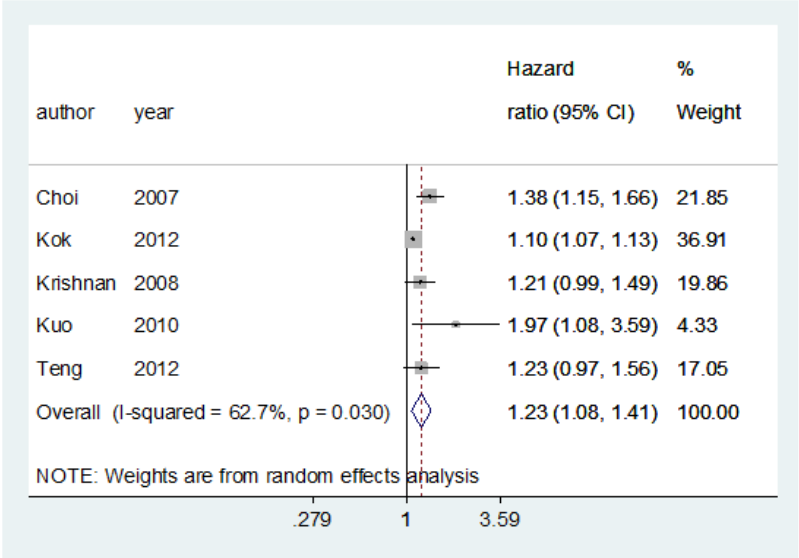
Het risico op een hart- en vaatziekte event gedurende follow-up is 6% en 25% verhoogd voor mannen en vrouwen, respectievelijk. De corresponderende hazard ratio's waren 1,06 (95%BI: 1,01 tot 1,12) en 1,25 (95%BI: 1,15 tot 1,35). Deze effectschatters waren voor de volgende variabelen gecorrigeerd: geslacht, 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

De 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 1.8). Alle effectschattingen waren voor bekende risicofactoren gecorrigeerd.

Figuur 1.8 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 twee niveaus 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	<u>Inclusion criteria</u>: • ICPC code for gout (T92) • Free of prior CVD at baseline • Follow-up data available between 1st January 2008 till 28 February 2014 <u>N total at baseline</u>: Intervention: 1859 Control: 6334 <u>Important prognostic factors[2]</u>: Age ± SD: I: 58 (14) C: 58 (14) Sex: I: 72% M	Gout (based on ICPC code T92)	Non-gout	<u>Length of follow-up</u>: Gout: Mean 29.8 months (SD 20.2) Non-gout: mean 26.8 months (SD 19.9) <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 (%) 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	Inclusion criteria: • Aged over 50 at baseline • Incident diagnosis of gout • Consulting primary care between 1987 and 1999 Exclusion criteria: • Previous history of vascular disease N total at baseline: Intervention: 8386 Control: 39766 Important prognostic factors[2]: 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	Length of follow-up: Not reported 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 (%) 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 evidencetabellen 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 IBD

Uitgangsvraag

Is het hebben van inflammatory bowel disease (IBD: M. Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU)) een onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van hart- en vaatziekten en speelt de ziekteactiviteit daarbij een rol?

Inleiding

Uit observationele studies is gebleken dat patiënten met IBD mogelijk een verhoogd risico hebben op arteriële trombo-embolische events zoals een myocardinfarct of ischemisch CVA, 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 en, secundair, of de mate van ziekteactiviteit daarbij een rol speelt.

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: patiënten met IBD en zonder hart- en vaatziekten;
I: patiënten met IBD;
C: patiënten zonder IBD;
O: cardiovasculaire morbiditeit en cardiovasculaire- en totale mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zowel cardiovasculaire morbiditeit als mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Er is voor gekozen om niet een klinisch relevante effectgrootte te definiëren want deze is lastig vast te stellen voor een risicofactor. Er is voor gekozen om uit te gaan van een significant verschil tussen de interventie - en controlegroep.

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 SRs/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 informatie geeft over de uitkomstmaat sterfte door een hart- en vaatziekten (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

Onder zoeken	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)

Ischemische hartziekte

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 van 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 dient 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 1.3.10

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	<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			D • PAD 115/397 E • CVA 456/3327 F • IHD 390/3096 G • IHD 863/243844 H • IHD 47/33 • CVA 1222/pop.est. • IHD 3872/pop.est.		Downgrade met 1 niveau vanwege grote heterogeniteit? (of is dat te 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%

5

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 narratief zonder beschreven methodologie	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.
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.

1.3.11 HIV

Uitgangsvraag

Is hiv en of de antiretrovirale medicatie, een onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van een hart- en vaatziekte?

Inleiding

Hiv is geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van een van hart- en vaatziekte 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: patiënten met hiv zonder hart - en vaatziekten;
I: blootstelling aan hiv met of zonder antiretrovirale medicatie;
C: algemene populatie zonder hiv;
O: incidentie en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit door een hart- en vaatziekte en incidentie 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. Er is voor gekozen om geen klinisch relevante effectgrootte te definiëren aangezien deze lastig is vast te stellen voor een risicofactor. Er is voor gekozen om uit te gaan van een significant verschil tussen de interventie - en controlegroep.

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 geen nieuwe onderzoeken op.

Één 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

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).

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 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 laag.

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.

Conclusies

Laag 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 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.

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
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	Zeer 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 retrovirale 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). De andere 2 onderzoeken zijn alleen gepresenteerd op een congres en niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift (Benito, 2003; Klein 2007). Hierdoor is geen beoordeling van de kwaliteit mogelijk. Het risico op bias is op 2 elementen verhoogd, waardoor de kwaliteit van bewijs met 2 niveaus wordt afgewaardeerd.

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.

1.3.12 COPD

Uitgangsvraag

Is het hebben van COPD een onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van een hart- en vaatziekte?

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 COPD.

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: patiënten met COPD zonder hart- en vaatziekten;
I: blootstelling aan COPD;
C: patiënten zonder COPD;
O: mortaliteit door hart- en vaatziekten, incidentie hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit door hart- en vaatziekten en de incidentie van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de onderzoeken gebruikte definities. Er is voor gekozen om niet een klinisch relevante effectgrootte te definiëren want deze is lastig vast te stellen voor een risicofactor. Er is voor gekozen om uit te gaan van een significant verschil tussen de interventie - en controlegroep.

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.

één 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. De odds op hart- en vaatziekten is 146% verhoogd bij het hebben van COPD vergeleken met geen COPD.

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) blijft 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 1.3.12

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) <u>Cardiovascular events</u> N = (COPD/controls) 122646/449027 2.46 (2.02-3.00) <u>ischaemic heart disease</u> 2.28 (1.76 to 2·96) <u>coronary heart disease</u> 1.86 (1.51 to 2.30) <u>myocardial infarction</u> 2.71 (1.69 to 4.35) <u>angina pectoris</u> 8.16 (3.08 to 21.59) <u>cardiac dysrhythmia</u> 1.94 (1.55 to 2.43) p <u>cerebrovascular disease</u>	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.

5

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

1.3.13 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 risicoinformatie 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: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: etnische groepen toegevoegd aan een predictiemodel: Surinamers, Turken, Marokkanen, Aziaten, Oost-Europeanen en Afrikanen;
C: etnische groepen niet toegevoegd aan een predictiemodel;
O: Hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten

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

Per uitkomstmaat

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) gebruikten 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 19.811 deelnemers, zonder bekende geschiedenis van hart- en vaatziekten werden gebruikt voor de analyse. Deze deelnemers werden gerandomiseerd naar een ontwikkel sample (N=13.207) en een validatie sample (N=). 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 (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 negroïden (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 negroïden (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 negroïden 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 in van Drawz (2012) en geeft aan in hoeverre het model inclusief chronische nierziekte en etniciteit (negroïden en niet-negroïden) 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- negroïdee mannen NRI 1.3%, P=0.54; niet negroïde vrouwen NRI -5.5%, P=0.11; negroïden mannen NRI -4.1%, P=0.46; negroïden 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	Er is geen bewijs 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

QRISK

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.

Tekst uit de Europese richtlijn

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 (Schofield, 2011).

Met betrekking tot overige categorieën laten enkele Nederlandse cohortonderzoeken een wisselend beeld zien van verhoogde prevalenties, op relatief jongere leeftijd, van diabetes, (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 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 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 1.3.13

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 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.

Module 2 Risicofactor interventie

Uitgangsvraag

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen

2.1 Leefstijladviezen
- 2.1.1 Gedragsverandering
- 2.1.2 Psychosociale factoren
- 2.1.3 Sedentaire leefstijl and fysieke activiteit
- 2.1.4 Stoppen met roken-interventie
- 2.1.5 Voeding
- 2.1.6 Lichaamsgewicht

2.2 Lipiden
- 2.2.1 Streefwaarde van LDL-C
- 2.2.2 Non-HDL-C
- 2.2.3 Behandeling lipiden

2.3 Bloeddruk
- 2.3.1 Bloeddrukmeting
- 2.3.2 Behandeling

2.4 Antithrombiotische therapie

2.5 Medicatietrouw

2.1 Leefstijladviezen

2.1.1 Gedragsverandering

Uitgangsvraag

Hoe kan gedragsverandering omwille van een gezonde leefstijl tot stand gebracht worden en behouden worden?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

- Wat is de beste benadering voor het bewerkstelligen van verandering?
- Welke methoden en technieken kan de zorgverlener toepassen?

Inleiding

'Leefstijl' is meestal gebaseerd op langdurige gedragspatronen die in stand worden gehouden door de sociale omgeving. Individuele en omgevingsfactoren hinderen het vermogen een gezonde leefstijl aan te nemen, 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 de ervaringen, gedachten, zorgen, eerdere 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). De principes van effectief communiceren (Martin, 2014) (tabel 2.1) maken de behandeling en het voorkomen van hart- en vaatziekten eenvoudiger.

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 patient om zijn of haar gedrag positief te veranderen (Rubak, 2005).

Eerdere, niet-geslaagde pogingen beïnvloeden vaak deze motivatie en vertrouwen bij toekomstige verandering. Een belangrijke stap is 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 tien strategische stappen in tabel 2.2 kunnen helpen bij het begeleiden van gedragsverandering (U.S. Preventive Task Force, 1996). Voor Nederland is door Heijmans en andere de kennis rondom zelfmanagement voor personen met chronische ziekten bijeengebracht (Heijmans, 2015).

Tabel 2.1 Principes van effective communicatie om gedragsverandering te bevorderen

Breng genoeg tijd door met de persoon voor het maken 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, zelfreflectie over de motivatie en de kans op succes
Spreek met de persoon op zijn of haar niveau en ondersteun elke verbetering in leefstijl
Stel vragen 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 ondesteuning 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 2.2 Tien strategische stappen om gedragsverandering te vergemakkelijken

1. Ontwikkel een therapeutische allicantie.
2. Adviseer alle individuen met een risico op of met manifeste hart- en vaatziekten.
3. Geef personen de kans om de relatie tussen hun gedrag en gezondheid te begrijpen.
4. Help individuen de belemmeringen voor gedragsverandering te beoordelen.
5. Krijg toezeggingen van individuen over het erop nahouden van hun gedragsverandering.
6. Betrek individuen bij het identificeren en selecteren van de risicofactoren om te veranderen.
7. Gebruik een combinatie van strategieën, waaronder versterking van de verandervermogen van het individu.
8. Ontwerp een plan voor aanpak voor de leefstijlaanpassingen.
9. Betrek andere gezondheidsmedewerkers waar mogelijk.
10. Volg de voortgang via controles.

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

Het combineren van de kennis en vaardigheden van zorgverleners (zoals artsen, verpleegkundigen, psychologen, deskundigen op het gebied van voeding, hartrevalidatie en sportgeneeskunde) 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). 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 (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).

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 sociaal-economische 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).

Gedragsverandering is effectief. Deze conclusie komt overeen met de ESC-richtlijn en is steeds opnieuw bevestigd. 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 zorgverlener. De focus kan liggen op het vergroten van het vermogen tot zelfmanagement door patiënten en de mate waarin zorgverleners daaraan kunnen bijdragen.

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.

Ondersteuning bij zelfmanagement onder andere door het aanleren van vaardigheden en actieve participatie kan gunstige resultaten hebben.

Aanbevelingen

Gebruik breed geaccepteerde cognitieve gedragsstrategieën, zoals motiverende gespreksvoering, om leefstijlverandering te ondersteunen.

Betrek een multidisciplinair team van zorgverleners, waaronder bijvoorbeeld verpleegkundigen, diëtisten en psychologen, 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 leefstijl, 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 socio-economische 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. Psychosociale risicofactoren vormen een hindernis bij therapietrouw en pogingen de leefstijl te verbeteren, en bij het bevorderen van gezond gedrag onder patiënten en de bevolking.

Socio-economische status, sociale isolatie, gebrek aan sociale steun en chronische stress, hebben invloed op de leefstijl van patiënten en hun cardiovasculaire risico. Sociale armoede lijkt belangrijk als oorzaak van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten; ongunstige psychosociale omstandigheden blijken gerelateerd aan een hogere incidentie van de bekende risicofactoren, en daarmee geassocieerd met een toename van hart- en vaatziekten. Daarnaast is het lastiger 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 ondersteunende zorgverlener-patiëntinteractie zijn (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 in de eigen taal van de patiënt, draag hoop uit en opluchting over schuldgevoelens, versterk adaptieve gedachten en acties.
- Informeer bij ernstige mentale symptomen naar behandelingsvoorkeuren en deel in de besluitneming over 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 en/of spierontspanning.

Het is aangetoond dat 'collaborative care' van grote en blijvende invloed kan zijn op depressie; dit kan bestaan uit een systematische beoordeling van de depressie, een zorgmanager (geen arts) die de longitudinale symptoommonitoring uitvoert, behandelinterventies en zorgcoördinatie en aanbevelingen voor en behandelingen middels getrapte zorg door een specialist (Huffman, 2014a). Collaborative care bij depressie leidde tot een 48% lager risico op het ontstaan van eerste ischemische hartklachtengebeurtenissen 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 vormen van gezondheidsgedrag (Glozier, 2013).

Bij patiënten met bestaande ischemische hartklachten zijn behandelingen van de geestelijke gezondheid voor depressie (psychotherapie en/of medicatie) gematigd effectief bij het verminderen van cardiale gebeurtenissen (NNT 34), maar leiden niet tot een vermindering van de totale mortaliteit (Rutledge, 2013). Collaborative care is vooral effectief bij symptomen van depressie en deels effectief voor de hartprognose (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 GGO'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 onwillige patiënten met ischemische hartklachten kan een groepsinterventie gericht tegen vijandige gevoelens niet alleen leiden tot een verlaging van het onvriendelijke gedrag, 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

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

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 depressie of angststoornis volgens vigerende richtlijnen om zowel hun psychische als fysieke gezondheid te bevorderen.

Behandeling van psychosociale risicofactoren met preventie van hart- en vaatziekten als doel, kan worden overwogen als de psychosociale risicofactor op zichzelf een ziekte is (zoals bijvoorbeeld depressie), of als de psychosociale risicofactor de klassieke risicofactoren negatief beïnvloedt (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.

Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy versus 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 fysieke 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 of het ontstaan van diabetes (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 vermindert (Pan, 1997). Hoeveel beweging nodig is om het risico op diabetes 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 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 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 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

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

Adviseer om veel stilzitten 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 kans 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: 24,1% 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 met geen 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 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 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 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.

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:

- Welke voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen verlagen het risico op hart- en vaatziekten?
- Hoe ziet de huidige voedselconsumptie in Nederland eruit en welke adviezen zijn wenselijk?

Inleiding

De European Society of Cardiology (ESC) 'EU guidelines on CVD prevention in clinical practice' uit 2016 en het Nederlandse Gezondheidsraadsadvies 'Richtlijnen goede voeding 2015' beschrijven de wetenschappelijke stand van zaken met betrekking tot voeding in relatie tot hart- en vaatziekten. In de ESC-richtlijn wordt het accent op voedingsstoffen gelegd, terwijl de Gezondheidsraad in haar advies het accent op voedingsmiddelen legt. Sinds het verschijnen van deze richtlijnen zijn enkele onderzoeken gepubliceerd, die over controversiële voedingsproblemen op het terrein van vetten en zout meer helderheid verschaffen. Deze onderzoeken zijn meegenomen in de overwegingen.

Uit de Voedsel Consumptiepeilingen in Nederland blijkt dat een groot aantal personen de Richtlijnen goede voeding niet haalt. Het Voedingscentrum heeft deze richtlijnen vertaald in de nieuwe 'Schijf van Vijf' (www.voedingscentrum.nl). Dit vraagt ook om actualisatie van de voedingsadviezen in de standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de zorgstandaard van het Platform Vitale Vaten.

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 voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen verlagen het risico op hart- en vaatziekten?

Introductie

Voedingsgewoonten beïnvloeden het risico op hart- en vaatziekten, omdat zij risicofactoren zoals cholesterol, bloeddruk, lichaamsgewicht en diabetes mellitus beïnvloeden, of door andere effecten (European Heart Network, 2017). Een samenvatting van de adviezen uit de Richtlijn goede voeding (2015) van de Gezondheidsraad is opgenomen in 2.3 Kader 1 (Gezondheidsraad, 2015). In 2.4 Kader 2 staat een verkorte beschrijving van de implementatie van deze richtlijnen door het Voedingscentrum in het voorlichtingsmodel, de Schijf van Vijf. 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 maar een beperkt aantal gerandomiseerde klinische onderzoeken. De invloed van voeding wordt op drie niveaus bestudeerd: voedingsstoffen, voeding/voedselgroepen 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.

Het aandeel dat een voedingsstof levert aan de totale inneming van energie is het energiepercentage. De som van de energiepercentages eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten is per definitie 100 (Gezondheidsraad, 2001).

Tabel 2.3 Kader 1 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 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.

Tabel 2.4 Kader 2 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 voorkeursproducten uit de Schijf van Vijf te eten, en 3 tot 5 per dag iets kleins en maximaal 3 keer per week iets groots buiten de Schijf te eten (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.

Aanbevelingen Voedingscentrum voor aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voedingsmiddelen (gram/dag) (Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015) per leeftijdscategorie en geslacht.

Onderstaande voedingsmiddelen dekken 85% van de energiebehoefte en voorzien in voldoende essentiële voedingsstoffen per doelgroep voor het Nederlandse voedingspatroon.

Tabel 2.5 Kader 3

	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 (helft volkoren) en aardappelen (porties 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. 3x 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

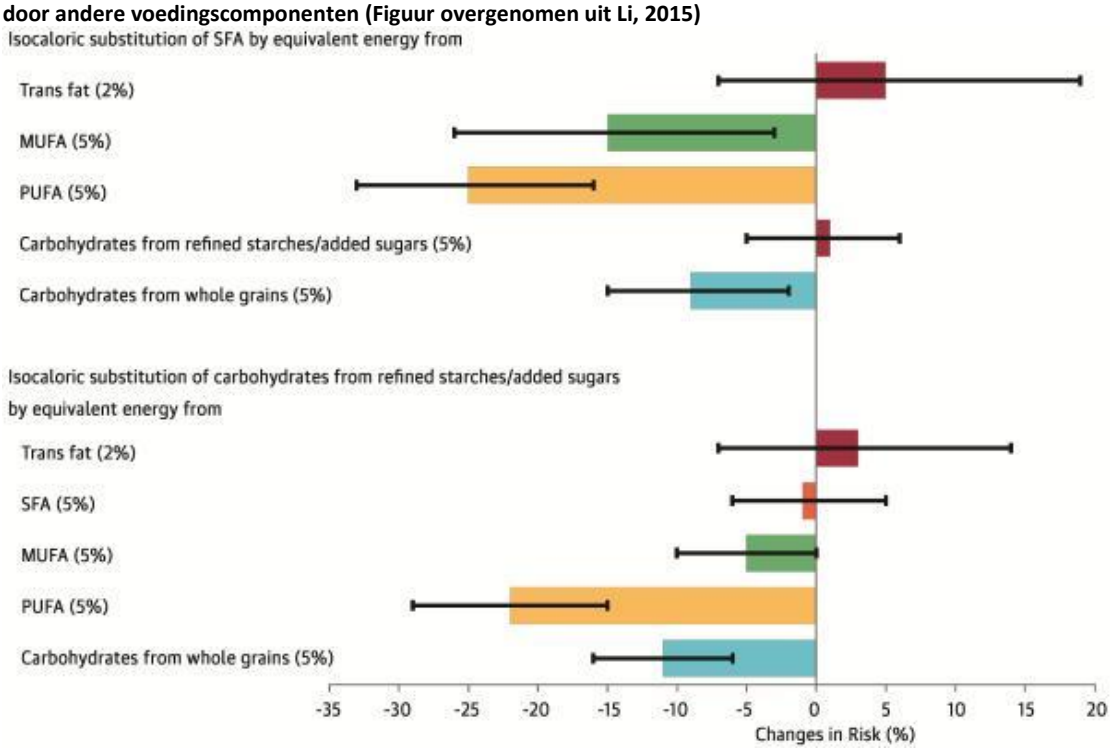
Vetzuren

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 vaatzieten toe met 1% (Li, 2015; zie ook figuur 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 2.6 Geschatte daling in cardiovasvulair 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 (solide balken) uitgedrukt in % met 95% betrouwbaarheidsinterval (zwarte lijn).

Enkelvoudig onverzadigde verzuren (EOV's) hebben een gunstig effect op LDL-C-spiegels wanneer zij verzadigde vetzuren of koolhydraten (suikers) vervangen, maar het effect op coronaire hartziekten (CHZ) is kleiner dan bij vervanging van verzadigd vet door meervoudig onverzadigd (Mensink, 2016; Sacks, 2017).

Meervoudig onverzadigde vetzuren (MOV's) verlagen LDL- cholesterolspiegels en in mindere mate HDL- cholesterolspiegels wanneer zij verzadigde vetzuren vervangen. MOV's kunnen worden onderverdeeld in twee subgroepen: omega-6-vetzuren, voornamelijk uit plantaardige voeding en omega-3-vetzuren, voornamelijk uit visolie en vetten. Binnen de subgroep omega-3-vetzuren zijn vooral eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur (EPA/DHA) van groot belang. Ze wijzigen het serumcholesterolgehalte 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 bij bijna 5.000 hartinfarct patiënten die optimaal met medicatie behandeld werden, werd geen effect van margarines verrijkt met visvetzuren en alpha linoleenzuur op hart- en vaatziekten aangetoond (Kromhout, 2010). Wel werd aangetoond dat degenen die gezond aten een 30% lager cardiovasculair en sterfterisico hadden (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 totaal cholesterol (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% (Mozafarian, 2006).

Er wordt maximaal 1 energieprocent uit transvetzuren aanbevolen: hoe minder hoe beter. In Nederland wordt 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 (∼9 tot 10 g/dag), terwijl de aanbevolen maximale hoeveelheid 5 g/dag is. De Nederlandse Gezondheidsraad adviseert <6 g/dag. De optimale hoeveelheid is mogelijk nog wel lager: ∼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'Donell, 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.

Gemiddeld 80% van het zout in de voeding is afkomstig uit bewerkte voedingmiddelen en slechts 20% wordt later zelf toegevoegd. Zoutreductie kan worden bereikt door andere voeding te kiezen (minder bewerkt voedsel, meer eenvoudig voedsel in basisvoedingsmiddelen) en een andere samenstelling van voedsel (lager zoutgehalte).

Kalium heeft een gunstig effect op de bloeddruk. 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.

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. 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 (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 gebrek aan vermogen was het niet mogelijk specifiek te kijken naar 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.

Vezels

Recente meta-analyses van prospectieve cohortonderzoeken tonen aan dat een verhoging van de totale dagelijkse inname van vezels met 7 g/dag wordt 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 wordt 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. 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 totaal cholesterol en LDL-C-spiegel verlaagt.

Voedsel en voedselgroepen

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 ~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 toegeschreven aan de omega-3-vetzuren in 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.

Voor visolie zijn drie gerandomiseerde gecontroleerde preventieonderzoeken gepubliceerd. Geen van de drie onderzoeken, onder - patiënten met ischemische hartziekten die dagelijks een extra hoeveelheid van 400 tot 1000g EPA/DHA kregen, toonde een vermindering aan van hart- en vaatziekten in de interventiegroep. Een recente meta-analyse van 20 onderzoeken, grotendeels naar preventie van recidief hart- en vaatziekten en grotendeels met visoliesupplementen, kon geen voordeel aantonen van visoliesupplementen op hart- en vaatziekten (Rizos, 2012).

Alcoholische dranken

Drie of meer alcoholische dranken per dag drinken wordt 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 residueel verwarrende en omgekeerde causaliteit niet helemaal kan worden uitgesloten (Ronksley, 2011). Een recent Mendeliaans randomisatieonderzoek met daarin analyses van 59 epidemiologische onderzoeken heeft bovendien 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). 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 en dementie, maar dat het risico op borstkanker bij matig gebruik al verhoogd is.

Frisdrank en suiker

Met suiker gezoete frisdranken zijn de belangrijkste afzonderlijke bron van calorieën uit voeding in het Amerikaanse voedingspatroon en een belangrijke bron in Europa. 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 werden 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).

Voorkeur gaat uit naar water, filterkoffie, groene en zwarte thee (Rogers, 2016; Gezondheidsraad, 2015).

Functionele voedingsmiddelen

Functionele voedingsmiddelen die fytosterolen (plantaardige sterolen en stanolen) bevatten, kunnen de LDL-cholesterol-spiegels met gemiddeld 10% verlagen bij een dagelijkse consumptie van 2g/dag. Het cholesterolverlagend effect komt bovenop het effect dat wordt verkregen met een vetarm voedingspatroon of statinegebruik. Het cholesterolgehalte kan verder worden verlaagd met hogere doses fytosterolen (Ras, 2014). Er zijn nog geen onderzoeken gedaan met klinische eindpunten.

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 langetermijneffect en-veiligheidsstudies ontbreken. Tevens bevatten de meeste supplementen andere ingrediënten zoals artichoke extract, policosanol en phytosterolen. Hoewel de Europese Voedselwaren Autoriteit (EFSA) de claim Monacolin K uit rode gist rijst draagt bij aan het behoud van een normaal LDL-cholesterol heeft goedgekeurd, waarschuwt Lareb voor bijwerkingen van rode gist rijst, variaties in de hoeveelheid monacoline in supplementen en de mogelijkheid dat door het gistingsproces ook de giftige stof citrinine (een mycotoxine) ontstaat (Lareb, 2017; Brouwers, 2016). Deze werkgroep raadt Rode gist rijst niet aan.

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 (vooral wijn, bij voorkeur tijdens de maaltijden) 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 daling van 10% 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-virgin) of met 30 gram gemengde noten gedurende een periode van vijf jaar, vergeleken met een controlevoedingspatroon, er een 29% lager risico bestond op hart- en vaatziekten (RR 0,71 (95% CI 0,56, 0,90)) (Estruch, 2013).

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). Aanvullend wordt voedingsstatusonderzoek verricht waarbij onder andere de zoutexcretie gemeten wordt (Hendriksen, 2016).

Vetten

Uit de VCP over de periode 2007 tot 2010 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 de belangrijkste, maar kleine bron van transvetzuren. Uit de meest recente VCP 2012 tot2014 – waarvan op dit moment alleen resultaten van de consumptie van voedingsmiddelen en niet van voedingsstoffen gepresenteerd zijn – laat zien dat tweederde (17 gram van de in totaal 27 gram) van de geconsumeerde smeer- en bereidingsvetten smeerbaar of vloeibaar is terwijl de richtlijn aanbeveelt om deze vetten zo veel mogelijk in deze vorm te gebruiken. 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 de norm "Eet dagelijks ten minste 200 gram groente respectievelijk eet ten minste 200 gram fruit". 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

RIVM heeft ook gekeken naar producten die binnen en buiten de Schijf van Vijf van het Voedingscentrum vallen. Dan blijkt dat tweederde van ons voedsel uitgedrukt in grammen binnen de Schijf van Vijf valt.

Conclusie

Uit bovenstaande blijkt dat de meeste richtlijnen voor een goede voeding niet gehaald worden, op die voor transvetten na.

Aanbevelingen

Adviseer het volgen van de 'Richtlijnen Goede Voeding'; Gezondheidsraad, 2015).

Adviseer voedingsmiddelen met plantensterolen en -stanolen met het doel het LDL-cholesterol te verlagen.

Raad het gebruik van supplementen met rode gist rijst met het doel het LDL-cholesterol 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.

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.

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.

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. Voedingsnormen energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten, 2001.

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.

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 concomitante toename in de prevalentie van type 2 diabetes mellitus. Ook in Nederland is het aantal personen met overgewicht (BMI ≥25) sterk gestegen, van één op de drie in 1990 naar één op de twee anno 2016. Het aantal personen met obesitas (BMI ≥30) 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 (kg)/lengte (m2)) is eenvoudig te meten en wordt veel gebruikt om categorieën voor lichaamsgewicht te bepalen (zie tabel 2.7) (Poirier, 2009).

Gezond gewicht is gedefinieerd als een BMI van 18,5 tot 25 kg/m^2.

Tabel 2.7 World Health Organization classificatie van het lichaamsgewicht volgens de body mass index bij volwassenen

Volwassenen	BMI (kg/m^2)
Ondergewicht	<18.5
Normaal	18.5 tot 24.9
Overgewicht	25 tot 29.9
Obesitas	≥30
• Klasse 1	30 tot 34.9
• Klasse 2	35 tot 39.9
• Klasse 3	≥40

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 <2 jaar, >70 jaar, <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).

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 voorspeld 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 worden geassocieerd met hart- en vaatziekten en type 2 diabetes mellitus (Emerging Risk Factors Collaboration, 2011). De BMI is dus over het algemeen voldoende in de dagelijkse praktijk.

Bestaat er zoiets als ‘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 (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. Cardiorespiratoire conditie beïnvloedt bij de obesitasparadox mogelijk de relatie tussen adipositas en klinische prognose. Fitte personen met een verhoogde BMI hebben een iets hogere kans op hart- en vaatziekten als personen met een gezond gewicht. Alle niet-fitte personen, ook degenen met gezond gewicht, hebben een sterk verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Gewichtsreductie verminderd (naar rato) het risicoprofiel voor hart- en vaatziekten door verlaging van de bloeddruk, dyslipidemie en de kans om type 2 diabetes mellitus te krijgen. 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 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 (Berrington de Gonzalez, 2010), kunnen we een dergelijk lage BMI niet aanraden als behandeldoel.

Hoewel veranderingen in voeding, beweging en gedrag de gebruikelijke behandelingen zijn voor overgewicht en obesitas, zijn ze meestal niet succesvol bij langetermijnbehandeling. Medische behandeling met orlistat en/of bariatrische chirurgie zijn aanvullende opties. 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 (BMI 20 tot 25 kg/m^2, bij ouderen ligt dit iets hoger) 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 een BMI ≥25 kg/m^2 in het algemeen om voldoende te bewegen en op gezonde wijze af te vallen, waarbij fitheid belangrijker is dan het exacte gewicht. 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 Set 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

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 AD, 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 minder (kleinere porties) en gezond eten, 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), stimuleren 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:

- 1500 tot 2000 kilocalorieën per dag voor mannen (30 tot 50 jaar).
- 1000 tot 1500 kilocalorieën per dag voor vrouwen (30 tot 50 jaar).

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).

5

2.2 Lipiden

2.2.1 Streefwaarden van LDL-C

Uitgangsvraag

Welke streefwaarden van LDL-C dienen te worden gehanteerd bij de behandeling met lipidenverlagende medicatie bij personen met verhoogd 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 lipoproteïne cholesterol

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 zonder hart- en vaatziekten en met gediagnosticeerde 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, ezetimibe of PCSK9-monoclonale antilichamen met klinische eindpunten bevestigen dat verlaging van LDL-C de voornaamste zorg is bij de preventie van 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 wordt 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 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)

De berekening is valide wanneer de concentratie triglyceriden <4,5 mmol/l is, hoewel veel laboratoria tegenwoordig vaak een limiet van <8,0 mmol/l hanteren. Vergelijkbare

problemen kunnen ontstaan wanneer de LDL-C laag is (<~1,3 mmol/l). Rechtstreekse methoden zijn mogelijk minder gevoelig voor plasmatriglyceridespiegels. Recente gegevens hebben echter aangetoond dat de rechtstreekse methoden mogelijk ook vertekend zijn wanneer de triglyceridespiegels hoog zijn. De waarden die worden verkregen met de verschillende rechtstreekse methoden zijn bovendien niet noodzakelijk identiek, vooral bij lage en hoge LDL-C waarden.

Zeer hoge plasmaconcentraties LDL-C (>95ste percentiel in leeftijdscategorie) in combinatie met een familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige vaatziekten en/of verhoogd cholesterol, of stigmata kunnen verder genetische evaluatie voor Familiaire Hypercholesterolemie rechtvaardigen (zie module Diagnostiek uit de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn).

Gebruik van non-HDL-C (non-HDL-C = totaalcholesterol - HDL-C) heeft een aantal praktische voordelen, waaronder dat nuchter bloedafname niet noodzakelijk is. Steeds meer laboratoria berekenen en rapporteren automatisch non-HDL-C net zoals LDL-C (berekende met Friedewald-formule). Veel clinici zijn vertrouwd met LDL-C-streefwaarden. Waar in dit hoofdstuk 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 komt gemiddeld overeen met non-HDL-C 3,4.

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 hart- en vaatziekten mortaliteit 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.

Per uitkomstmaat

De werkgroep definieerde een minimale absolute risicoreductie >2% als een klinisch relevant verschil, waarbij de absolute risicoreductie afgewogen moet worden tegen mogelijke nadelen van dagelijks medicatie gebruik, kans op bijwerkingen en eventueel kosten. 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 ezetimibe 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 ezetimibe 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 ezetimibe).

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.
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 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 ezetimibe 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 ezetimibe (10 mg) 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. Lopend 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 19 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>

Resultaten

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>

Resultaten

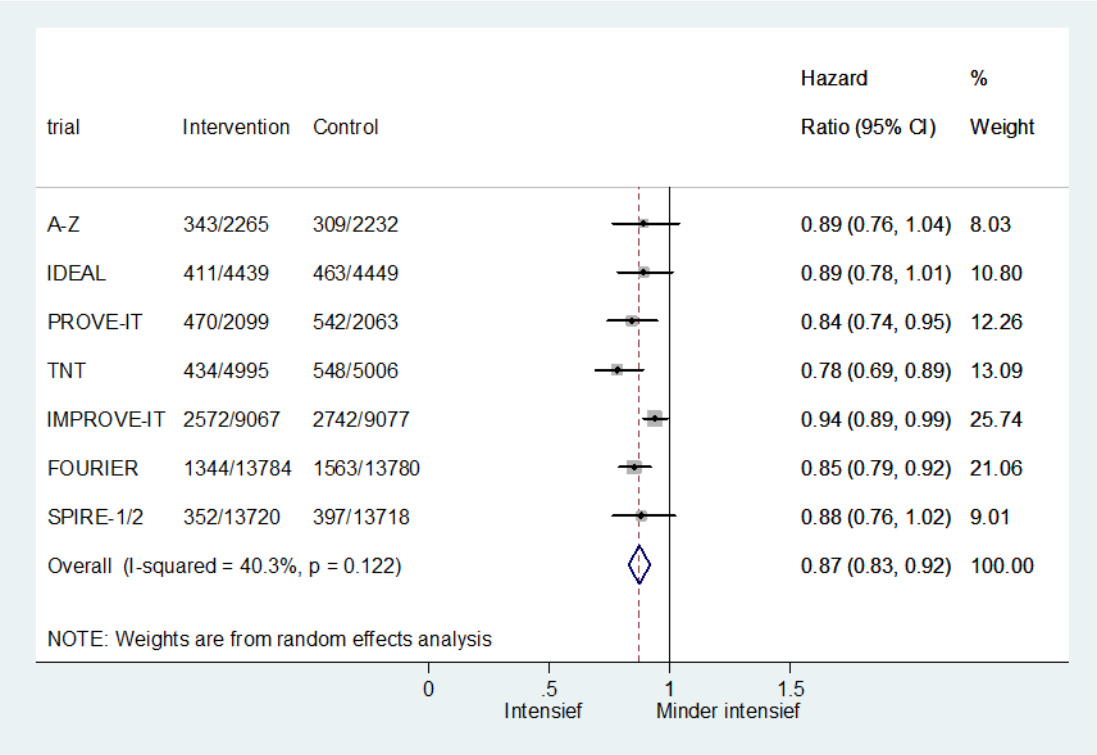
In totaal evalueerden zeven trials het effect van een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie met een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten en als primaire uitkomst hart- en vaatziekten hadden. Het ging om de volgende studies: A tot Z-trial, IDEAL-trial, PROVE-IT-trial, TNT-trial, IMPROVE-IT-trial, FOURIER-trial en SPIRE-1/2-trial.

Resultaten

<u>1. Hart- en vaatziekten</u>

De resultaten van het risico op hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling versus een minder intensieve behandeling staan in figuur 2.8 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).

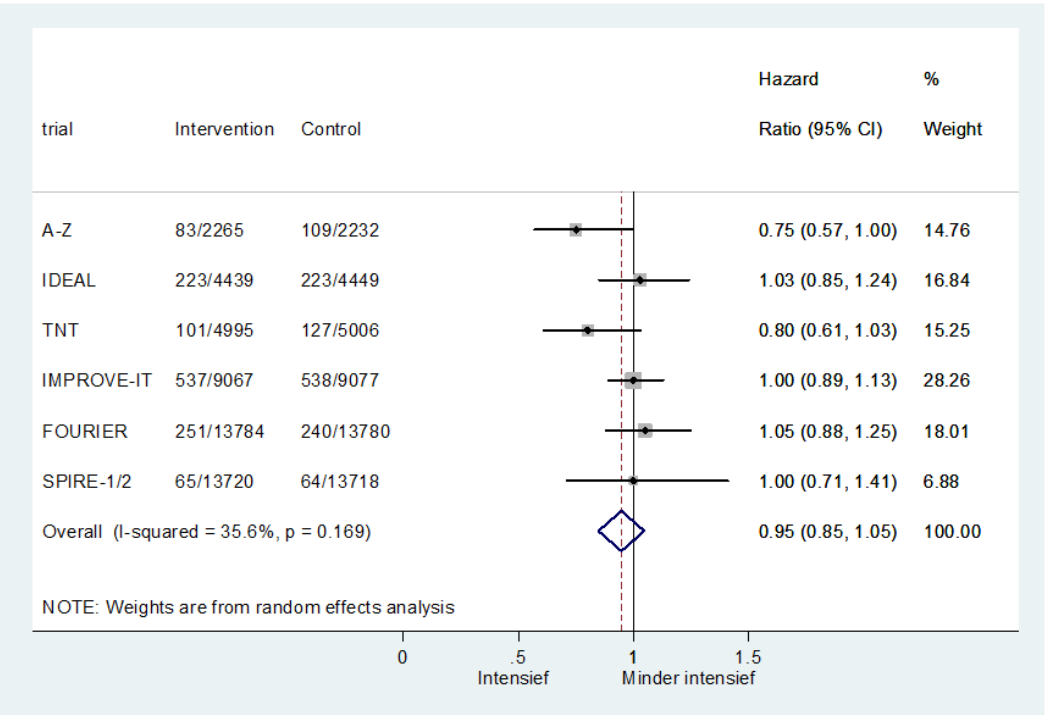
Figuur 2.8 Meta-analyse van trials met patiënten met hart- en vaatziekten en het risico op hart- en vaatziekten



2. Mortaliteit hart- en vaatziekten

Op een trial na rapporteerde de trials gegevens over mortaliteit van hart- en vaatziekten die een meta-analyse mogelijk maakte. In figuur 2.9 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).

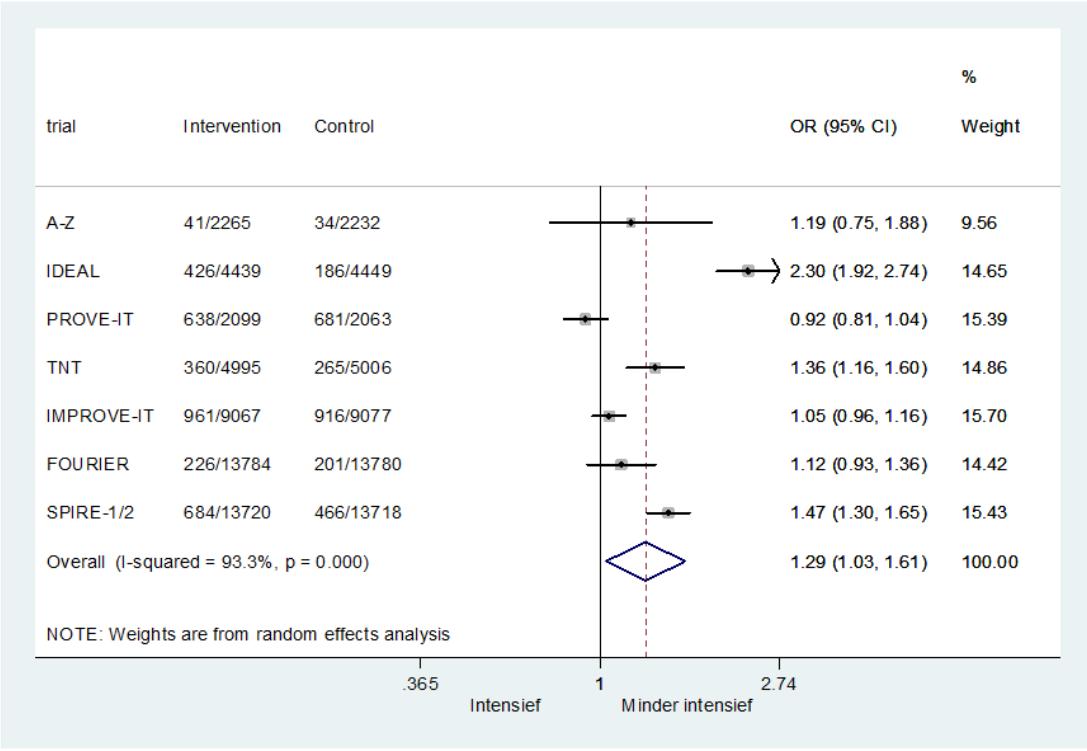
Figuur 2.9 Meta-analyse van trials met patiënten met hart- en vaatziekten en het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten



3. Bijwerkingen

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 trials met intensieve statine behandeling of toevoegen van ezetimibe of PCSK9-antilichamen bij elkaar zijn gepoold. Bijwerkingen in de SPIRE1/2 trials hebben ertoe geleid dat bocozuzimab 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 2.10 Meta-analyse van trials met patiënten met hart- en vaatziekten en het risico op bijwerkingen



Bewijskracht van de literatuur

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is niet verlaagd.

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met een niveau verlaagd gezien imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grenzen van klinisch relevant verschil).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met een niveau 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).

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Hoog GRADE	Het risico op hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is 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

Redelijk GRADE	Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten gedurende de looptijd van de trials (mediane follow-up van 10 maanden tot 6 jaar) bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is waarschijnlijk gelijk aan het risico bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (A-Z; IDEAL; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; SPIRE-1/2)*

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Het risico op een bijwerking gedurende de looptijd van de trials (mediane follow-up van 10 maanden tot 6 jaar) is waarschijnlijk 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 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 zonder hart- en vaatziekten die een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie vergeleek met een minder intensieve behandeling, 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 nut van 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. 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.

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, maar ook kwetsbaarheid en resterende levensverwachting moeten worden gewogen. Ook is de streefwaarde bij ouderen, met of zonder hart- en vaatziekten, nooit lager dan <2,6 mmol/l.

Triglycerides

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 wordt sterker geassocieerd met gematigde dan met zeer ernstige hypertriglyceridemie (>10 mmol/l (>~900 mg/dl)), 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 in specifieke subgroepen met hoge triglyceriden en lage HDL-C. Op het moment worden nuchtere triglyceriden >1,7 mmol/l (> ~150 mg/dl) nog altijd gezien als een marker voor verhoogd risico, maar concentraties ≤1,7 mmol/l zijn geen op bewijs gebaseerde waarden voor behandeling. Zeer hoge plasmatriglyceridewaarden vereisen nader diagnostische uitwerking want er kunnen specifieke genetische mutaties aanwezig zijn in het TG-metabolisme (zoals dysbeta, LPL-deficiëntie, enzovoort). Voor meer informatie wordt verwezen naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2e en 3e lijn.

High-density lipoproteïnecholesterol

Laag HDL-C wordt 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, dichte, atherogene LDL-deeltjes. Een HDL-C-spiegel <1,0 mmol/l (<40 mg/dl) bij mannen en <1,2 mmol/l (<45 mg/dl) 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, niet behandeling met geneesmiddelen. 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 metabolisatie 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 en ischemische beroerte; Mendeliaanse randomisatieonderzoeken hebben de causale rol van Lp(a) bij hart- en vaatziekten aangetoond. Er is nog geen gerandomiseerd interventieonderzoek dat aantoont dat vermindering 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 of bij personen met familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2^{e} en 3^{e} 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 antilipaemica nodig zijn. Dit geldt vooral voor hypothyroïdie. Secundaire dyslipidemieën kunnen ook worden veroorzaakt door alcoholmisbruik, diabetes mellitus, syndroom van Cushing, leveraandoeningen en meerdere geneesmiddelen (bijvoorbeeld corticosteroïden). Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Aanbevelingen

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

Streef naar een LDL-C <2,6 mmol/l bij:

- een 10-jaars hart- en vaatziekte risico >10%;

- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierschade;
- niet-kwetsbare patiënten >70 jaar met hart- en vaatziekten*;
- kwetsbare patiënten >70 jaar met hart- en vaatziekten en personen >70 jaar zonder hart- en vaatziekten, indien zij na overweging in aanmerking komen voor cholesterolverlagende therapie.*

* Zie module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen

Streef naar een LDL-C <3,0 mmol/l door middel van leefstijlmaatregelen bij personen met een 10-jaars hart- en vaatziekte risico <10%.

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.

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 European 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 2.2.1

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, ezetimibe 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 ezetimibe	**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	

		<u>History of CVD:</u> **D**: 27564 (100%) **S**: 23198 (85%) <u>Participants with FH:</u> **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	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 0.5 to 2 years, median 2.0 years	<u>Outcome measure-1</u> 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**: 1.5-3 years, mean 2 years **C**: 4.0-5.9 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 (0.75-1.03) **B**: 0.86 (0.74-0.99) **C**: 0.77 (0.70-0.85) **E**: 0.79 (0.68-0.91) <u>Outcome measure-3</u> Defined as cardiovascular/coronary heart disease deaths, odds ratio (9%CI) **A**: 0.74 (0.55-0.99) **B**: 0.78 (0.45-1.35) **C**: 0.98 (0.80-1.22) **E**: 0.79 (0.61-1.03)	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

5 **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

2.2.2 Non-HDL-C

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 betere correspondeert met het risico op een hart- en vaatziekte. 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), waardoor een betere risicoschatting kan worden gemaakt en het effect van behandeling beter kan worden gemonitord {Boekholdt, 2012}. Tevens heeft gebruik van non-HDL-C een aantal praktische voordelen waaronder bruikbaarheid bij hoge TG (>4.5 mmol/l) en dat het kosteloos is in vergelijking met meten van apolipoproteine B, waarmee in vergelijkbare informatie over plasma lipiden en lipoproteinen wordt verkregen.

Zoeken en selecteren

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

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 een 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

Risico op hart- en vaatziekte

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<.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<,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 2.11 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 2.11 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 en kosteloos en is even goed om effect van therapie te monitoren als apolipoproteine B (Arsenault, 2009; van den Berg, 2016). Non-HDL-C kan kosteloos berekend en gerapporteerd kunnen worden door laboratoria als totaalcholesterol en HDL-C worden gemeten.

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 2.12

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

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 en 3,0 mmol/l correspondeert met een non-HDL-C van 2.6 en 3.4 en 3,8 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 2.2.2

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	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)	behandeld met een statine en alle data was compleet. (Lost tot follow-up 8%)			**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 tot1.28) *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. R. and de Graaf, J. and Furberg, C. D. and Sniderman. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of 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-density lipoprotein cholesterol levels in the united states: A time-sensitivity analysis from NHANE 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 hard CHD events: A meta-analysis of the framingham offspring and ja ckson heart studies. Journal 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 target markers for LDL lowering. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2011.4,6.

2.2.3 Behandeling lipiden

Uitgangsvraag

Wat is het effect van ezetimibe 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 ezetimibe vergeleken met placebo of reguliere zorg bij patiënten reeds behandeld met een statine?

P: patiënten behandeld met een statine;
I: ezetimibe;
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.

Per uitkomstmaat
De werkgroep definieerde 2% absolute risicoreductie van hart- en vaatziekte morbiditeit en mortaliteit 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 ezetimibe 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.

Één systematische review (Nuβbaumer, 2016) over ezetimibe en één 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

<u>Ezetimibe</u>

Nuβbaumer (2016) ondernam een systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van ezetimibe 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 ezetimibe (10 mg) bovenop een statine met alleen een statine.

Resultaten

<u>1. LDL-C</u>

De auteurs hebben de resultaten over het effect op LDL-C niet gerapporteerd. Gegevens over bereikt LDL-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 2.13) weer te geven.

Voor het evalueren van het effect van ezetimibe 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 ezetimibe met statine is tussen de 9% en 20% lager dan bij alleen statine.

Tabel 2.13 Overzicht van gegevens over LDL-C-waardes per trial

Trial	Interventie (I) /controle (C)	N patiënten	Initieel LDL (mmol/l)	Gemiddelde LDL tijdens behandeling (mmol/l)	Percentage verandering ten opzichte van baseline	Verschil tussen interventie en controle*
Vergelijking: Statine met of zonder ezetimibe						
Arimura, 2012	I: Ezetimibe 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 + ezetimibe 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 + ezetimibe 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 + ezetimibe 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: Ezetimibe 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: Ezetimibe + lage dosis statine versus hoge dosis statine						
Dagli, 2007	I: Pravastatine 10 mg + ezetimibe 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 + ezetimibe	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: Ezetimibe 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: Ezetimibe 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 2.14 Overzicht van trials met een gerapporteerd resultaat over morbiditeit van hart- en vaatziekten

Trial	Uitkomst	Ezetimibe (+statine) n/N	Statine n/N	Effectschatter (95%BI)
Arimura, 2012	Niet-fatale MI	0/25	0/25	-
IMPROVE-IT	Composiet 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)

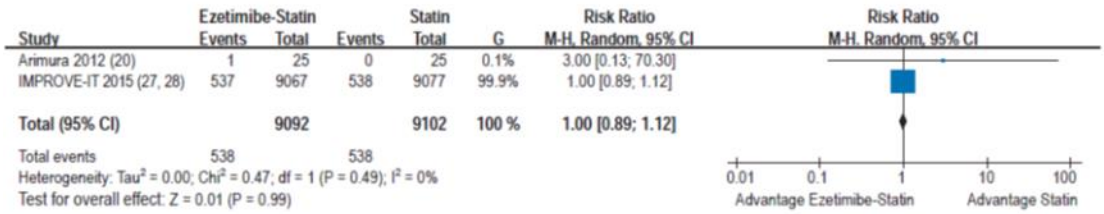
MI, myocardinfarct
*** Cardiovasculaire dood, MI, onstabiele AP met ziekenhuisopname tot gevolg, coronaire revascularisatie en beroerte**
**** Dood, MI, beroerte, TIA**

In tabel 2.14 is kort weergegeven de resultaten van de trials die de uitkomst morbiditeit van hart- en vaatziekten rapporteerde. 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 ezetimibe en statine vergeleken met alleen statine (HR 0,94 95%BI: 0,89 tot 0,99). De absolute risico reductie betrof 2% in het voordeel van ezetimibe en statine.

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. Het risico was gelijk tussen de groepen (RR 1,00 95%BI: 0,89 tot 1,12). De forestplot wordt weergegeven in figuur 2.15.

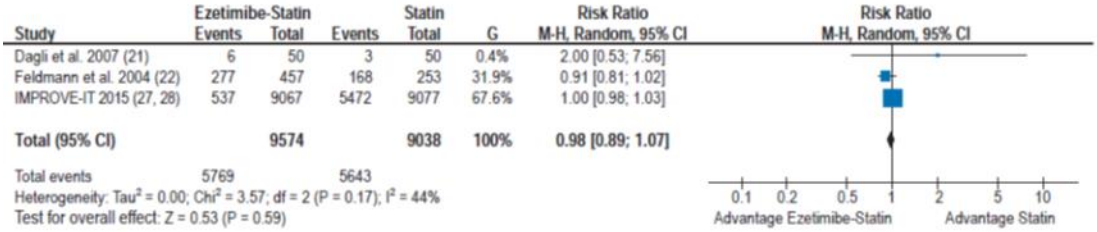
Figuur 2.15 Meta-analyse van de resultaten over mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten (overgenomen uit Nuβbaumer, 2016)



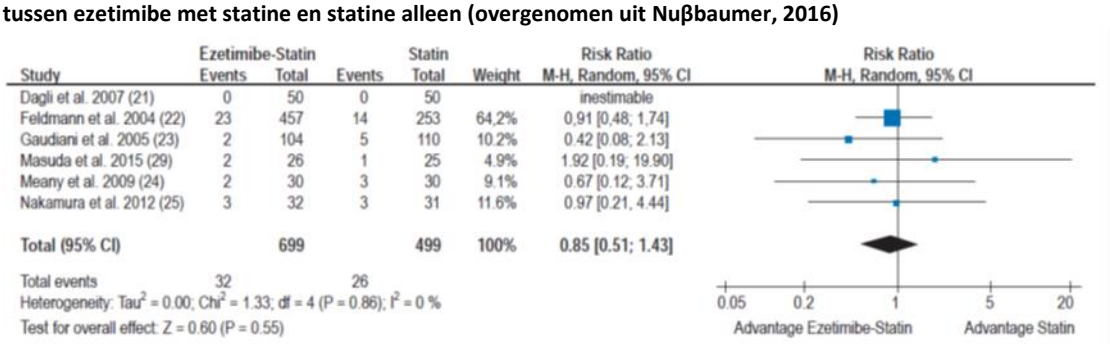
4. Bijwerkingen

Drie RCT's rapporteerden mogelijke bijwerkingen bij gebruik van statine of ezetimibe en statine. Het risico op een bijwerking was niet verschillend tussen ezetimibe bovenop statine versus een statine (RR 0,98 95%BI: 0,89 tot 1,07) (Figuur 2.16). Het risico op een bijwerking met als gevolg het stoppen van behandeling was 15% lager bij gebruik van ezetimibe met statine vergeleken met alleen statine (RR 0,85 95%BI: 0,51 tot 1,43) (Figuur 7).

Figuur 2.16 Meta-analyse van het risico op een bijwerking tussen ezetimibe met statine en statine alleen (overgenomen uit Nuβbaumer, 2016)



Figuur 2.17 Meta-analyse van het risico op een bijwerking die resulteert in het stoppen met de behandeling tussen ezetimibe 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: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; bij twee van de drie trials was onduidelijkheid over randomisatie en allocatie concealmentprocedure). 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 en het ontbreken van blindering) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grenzen van klinisch besluitvorming).

Conclusies

LDL-C

Redelijk GRADE	Ezetimibe en statine resulteert waarschijnlijk in een LDL-C-daling tussen 9% en 20% meer vergeleken met alleen statine bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Feldman, 2004; IMPROVE-IT; Masuda, 2015; West, 2011)*

Hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	Ezetimibe 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

Hoog GRADE	Ezetimibe 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

Redelijk GRADE	Het risico op een bijwerking is waarschijnlijk niet verschillend tussen ezetimibe met statine versus statine bij patiënten met hyperlipidemie en artherosclerose en/of diabetes mellitus. *Bronnen* (*Nußbaumer, 2016)*

Laag GRADE	Het risico op een bijwerking resulterend in het stoppen van behandeling is mogelijk niet verschillend tussen ezetimibe 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.

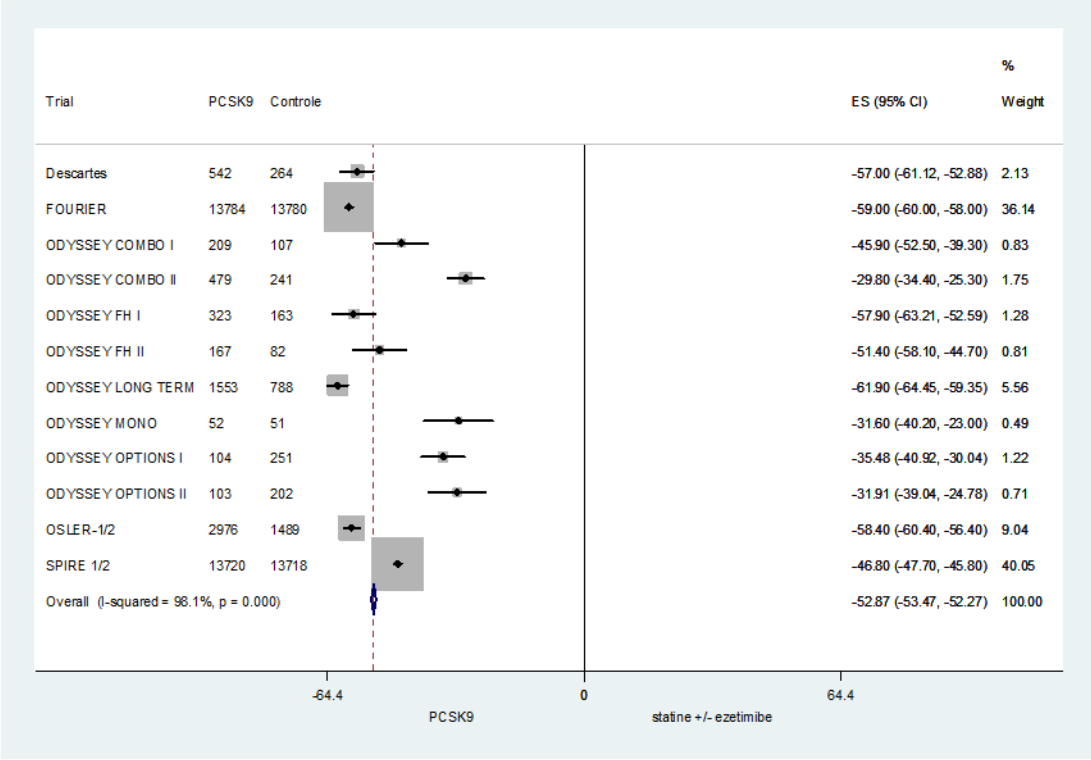
Het merendeel van de geïncludeerde studies naar het effect op plasma-lipiden zijn verricht met alirocumab en evolocumab. Acht studies evalueerden het effect van alirocumab, vier studies van evolocumab en twee van bococizumab. Ondanks dat niet altijd duidelijk wordt beschreven wat de achtergrondtherapie is, wordt voor deze analyse aangenomen dat de achtergrondtherapie altijd leefstijladviezen met statine en/of ezetimibe is. De resultaten worden daarom niet per vergelijking (versus placebo of ezetimibe) apart beschreven, maar gepoold.

Resultaten

1. LDL-C

Alle veertien trials hebben het effect op LDL in percentage 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-verandering aan het einde van de trial zijn in figuur 2.17 weergegeven. Aan het eind van de trial resulteerde een behandeling met een PCSK9-antilichaam in een ruim 50% sterke daling in LDL-C vergeleken met de controle, statine met of zonder ezetimibe (gemiddeld verschil -53% 95%BI: -53% tot -52%).

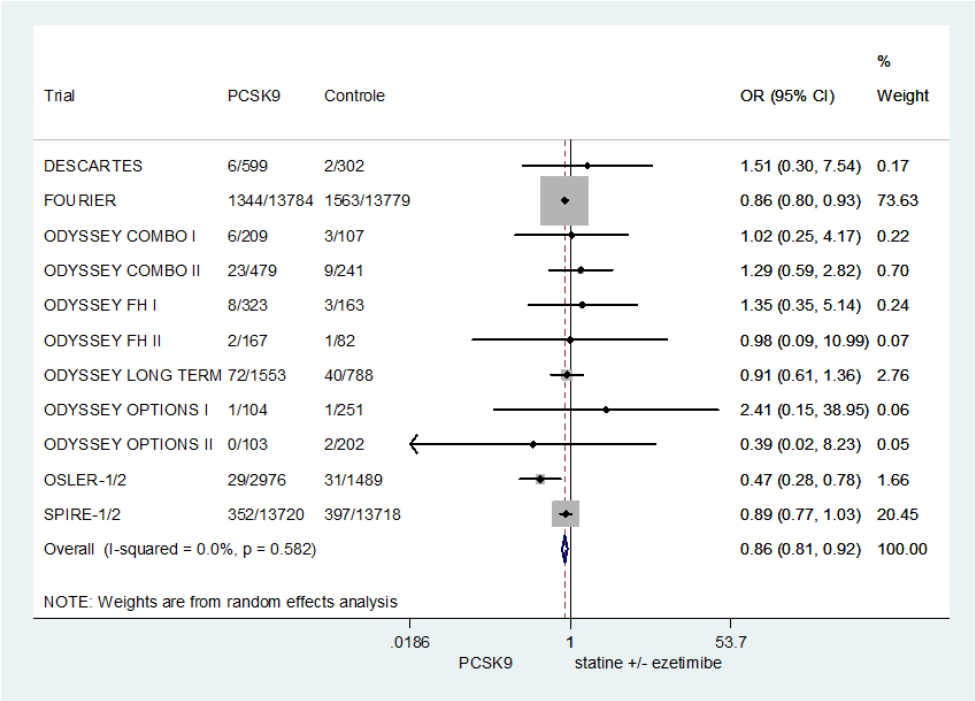
Figuur 2.17 Meta-analyse van PCSK9-antilichaam vergeleken met statine (met of zonder ezetimibe) op de verandering in LDL-C ten opzichte van baseline



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 2.18 weergegeven. Het risico op een hart- en vaatziekte event is 14% lager bij gebruik van een PCSK9-antilicham vergeleken met een statine (met of zonder ezetimibe) (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).

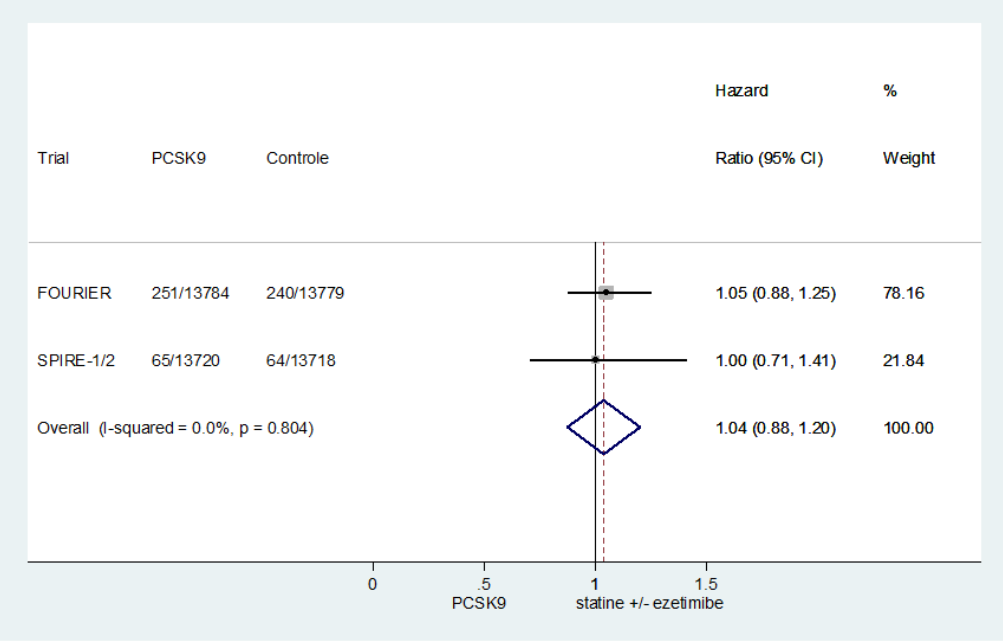
Figuur 2.19 Meta-analyse van het risico op hart- en vaatziekten van PCSK9-antilichamen vergeleken met statine (met of zonder ezetimibe)



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 2.20). 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 ezetimibe) (HR 1,04 95%BI: 0,88 tot 1,20).

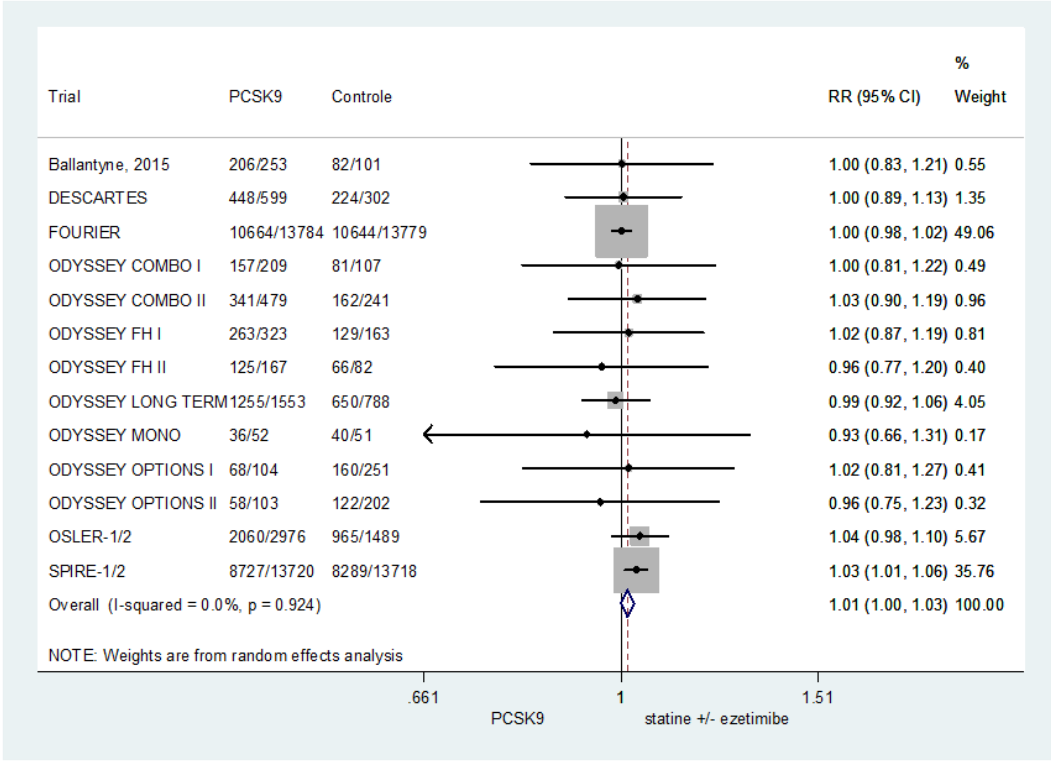
Figuur 2.20 Meta-analyse van het risico om te overlijden gedurende follow-up bij een behandeling met PCSK9-antilichamen vergeleken met statine (met of zonder ezetimibe)



4. Bijwerkingen

Alle trials hebben het risico op een bijwerking gerapporteerd. De resultaten zijn in figuur 2.21 weergegeven. Het risico op een bijwerking was vergelijkbaar bij een behandeling met een PCSK9-antilichaam of een statine (met of zonder ezetimibe) (RR 1,01 95%BI: 1,00 tot 1,03).

Figuur 2.21 Meta-analyse van het risico op bijwerkingen van PCSK9-antilichamen vergeleken met statine (met of zonder ezetimibe)



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-daling is procentueel gemiddeld 53% groter bij een behandeling met een PCSK9-antilichaam in vergelijking met placebo bovenop een statine (met of zonder ezetimibe) 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 ezetimibe) bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Schmidt, 2017)*

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten bij een behandeling met PCSK9-antilichamen is waarschijnlijk gelijk aan het risico bij een behandeling met statine (met of zonder ezetimibe), 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 ezetimibe), 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 ezetimibe 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 lipiden-verlaging is vergeleken met minder intensieve lipiden-verlaging (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 mg, rosuvastatine 10, 20 of 40 mg al dan niet in combinatie met ezetimibe. Een andere vorm van intensieve lipidenverlagende therapie is de combinatie van minder sterkwerkende statine

(simvastatine, fluvastatine of pravastatine) in combinatie met ezetimibe of een lage dosis van een sterkwerkende statine (atorvastatine 10 of 20 mg of rosuvastatine 5 mg) in combinatie met ezetimibe. Met hoge doses statine is meer onderzoek gedaan dan met de combinatie van een statine met ezetimibe. Verder intensivering met PCSK9-antilichamen kan worden overwogen in specifieke groepen patiënten in specifieke omstandigheden (www.zorginstituutnederland.nl).

Tot de op dit moment verkrijgbare lipidenverlagende geneesmiddelen behoren 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A-reductaseremmers (statines), fibraten, galzuurbindende harsen (anion-uitwisselende harsen), niacine (nicotinezuur), selectieve cholesterolabsorptieremmers (bv. ezetimibe) en, recent ook, proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) monoclonale antilichamen. De reactie op alle behandelingen varieert sterk van persoon tot persoon en het wordt daarom aangeraden het effect op LDL-C-spiegels in de gaten te houden.

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 moeten daarom het geneesmiddel van de eerste keuze zijn bij patiënten met hypercholesterolemie of gecombineerde hyperlipidemie.

Bij een behandeling met statines treden soms verhoogde leverwaarden of creatininekinase (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 2.22 in webaddenda). 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 2.22 Geneesmiddelen 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)	Niacine
Calciumantagonisten (diltiazem, verapamil)	
HIV proteaseremmers (atazanavir, darunavir, fosamprevanir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir)	
Hepatitis C virus proteaseremmers (boceprevir, telaprevir)	
Danazol	
Amiodaron	
Grapefruit sap	
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 bloedsuiker 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).

Bij niet-statinebehandelingen worden selectieve cholesterolabsorptieremmers (bijvoorbeeld ezetimibe) meestal niet gebruikt als monotherapie om LDL-C-concentraties te verlagen, tenzij de patiënt geen statines verdraagt. Ze worden bij een bepaalde groep patiënten aanbevolen als combinatiebehandeling met statines wanneer een specifiek doel niet wordt bereikt met de 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, terwijl visolie (n-3-vetzuren) in doses van 2 tot 4 g/dag worden gebruikt voor triglyceriderverlaging (Fruchart, 2008). Er zijn maar beperkte aanwijzingen voor het gebruik van deze geneesmiddelen bij het terugdringen van hart- en vaatziekten en, gelet op de sterke bewijzen ten gunste van statines, wordt het routinematig gebruik van deze middelen bij de preventie van hart- en vaatziekten niet aanbevolen. Ter voorkoming van pancreatitis, moeten triglyceriden worden verlaagd indien deze >10 mmol/l (>900 mg/dl) 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 primaire hypertriglyceridemie, moet verwijzing naar een specialist worden overwogen.

Geneesmiddelcombinaties

Patiënten met dyslipidemie, in het bijzonder degenen met bekende hart- en vaatziekten, diabetes mellitus of personen met een asymptomatisch verhoogd risico, zullen niet altijd de streefwaarden bereiken, zelfs niet met de hoogst getolereerde dosis statines. Een combinatiebehandeling kan dus nodig zijn. Het moet echter wel worden benadrukt dat alleen van de combinaties van een statine met ezetimibe of een statine met PCSK9-antilichaam het voordeel klinisch bewezen is (Cannon, 2015; Sabatine, 2017). Op basis van het relatief beperkt bewijsmateriaal kunnen artsen het gebruik van deze combinaties beperken tot patiënten met een verhoogd of sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

De SHARP-trial voldoet strikt genomen niet aan de zoekcriteria omdat de toegevoegde waarde van ezetimibe bovenop een statine niet is onderzocht. Toch is dit een relevante studie omdat een lage dosis statine in combinatie met ezetimibe 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/ezetimibe 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 werd 10% (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).

Wanneer de streefwaarden niet kunnen worden bereikt, zelfs niet bij een maximale dosis lipidenverlagende middelen of geneesmiddelencombinaties, hebben patiënten nog altijd baat bij behandeling omdat de dyslipidemie verbetert. Bij deze patiënten kan extra aandacht voor andere risicofactoren het totale risico helpen te verminderen.

Combinatietherapie met ezetimibe is veilig en effectief (ongeveer 15 tot 20% LDL-C-reductie), maar het additionele risicoverlagende effect is beperkt (relatieve risicoreductie 7 tot 8%). De kosten van ezetimibe 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 LDL-C-reductie 55 tot 60% wordt bereikt en een relatieve risicoreductie 15 tot 20%. 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 de vergoeding voor PCSK9-antilichamen te beperken tot specifieke indicaties en voorwaarden te stellen aan het voorschrijven middels een machtiging structuur (www.zorginstituutnederland.nl). Tevens is het voorschrijven voorbehouden aan cardiologen, internisten-vasculair geneeskundigen en kinderartsen. Een van de vergoedingsvoorwaarden is dat een patiënt (ook) ezetimibe moet gebruiken. De ervaring met PCSK9-antilichamen in de praktijk is nog gering en de veiligheid is onderzocht in studies 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 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 ezetimibe indien het LDL-C ≥1,8 mmol/l.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimibe) 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 ezetimibe) 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 (met name patiënten met uitgebreid c.q. progressief vaatlijden, patiënten met diabetes en vaatziekte en patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie en vaatziekte). Hiervoor gelden specifieke voorschrijf- en vergoedingscriteria.

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

Start met een statine indien het LDL-C ≥2,6 mmol/l is.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of switch naar een 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 ezetimibe.

Intensieve(re) lipidenverlagende therapie (hoge dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimibe) 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 orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij specifieke patiëntengroepen (met name patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie). Hiervoor gelden specifieke voorschrijf- en vergoedingscriteria.

(kwetsbare) ouderen >70 jaar

Zie voor aanbevelingen over behandeling bij (kwetsbare) ouderen >70 jaar de module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen.

Literatuur

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.

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.

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.

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.

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.

Bijlagen bij submodule 2.2.3

Trial	Definitie van hart- en vaatziekten	Mortaliteit ten gevolge van HVZ
DESCARTES	Geen definitie	Niet gerapporteerd
FOURIER	Composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization.	Cardiovascular death
ODYSSEY COMBO I	Composite of CHD death (including undetermined cause), nonfatal myocardial infarction, fatal and nonfatal ischemic stroke (including stroke not otherwise specified), unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure requiring hospitalization, ischemia-driven coronary revascularization procedure	Niet gerapporteerd
ODYSSEY COMBO II	Composite of adjudicated cardiovascular events, CHD death (including undetermined cause), non-fatal myocardial infarction, fatal/non-fatal ischaemic stroke (including stroke not otherwise specified), unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure requiring hospitalization, ischaemia-driven coronary revascularization procedure	Niet gerapporteerd
ODYSSEY FH I	Geen definitie	Niet gerapporteerd
ODYSSEY FH II	Geen definitie	Niet gerapporteerd
ODYSSEY LONG TERM	Composite of death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization	Niet gerapporteerd
ODYSSEY MONO	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
ODYSSEY OPTIONS I	Geen definitie	Niet gerapporteerd
ODYSSEY OPTIONS II	Adjudicated CV events include all CV adverse events positively adjudicated. The adjudication categories are the following: CHD death, non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal ischemic stroke, unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure requiring hospitalization, and ischemia-driven revascularization procedure (percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft).	Niet gerapporteerd
OSLER 1/2	Composite of death, myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalization, coronary revascularization, stroke, transient ischemic attack, and hospitalization for heart failure	Niet gerapporteerd
SPIRE 1/2	adjudicated and confirmed nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death.	Geen definitie

5

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, ezetimibe 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 +/- ezetimibe) **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**: Ezetimibe **J**: Placebo **K**: Placebo **M**: Placebo **N**: Ezetimibe **O**: Ezetimibe **P**: Ezetimibe **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 ezetimibe 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 ezetimibe		**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 ezetimibe and statin* Pooled effect (fixed effects model): OR 1.18 (95% CI 1.05 to 1.34) favoring Ezetimibe 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%)					
Ezetimibe							
Nusbaumer, 2016 (individual study characteristics deduced from	See the full article for all relevant information https://www-ncbi-nlm-nih-gov.eur.idm.oclc.org/pubmed/27412989						

Nusbaumer, 2016) 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

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-min 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 2.23). Ook is er recent veel aandacht voor de dertigminuten-bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk of het ziekenhuis.

Tabel 2.23 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

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 cm 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 2.24 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 mínste 6 mmHg lager vergeleken met een spreekkamermeting.

Ook de resultaten uit de studies van der Wel (2011) en Culleton (2006) zijn weergegeven in tabel 2.24. 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 2.24 Resultaten van Bos (2017), Van der Wel (2011) en Culleton (2006)

Auteur, jaar	Systolische bloeddruk, mmHg (95%CI)	Diastolische bloeddruk, mmHg (95%CI)
BP30 versus OBPM		
Bos, 2017	-22,8 (-26,1 tot -19,8)	-11,6 (-13,1 tot -10,2)
Scherpbier, 2011	-7,6 (-9,1 tot -6,1)	-2,5 (-3,4 tot -1,5)
BP30 versus ABPM overdag		
Van der Wel, 2011	0 (-2 tot 2)	2 (0 tot 3)
Culleton, 2006	-9,7 (-12,1 tot -7,2)	-3,9 (-5,3 tot -2,4)

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. 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.

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 goed apparatuur moet worden aangeschaft.

Praktische aspecten van de verschillende bloeddrukmeetmethodes

<u>Spreekkamermeting</u>

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 AF. Het advies is om ook altijd de pols te voelen bij het meten van de bloeddruk om personen met mogelijk 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.

<u>Ambulante metingen</u>

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 6 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 2.25, waarbij gekozen is voor om de spreekkamermeting van 140 (streefwaarde) en 180 (absolute behandelindicatie) te vergelijken. Ten aanzien van de BP-30-meting is de inhoud van deze tabel niet significant strijdig met de resultaten van de zoekstrategie. Derhalve neemt de werkgroep onderstaande tabel over.

Tabel 2.25 (Schatting van) corresponderende bloeddrukwaardes bij verschillende andere meetmethodes bij spreekkamermetingen van 140 en 180 mmHg.

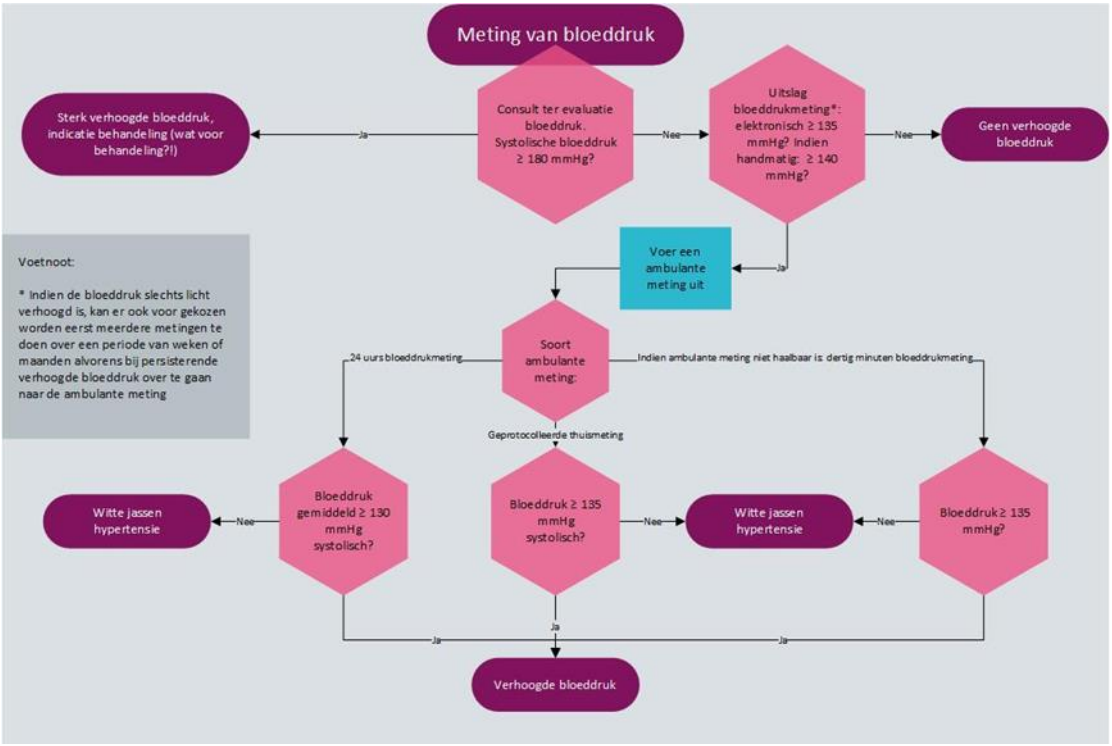
Spreekkamermeting	140 mmHg	180 mmHg
24-uurs bloeddrukmeting	130 mmHg	165 mmHg
Geprotocolleerde thuismeting	135 mmHg	170 mmHg
BP30-meting	135 mmHg	170 mmHg

Gebruik van ambulante metingen en de 30 minuten meting bij het opstellen van 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 2.25) 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 vastgelde hart- en vaatziekten of nierziekte, zijn herhaalde bloeddrukmetingen binnen een kortere periode vereist om beslissingen te nemen over behandeling.

2.26 Stroomschema bloeddruk meten



In dit schema is als uitgangspunt de spreekkamermeting 140 mmHg gekozen als streefwaarde. Indien in verband met bijvoorbeeld een co-morbiditeit 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 metingen. 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 mogelijk boezemfibrilleren 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.

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 (138.4-143.5) OBPM: 163.8 (161.5-166.2) MD: -22.8 (-26.1 to -19.8) *Diastolic blood pressure (mmHg, 95%CI)*	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.

						BP30: 77.3 (75.7-78.9) OBPM: 88.9 (87.4-90.4) MD: -11.6 (-13.1 to -10.2)	
Scherpbier, 2011	Type of study: Cross-sectional study Setting: General practices Country: The Netherlands Funding: This study was not funded	<u>Inclusion criteria</u>: • Consecutive patients who attended the practice with a main reason for encounter that warranted blood pressure measurement <u>Exclusion criteria</u>: • Atrial fibrillation • Documented heart valve disease • Complete axllary lymph node excision on the right side • Upper arm circumference more than 35 cm. <u>N total at baseline</u>: 105 patients (83 patients were described)	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.	<u>Length of follow-up</u>: Not applicable because of the cross-sectional design <u>Loss-to-follow-up</u>: 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). <u>Incomplete outcome data</u>: N = 22 of 105 patients (21%) Reasons (n=10 because of fewer than nine	<u>Outcome Blood pressure</u> *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)	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.

		Important prognostic factors[2]: Mean age: 62 (SD 11) Sex: 39% Male			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).	MD: -2.5 (-3.4 to -1.5)	
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 readings of 9 AM to 9 PM.	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)	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.

					occurred with cuff fitting during the 24-hour ABPM, and 1 patient was disturbed during the 30-minute OBPM).	Daytime ABPM: 82 (11) MD: 2 (0 to 3)	
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)	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.

						Daytime ABPM: 85.3 (9.1) MD: -3.9 (-5.3 to -2.4)	

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.**

5

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

5 **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 ziektelast, in 2010 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 van hoge bloeddruk toegenomen met ∼2,1 miljoen sterfgevallen (Lim, 2010). In de Nederlandse bevolking van 30-70 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 60-70% 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 dan dient deze (al dan niet medicamenteus) behandeld te worden. Een spreekkamerbloeddruk ≥180 mmHg systolisch is een sterk verhoogde bloeddruk en in principe altijd een behandelindicatie 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).

2.3.2.1 Wanneer 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).

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 suboptimale bloeddruk, waaronder ook gemaskeerde hypertensie. 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 is vaker nodig wanneer het totale risico op hart- en vaatziekten heel hoog is en moet ook worden overwogen bij een hoog risico (zie module 1.2) (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). Het 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 personen met een verhoogde bloeddruk een risicoprofiel op en schat het risico op hart- en vaatziekten bij personen met een verhoogde bloeddruk (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.

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 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 (exacerbatie) van 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 recent 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 bloeddruk >200 mmHg, tenzij de patiënt hier in het verleden reeds mee bekend was;
- een systolische bloeddruk ≤200 mmHg, maar recente objectieve sterke bloeddrukstijging;
- hypertensie met klachten als hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid of braken.

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 spraken 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 module Diagnostiek secundaire hypertensie uit de richtlijn Hypertensie in de tweede en derde lijn).

Aanbevelingen

Controleer bij elke patiënt met een verhoogde bloeddruk of er sprake is van klinische aanwijzingen voor secundaire hypertensie.

Onderzoek met spoed het bestaan van orgaanschade bij:
- een systolische bloeddruk > 200 mmHg, tenzij de patiënt hier in het verleden reeds mee bekend was;
- een systolische bloeddruk ≤ 200 mmHg, maar recente objectieve sterke bloeddrukstijging;
- hypertensie met klachten als hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid of braken.

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

- een afwijkende laboratoriumuitslag (eGFR<60 ml/min, kalium < 3.8 mmol/l of kalium > 4.5 mmol/l);
- een combinatie van een RAS-remmer en een diureticum.

Herhaal de controle op indicatie vaker, bijvoorbeeld bij een ernstige nierfunctiestoornis (<30 ml/min), 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 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 observatieonderzoeken en post hoc analyses van GGO's, die over het algemeen verschillende behandelregimes hebben vergeleken en rapporteerden over behaalde bloeddrukspiegels.

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 zwakheid.

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). Zwakke 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 gecombineerd resultaat van fatale en niet-fatale belangrijke hart- en vaatziekten en overlijden door elke oorzaak. Voor de groep met intensieve behandeling werd echter een significant hogere incidentie gezien van ernstige ongewenste voorvallen, hypotensie, syncope, elektrolytafwijkingen en acute nierschade of nierfalen, maar geen schadelijke 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. Door dat de studie een open label opzet had met een strategie die dicht in de buurt komt van reguliere zorg met frequente bezoeken, heeft mogelijk bijgedragen aan het aanpassen van de antihypertensieve behandeling als er ernstige bijwerkingen optraden en zo het risico op gebeurtenissen tot een minimum beperkte.

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 systolisch. Overweeg dit met name bij personen met een hoger risico door bijvoorbeeld co-morbiditeit zoals diabetes mellitus of chronische nierschade (zie daarvoor richtlijn 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 verdagen wordt, met name bij personen met een hoger risico door bijvoorbeeld een co-morbiditeit als diabetes mellitus of chronische nierschade.

Personen boven de 70 jaar

Faseer bloeddrukverlaging of streef naar een iets hogere systolische bloeddruk bij ouderen, volgens volgende aanwijzingen (zie Bloeddrukstreefwaarden bij hypertensie bij (kwetsbare) ouderen):

Niet-kwetsbare ouderen

- Streef in eerste instantie naar een systolische bloeddruk <150 mmHg. Indien dit goed verdragen wordt, overweeg dan de bloeddruk nog verder te verlagen tot <140 mmHg.

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

Kwetsbare ouderen

- Streef naar een systolische bloeddruk <150 mmHg onder de voorwaarde van voorzichtig titreren.
- Stop met het verder intensiveren van bloeddrukverlagende behandeling en overweeg het verlagen van de dosering bij een diastolische bloeddruk <70 mmHg ongeacht de hoogte van de systolische bloeddruk.

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 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 samenstellingen 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. Omdat β-blokkers echter leiden tot gewichtstoename, een ongunstig effect hebben op de lipidenmetabolisatie en de incidentie van diabetes mellitus verhogen (vergeleken met andere geneesmiddelen), hebben zij 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, en een verminderde incidentie van nieuwe diabetes mellitus vergeleken met 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 LVH, 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 naast spreekkamerbloeddrukcontrole. 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 2.27) (ESH/ESC, 2013).

Tabel 2.27 Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties

Aandoening	Geneesmiddel
Asymptomatische orgaanschade	
Albuminurie (> 3mg/mmol albumine/mmol creatinine) of >30mg albuminurie/24 uur	ACE-R, ARB
Eerder MI	β-blokkers, ACE-R, ARB
Angina pectoris	β-blokkers, calciumantagonist
Hartfalen	ACE-I, ARB, β-blokkers, diuretica, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Atriumfibrilleren	β-blokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkeerders, ACE-R, ARB, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-R
Overig	
Diabetes Mellitus	ACE-R, ARB
Zwangerschap	Methyldopa, β-blokkers, calciumantagonist
Zwarte personen*	Diuretica en calciumantagonisten

ACE-R = angiotensineconverterend enzymremmer; ARB = angiotensinereceptorblokker; Diuretisch = thiazide or thiazideachtig; TNF = terminaal nierfalen; ISH = geïsoleerde systolische hypertensie; LVH = linkerventrikelhypertrofie; 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);
- licht de patiënt met chronische nierschade of hartfalen in over het belang van dosisaanpassing bij bekende en nieuwe medicatie en bij dreigende dehydratie;
- instrueert de patiënt met chronische nierschade, hartfalen of diabetes 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 ml/min/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 ml/min als ondergrens zijn acceptabel.
- eGFR 15-29 ml/min: halveer de dosis en controleer de eGFR na 2 weken.
- eGFR <15 ml/min: 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 ml/min.).

Nierfunctiedaling (aldosteronantagonist):

- eGFR 15 tot 44 ml/min: halveer de dosis en controleer de eGFR na 2 weken.
- eGFR <15 ml/min: 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 ml/min.).

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.

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:

- Verlaag de dosering of stop het diureticum zo mogelijk, overweeg bij patiënten met (ernstig) hartfalen vochtbeperking en/of het advies meer zout te eten.

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 verlaging als resultaat, met name voor de combinatie van een diureticum met een ACE-R, een ARB of een calciumantagonist (Jamerson, 2008).

Ondanks de beschikbaarheid van gegevens uit klinische onderzoeken die wijzen op verlaging als resultaat, 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 nefropathiepatiënten met proteïnurie (vanwege het superieure anti-proteïnurische effect) moeten nog worden bevestigd in gebeurtenis-gebaseerde onderzoeken en moeten bij gebruik nauw worden gevolgd.

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 wanneer 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) de systolische bloeddruk en diastolische bloeddrukwaarden niet laat dalen naar respectievelijk <140 mmHg en <90 mmHg. 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 vertegenwoordigd. Resistente hypertensie wordt geassocieerd met een hoog risico op hart- en vaatziekten en nierproblemen (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, evenals het gebruik van geneesmiddelen met een mogelijk bloeddrukverhogend effect, recreatieve drugs of secundaire hypertensie. Bij deze patiënten moeten artsen controleren of de geneesmiddelen die zijn opgenomen in het bestaande meervoudige geneesmiddelregime enig bloeddrukverlagend effect hebben en deze stopzetten als hun effect minimaal is of ontbreekt. Anti-aldosteronmiddelen, amiloride of de β_1-blokker doxazosine moeten worden overwogen als vierde of vijfde geneesmiddel bij het ontbreken van een contra-indicatie (eGFR <45 ml/min/m^2 en/of serumkalium >4,5 mmol/l voor mineralocorticoïdereceptorantagonisten) (Williams 2015).

Wanneer de behandeling met geneesmiddelen niet effectief is (dat wil zeggen resistente hypertensie) moet verwijzing naar een specialist worden overwogen. Een invasieve benadering 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 ambualntr bloedrukmeting zoals een 24 uurs meting. ABPM.

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. 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 het zorgteam, dat moet bestaan uit samenwerkende artsen, verpleegkundigen en apothekers, ook al zijn er enorme verschillen in de manier waarop de gezondheidszorg binnen Europa is opgezet. In sommige landen wordt deze taak vooral waargenomen door artsen, in andere spelen speciaal opgeleide en getrainde verpleegkundigen een meer prominente rol. Zodra het doel is bereikt, is een bezoekinterval van een paar maanden redelijk; het maakt niet uit of er drie of zes maanden tussen bloeddrukcontroles zitten. De regressie van

asymptomatische orgaanschade tijdens de behandeling weerspiegelt de door behandeling geïnduceerde vermindering van morbide en fatale hart- en vaatziekten (Wachtell, 2007); een analyse van de kosteneffectiviteit naar welke tekenen van orgaanschade het best kunnen worden beoordeeld bij de follow-up is nooit uitgevoerd (ESH/ESC, 2013).

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.

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 2 middelen in 1 pil kan worden overwogen om therapietrouw te bevorderen.

Instrueer de patiënt met chronische nierschade, hartfalen of diabetes 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.

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.

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.

2.4 Antithrombiotische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van een 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 een hart- en vaatziekte, zoals 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

<u>Trombocytenaggregatieremmers bij personen zonder cardiovasculaire aandoening</u>

Preventie bij personen zonder duidelijke hart- en vaatziekten of cerebrovasculaire aandoeningen met langdurige aspirine versus controle werd onderzocht in een systemische review van zes onderzoeken onder 95.000 personen. Een risicoreductie van 0,57% naar 0,51%/jaar ernstige vasculaire gebeurtenissen werd gevonden door de Antithrombotic Trialists' Collaboration (Baigent, 2009). Grote gastro-intestinale en extracraniale bloedingen namen toe met 0,03%/jaar. Het risico op vasculaire mortaliteit veranderde niet door behandeling met aspirine. In een recent Japans onderzoek werden patiënten van 60 tot 85 jaar met hypertensie, dyslipidemie of diabetes mellitus gerandomiseerd behandeld met 100 mg aspirine of placebo (Ikeda, 2014). De cumulatieve incidentie van primair resultaat na vijf jaar (overlijden door hart- en vaatziekten) 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 werd clopidogrel in combinatie met aspirine versus alleen aspirine getest in het Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance (CHARISMA) onderzoek; hieruit bleek geen significant voordeel (Bhatt, 2006). Bij personen met diabetes mellitus zonder hart – en vaatziekten is er geen bewijs voor de meerwaarde van acetylsalicylzuur in het voorkomen van hart – en vaatziekten.

Aanbeveling

Geef geen antitrombotische therapie bij personen zonder 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.

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 2.28) (Ho, 2009).

Tabel 2.28 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 co-morbiditeit.
Patiënt	Fysieke beperkingen (bv. Visusproblemen of motorische beperkingen), cognitieve beperking; psychologische/gedragsfactoren 9voorbeeld 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 besluitneming).
- 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.
- Maak gebruik van arts-assistenten en/of gespecialiseerde verpleegkundigen of praktijkondersteuners huisartsgeneeskunde (POH's) of apothekers als dat nodig en haalbaar is.

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 cognities 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

Uitgangsvraag

?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen

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 ischemisch CVA. Het beleid is dan ook gericht op het voorkomen van trombo-embolische complicaties door het voorschrijven van antitrombotica en op behandeling van de cardiovasculaire risicofactoren. Voor meer een uitvoerige beschrijving van het beleid wordt verwezen naar de NHG-standaard Atriumfibrilleren en de ESC-richtlijn 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 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 patienten met AF niet per definitie ingedeeld worden in de zeer-hoog risico categorie, zoals bijvoorbeeld patienten 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 (Nyrnes, 2013). Hypertensie en AF gaan vaak samen en leiden tot een verdubbeling van alle hart- en vaatziekten complicaties en mortaliteit bij patiënten met AF.

Obesitas en diabetes bij patiënten met AF verhogen het risico op hart- en vaatziekten doordat het leidt tot trombofilie. Diabetes 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

Risico-interventies in leefstijl bij AF-patiënten zijn vooral gericht op lichaamsbeweging. Dit moet waarschijnlijk meer worden aangemoedigd, maar er zijn geen onderzoeken die enig effect hebben aangetoond van lichaamsbeweging op hart- en vaatziekten bij AF-patiënten (Lowres, 2012). De aanwezigheid van ischemische hartklachten en roken verhoogt de kans op hart- en vaatziekten ondanks antitrombotische therapie. Stoppen met roken is daarom van cruciaal belang.

Antitrombotica

Aanbevelingen voor antitrombotische therapie moeten 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 antitromboticagebruik met de patient te bespreken. Een hoge HAS-BLED score moet echter niet worden gebruikt om af te zien van het voorschrijven antitrombotica omdat bij een hoge CHA2DS2-VASc score de voordelen van antitrombitica 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 antitrombotica.

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 moet worden uitgevoerd met een standaard auscultatie-bloeddrukmeter, omdat automatische bloeddrukmonitoren de bloeddruk van AF-patiënten onnauwkeurig meten. Antihypertensiva in aanvulling op antitrombotica kan bijdragen aan vermindering van het risico bij deze patiënten met sterk verhoogd risico. Het belangrijkste doel is bloeddrukverlaging op zich, en 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 antitrombotische therapie 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 Europese richtlijn Atriumfibrilleren en de NHG-Standaard 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.

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; January, 2014; 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. Voor de behandeling met antitrombotica verwijzen we naar de Nederlandse richtlijnen Coronaire hartziekten (NHG-standaard Acuut coronair syndroom).

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, in het bijzonder:
- adviseer aerobe lichaamsbeweging;
- hoog intensieve intervaltraining kan worden overwogen in geselecteerde patiënten;
- overweeg ademhalingsoefeningen te adviseren;
- Weerstandstraining kan worden overwogen.

Geef leefstijladviezen (bijvoorbeeld met betrekking tot 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.

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.

Behandel patienten met hartfalen niet met statines of antitrombotica, tenzij er andere indicaties zijn voor deze geneesmiddelen.

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. 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.

3.3 Chronisch hartfalen

Uitgangsvraag

Hoe kan bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) 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 CHF. 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 HV 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).

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 met 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.

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, anemie, ijzertekort, chronische obstructieve longaandoeningen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, 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, in het bijzonder:

- Adviseer aerobe lichaamsbeweging.
- Hoog intensieve intervaltraining kan worden overwogen in geselecteerde patiënten.
- Overweeg ademhalingsoefeningen te adviseren.
- Weerstandstraining kan worden overwogen.

Geef leefstijladviezen (bijvoorbeeld met betrekking tot 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.

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.

Behandel patienten met hartfalen niet met statines of antitrombotica, tenzij er andere indicaties zijn voor deze geneesmiddelen.

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 aandoening

Uitgangsvraag

Hoe kan bij patiënten met een doorgemaakt CVA of TIA het cardiovasculaire risico worden verlaagd?

Inleiding

Patienten met een doorgemaakte TIA of CVA hebben zeer hoog risico op een nieuw hartvaatziekte en de aanbevelingen om een nieuwe hart- en vaatziekte te voorkomen bij personen met een zeer hoog risico gelden in principe ook voor TIA/CVA-patienten. De behandeling kan echter verschillen afhankelijk van het soort cerebrovasculaire aandoening (ischemische beroerte, intracerebrale bloeding,) en oorzaken (bijvoorbeeld cardio-embolie, atherosclerose van de grote vaten of small vessel disease zijn de belangrijkste van de diverse mogelijk oorzaken van ischemische beroerte). Ook iemand met een asymptomatische carotisstenose heeft een zeer hoog risico op hart- en vaatziekte (zie tabel 1.1). Details over de behandeling van TIA/CVA patiënten zijn te vinden in recente praktijkrichtlijnen (Camm, 2012; Kernan, 2014; Steiner, 2014; Steiener, 2013; Saposnik, 2011). Deze paragraaf bespreekt enkele aspecten die specifiek zijn voor patiënten met TIA of ischemische 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; MDR Herseninfarct/-bloeding, NHG-Standaard Beroerte).

Overwegingen

Risicoclassificatie

Patienten met een doorgemaakte TIA of CVA hebben zeer hoog risico op een nieuwe hart- en vaatziekte. Patiënten met een herseninfarct hebben een 45% verhoogd risico op opnieuw een cardiovasculaire aandoening of 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 secunaire 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 (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) en de richtlijnen zijn gebaseerd op gegevens die zijn geëxtrapoleerd uit epidemiologisch onderzoek of hartrevalidatie. Veranderingen in leefstijl zijn niet geïntegreerd in beroerterevalidatie. Voor leeftsijladviezen 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 een RCT verricht specifiek gericht op de effectiviteit van statines na TIA of herseninfarct. Bij patiënten met een TIA of beroerte die waren opgenomen in de gerandomiseerde Heart Protection Study of het onderzoek Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), verminderde 40 mg simvastatine of 80 mg atorvastatine het langetermijnrisico op grote hart- en vaatziektenevents, maar alleen atorvastatine verminderde het risico op terugkerende beroerte (Collins, 2004; Amarenco 2006). Ondanks eerdere vermoedens van het tegenovergestelde, is er geen bewijs dat statinegebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op 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 beroerte of TIA die >1 week eerder had plaatsgevonden vermindert het gebruik van bloeddrukverlagende geneesmiddelen het risico op ischemische hartklachten of (terugkerende) beroerte (Law, 2009). Het optimale geneesmiddelenregime voor deze populatie is onduidelijk, omdat er slechts enkele strategieën in voldoende grote onderzoeken zijn getest. Het bewijs van nut is het grootst voor diuretica alleen of diuretica in combinatie met een ACE-R (Kernan, 2014; Progress, 2011). In de Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), stond de relatieve vermindering van het risico op terugkerende beroerte 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 ischemische beroerte met atherosclerose als vermoedelijke oorzaak, wordt de combinatie van aspirine 30 tot 300 mg daags en dipyridamol 200 mg tweemaal daags geassocieerd met een grotere vermindering van het risico op een grote hart- en vaatziekte dan alleen aspirine (Espirit, 2006). Clopidogrel 75 mg daags is even effectief als de combinatie van aspirine en dipyridamol, maar wordt geassocieerd met minder bijwerkingen (Sacco, 2008). Patiënten met TIA of ischemische beroerte met cardio-embolie of stenose van de arteria carotis of vertebralis als vermoedelijke oorzaak moeten worden behandeld volgens de relevante richtlijnen (Kirchhof, 2016).

Aanbevelingen

Hanteer dezelfde leefstijladviezen voor patienten na een TIA of herseninfarct of hersenbloeding als omschreven voor alle personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten in de modules over leefstijl van deze richtlijn.

Behandel patienten 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 patienten na een TIA of herseninfarct met cholesterolverlagende therapie en hanteer de streefwaarde van het LDL conform beschreven voor alle personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten in de module LDL, tenzij uitsluitend een andere oorzaak dan atherosclerose is aangetoond.

Behandel patiënten met een herseninfarct of TIA zonder cardiale emboliebron als oorzaak volgens de richtlijn Herseninfarct- en bloeding en de NHG-standaard beroerte, ook wat betreft het gebruik van antitrombotica.

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.

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.

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.

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42:1158–1192.

Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014;9:840–855.

Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2013;35:93–112.
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

5

3.5 Perifeer artirieel 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 de 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 reeds 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 andere personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. De symptomen 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 die roken 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-R's is aangetoond dat het bij groepen met een sterk verhoogd risico een gunstig effect heeft in aanvulling op een daling van de bloeddruk. In het Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) onderzoek leidde ramipril tot een significante

daling van cardiovasculaire gebeurtenissen met 25% bij patiënten met symptomatische PAV zonder bekende lage ejectiefractie of HF (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 PAD. Een meta-analyse van elf gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken toonde aan dat β-blokkers geen negatieve invloed hadden op de loopcapaciteit of de symptomen van claudicatio intermittens bij patiënten met milde tot gematigde PAV (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 (Ioannidis, 2009). Na 1,9 jaar follow-up bedroeg de jaarlijkse gecombineerde incidentie van vasculaire sterfte, niet-fatale MI en niet-fatale beroerte respectievelijk 3,7% in de PAV-groep en 4,9% in de clopidogrel- en aspirinegroepen, met een significante 23,8% 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, desgewenst 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.

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.

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, apolipoproteins, 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

Uitgangsvraag

Welke maatregelen op populatie- en individueel niveau bevorderen een gezonde voeding, meer bewegen, minder roken en alcohol en dragen bij aan een schonere lucht?

4.1 Interventies op populatieniveau

Inleiding

De benadering op populatieniveau volgt het denkmodel van Geoffrey Rose: kleine veranderingen in het ziekterisico (of de risicofactor) in een hele populatie leiden steeds tot grotere verminderingen in de ziektelast dan een grote verandering bij personen met een verhoogd risico alleen. Deze populatiebrede benadering biedt nog meer voordelen: het pakt de hart- en vaatziektengezondheid gedurende het hele leven aan en leidt tot een vermindering in gezondheidsongelijkheid.

Individueel gedrag wordt uitgevoerd in een omgeving met hiërarchische niveaus, waartoe individuele keuze, invloed van het gezin, culturele en etnische groepen en werk behoren, maar ook, gezondheidszorg en beleid op overheids- en wereldniveau (bijvoorbeeld EG-beleid en internationale handelsafspraken). Deze paragraaf heeft tot doel belanghebbenden te voorzien van op bewijzen gebaseerde suggesties voor de meest effectieve interventie om het risico op hart- en vaatziekten te verbeteren die kunnen worden ingevoerd op groeps-, wijk-, regionaal, nationaal of wereldwijd niveau. Professionals in de gezondheidszorg spelen een belangrijke rol bij het aanbevelen van op bewijs gebaseerde interventies op populatieniveau.

Strategieën zoals ‘nudges (zachtje duwtjes)’ en ‘de norm worden’ zijn voorgesteld als hulpmiddelen. Door de context te veranderen en zo de gezonde besluiten standaard te maken, worden personen de gezonde kant op geduwd. Zowel nationale als lokale overheden moeten een maatschappelijke omgeving creëren waarin gezondere standaarden worden geboden.

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.

Dit resulteert in de volgende concrete maatregelen:

1. Populatie-gebaseerde benaderingen van voedingspatroon.
2. Populatie-gebaseerde benaderingen van lichaamsbeweging.
3. Populatie-gebaseerde benaderingen van roken en ander tabaksgebruik.
4. Bescherming tegen alcoholmisbruik.
5. Gezonde leefomgeving.

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). De bewijzen die hier worden gepresenteerd zijn gebaseerd op recente omvangrijke reviews en individuele onderzoeken en geven een samenvatting van de 'totaliteit aan bewijzen' (European Heart Network, 2011; Jorgensen, 2013; NICE, 2010a). Het is zelden haalbaar om een GGO te gebruiken om interventies op populatieniveau te evalueren (in tegenstelling tot interventies op het niveau van het individu). Het richtlijncomité heeft ervoor gekozen de definitie bewijsniveau te volgen bij benaderingen op populatieniveau. Consistente bevindingen uit meerdere onderzoeken van hoge kwaliteit werden daarom voldoende bevonden voor het doen van krachtige aanbevelingen.

Overwegingen

Samenvatting van maatregelen op populatie niveau

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 zijn maatregelen door prijsverhogingen van ongezonde producten zoals accijnzen, belastingen (tabakswaren, of een vet- of suikertax) of prijsverlagingen middels subsidies (bijvoorbeeld op groenten en fruit) effectief en is goed inzicht in de samenstelling van producten wenselijk (voedingswaarde aanduiding en begrijpelijk logo op voorkant van voedingsmiddelen).

Het is een gezamenlijke inspanning en verantwoordelijkheid van stakeholders om te komen tot preventieve interventies. Op internationaal en EU-niveau spelen organisaties als de WHF, WHO, EU en koepels van artsen en specialisten (zoals WONCA, ESC, ECDA, CPME), consumenten (zoals BEUC) en hartpatiënten (zoals 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.

Onderstaand treft u enkele Nederlandse voorbeelden van maatregelen op populatieniveau op terrein van gezonde voeding, tabaksontmoediging, schoolgezondheidsbeleid en bevorderen van schone lucht in Nederland.

<u>Verlaging van het zout-, suiker- en verzadigd vetgehalte in voedingsmiddelen</u>

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). Dit betreft een vorm van zelf-regulering. De onafhankelijke Wetenschappelijk Adviescommissie heeft de voorstellen van de voedingsmiddelenindustrie tot nu toe beoordeeld als zwak, gering of matig

ambitieus. 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. Als de doelen eind 2020 niet behaald worden, zal strengere regelgeving vanuit de overheid hiervoor moeten zorgen. De KNMG en de richtlijncommissie CVRM pleiten voor wetgeving. Aanvullend op nationaal beleid, zijn gelijke eisen aan voedingsmiddelenproducenten op Europees niveau nodig.

Ban op kindermarketing van ongezonde voeding

In februari 2015 is de Alliantie Stop kindermarketing ongezonde voeding opgericht. Dit betreft een breed samenwerkingsverband van wetenschappers, maatschappelijke, consumenten- en gezondheidsorganisaties en gemeenten. De Alliantie is van mening dat ieder kind het recht heeft om op te groeien in een gezonde omgeving. Hiermee sluit de Alliantie aan bij het Internationaal Verdrag inzake de Rechten van het Kind (IVRK) van de Verenigde Naties. De marketing van ongezonde voedingsmiddelen draagt in belangrijke mate bij aan de dik makende omgeving waarin kinderen opgroeien en beïnvloedt hun voedingspatroon negatief. De huidige regels van de voedingsindustrie laten te veel ruimte voor kindermarketing voor bijvoorbeeld frisdrank, chips, koekjes en ijs. De Alliantie, maar ook KNMG zijn voorstander van scherpere maatregelen om kindermarketing van ongezonde voedingsmiddelen aan banden te leggen. Ook op Europees niveau pleiten EHN en CPME hiervoor.

Rookvrije generatie: kinderen groeien op in een rookvrije omgeving

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. 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.

Alliantiepartners uit de medische sectoren zijn onder andere het NHG, NVVC, beroepsgroepen van verpleegkundig specialisten, praktijkverpleegkundigen en -ondersteuners, en diverse ziekenhuizen.

Stimuleren van “De gezonde school”

Vele landelijke en lokale partners waaronder GGD’en steunen het project Gezonde School om gezondheid te bevorderen in het primair en voortgezet onderwijs en in het middelbaar beroepsonderwijs. Een Gezonde School zet zich structureel en op een samenhangende wijze in voor de gezondheid van leerlingen en leerkrachten. Scholen kunnen een vignet ‘Gezonde School’ behalen op thema’s zoals voeding, bewegen en sport, roken en alcohol en milieu en natuur (waaronder gezond klimaat in de klas). Ook gezondheidsfondsen steunen dit project.

Meer uren bewegen op school door bevoegde docenten

Om sport en beweging te stimuleren ondersteunen de ministeries van VWS en OCW de onderwijsraden (PO, VO en MBO) bij de uitvoering van de Onderwijsagenda Sport, Bewegen en een Gezonde Leefstijl om te komen tot een kwantitatieve en kwalitatieve

toename van sport, bewegen en een gezond leefstijlaanbod in en rondom de school. Hierbij is het de ambitie van het Nederlands kabinet en de PO-raad dat vanaf 2017 iedere basisschoolleerling twee uur bewegingsonderwijs door een bevoegd docent krijgt. Waar mogelijk wordt gestreefd naar drie uur.

Terugdringen van luchtverontreiniging en bevorderen gezonde leefomgeving

De EU heeft in juni 2016 de richtlijn nationale emissieplafonds (NEC-richtlijn) vastgesteld, Nederland moet hiervoor in 2018 - samen met gemeenten en provincies - een nationaal luchtplan schrijven waarin gezondheid centraal staat en de streefwaarden voor gezonde lucht gehaald gaan worden. Longfonds, D66 en bijvoorbeeld Milieudefensie willen de overheid stimuleren tot een actievere houding om de EU-normen tegen luchtvervuiling te halen. Het gaat hierbij om met name de uitstoot van stikstofdioxide en fijnstof te beperken. Landelijke maatregelen op terrein van wegverkeer, industrie, veehouderijen en houtstook in en om huis zijn noodzakelijk.

Ook behoud van natuur en meer groen en minder geluidsoverlast in verstedelijkte gebieden kan meer bewegen en de algehele gezondheid bevorderen.

4.1.1 Populatie-gebaseerde benaderingen van dieet

Het voedingspatroon is een krachtige determinant voor obesitas, hypertensie, dyslipidemie, diabetes mellitus en hart- en vaatziektengezondheid. Na veranderingen in 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 populatiebasis 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).

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, 2011; Jorgensen, 2013; EU-platform on diet, physical activity and health, 2005). Dit heeft geleid tot een succesvolle vermindering van transvetten en zout, waarbij die laatste waarschijnlijk leidt tot een daling van de bloeddruk (Bureau Europeén des Unions de Consommateurs, 2014; Jorgensen, 2013; He, 2014). Verplichte bovenlimieten 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. Het Franse project Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants (EPODE) is een voorbeeld van een samenwerking van meerdere belanghebbenden die kan helpen obesitas bij kinderen te verminderen (Romon, 2009). Vergelijkbare projecten bestaan in België, Spanje, Nederland, Griekenland en Australië.

Educatieve hulpmiddelen en interventie in de media 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, 2011; Jorgensen, 2013; Romon, 2009; Veerman, 2009). In 2013 publiceerde het European Heart Network (EHN) een rapport waarin de recente ontwikkelingen op het gebied van marketing van ongezonde voeding gericht op kinderen werden samengevat (Hawkes, 2015). Begeleidende campagnes voor groter consumentenbewustzijn van gezonde voeding en voedingswaarde-etikettering kunnen effectief zijn (Wakefield, 2010). Consumenten begrijpen verschillende etiketteringssystemen en het gebruik hiervan heeft een positief effect op de verkoop (Grunert, 2006). Het EHN 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, 2011; 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).

Prijsstrategieën kunnen leiden tot een dalende verkoop van ongezonde voeding en een toenemende verkoop van groente en fruit. Modelstudies hebben aangetoond dat

voedselbelasting de inname van calorieën en voedingstoffen, de BMI en gezondheid kan verbeteren (Jorgensen, 2013; Eyles, 2012; Powell, 2013). Een toenemend aantal landen hebben 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).

Evenwichtige economische prikkels moeten worden overwogen: subsidies en belastingen om tegenwicht te bieden aan onevenwichtige gevolgen voor sociaal achtergestelden.

Om obesitas aan te pakken zou elke school en werkplek een beleid moeten hebben ter bevordering van een gezonde omgeving en gezonde voeding en maaltijden moeten aanbieden (Jorgensen, 2013; Hawkes, 2012). Gezondheidsvoorlichting zou bij voorkeur onderdeel moeten uitmaken van het onderwijsprogramma. Interventies waarbij het voedselaanbod op de werkplek werd aangepast alleen, en 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). In de samenleving is het noodzakelijk de locatie en dichtheid van fastfoodketens te plannen, evenals goede bereikbaarheid van supermarkten, vooral in achterstandswijken (Jorgensen, 2013; NICE, 2010a).

De Nederlandse situatie en actoren

De consumptie van zout, verzadigd vet en suiker is in Nederland te hoog in vergelijking met de aanbeveling.

Overheidsmaatregelen

Transvetten in voeding

Door modernere hardingstechnieken en andere keuze van grondstoffen is de hoeveelheid transvetten in de Nederlandse voeding gedaald naar onder de 1 energie% (VCP). Nu zijn van nature in zuivel voorkomende transvetzuren de belangrijkste bron van transvet geworden, hoewel het gehalte daarin laag is. Dit pleit voor magere zuivel.

Integrale samenwerking om gezonde voeding en gezond gewicht te bevorderen

Na intensieve samenwerking door vele partijen in 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. Dit werpt zijn vruchten af en in diverse gemeenten waaronder Dordrecht, Zwolle en Amsterdam daalt het aantal jongeren met overgewicht.

Kindermarketing

In februari 2015 is de Alliantie Stop kindermarketing ongezonde voeding opgericht. Dit betreft een breed samenwerkingsverband van wetenschappers en maatschappelijke, consumenten- en gezondheidsorganisaties. De alliantie vindt dat ieder kind het recht heeft om op te groeien in een gezonde omgeving en maakt zich er hard voor kinderen te beschermen tegen de kindermarketing van ongezonde voedingsmiddelen. Deze marketing draagt namelijk in belangrijke mate bij aan de dik makende omgeving waarin

kinderen opgroeien en beïnvloedt hun voedingspatroon negatief. De huidige regels van de voedingsindustrie laten te veel ruimte voor kindermarketing voor bijvoorbeeld frisdrank, chips, koekjes en ijs.

Media en voorlichting

Akkoord Product Herformulering

Januari 2014 heeft het ministerie van VWS het Akkoord Product Herformulering gesloten met de levensmiddelenindustrie (FNLI), het Centraal Bureau Levensmiddelen Handel (CBL), Koninklijke Horeca Nederland (KHN) en de Vereniging Nederlandse Cateringorganisaties (Veneca). Dit betreft zelf-regulering. De Wetenschappelijk Adviescommissie (WAC) heeft de voorstellen van de voedingsmiddelenindustrie tot nu toe beoordeeld als weinig ambitieus. NGO's en beroepsorganisaties zoals Consumentenbond, Hartstichting, Nierstichting, Diabetes Fonds en Nederlandse Vereniging voor Hypertensie vinden dat productverbetering intensiever en in een groter tempo aangepakt moet worden om de doelstellingen van het Akkoord Product Herformulering in 2020 te kunnen bereiken.

Etiketten en informatie

Voedingswaarde aanduiding en logo's

Sinds december 2014 dient verplicht op de achterkant van voedingsmiddelen de hoeveelheid energie en het gehalte aan vetten, verzadigd vet, koolhydraten, suikers, eiwitten en zout vermeld te worden (EU wetgeving). Op vrijwillige basis kan op de voorkant van de verpakking de hoeveelheid energie, vet, verzadigd vet, suiker en zout vermeld worden. In oktober 2016 is door het ministerie van VWS besloten dat binnen twee jaar het – door de levensmiddelenindustrie uitgegeven - voedselkeuzelogo het Vinkje ('best in class') van alle voedingsmiddelen afgehaald moet worden. Het ministerie laat onderzoeken hoe de wetenschappelijke criteria van het Vinkje, maar ook de criteria van de Schijf van Vijf van het Voedingscentrum en de afspraken voor de verschillende productcategorieën in het kader van het Akkoord Verbetering Productsamenstelling op elkaar afgestemd kunnen worden. VWS heeft het Voedingscentrum opdracht gegeven om een app te ontwikkelen waarmee de consument de samenstelling van voedingsmiddelen kan inzien en producten kan vergelijken. De Hartstichting en Consumentenbond zien de app niet als vervanging van een logo en pleiten voor een kleurcodering per voedingsstof op de voorkant van voedingsmiddelen (multiple traffic light).

Economische stimulansen

Belastingen en subsidies

Tot op heden zijn in Nederland geen daadwerkelijke initiatieven genomen voor bijvoorbeeld een vet- of zouttax. Het Diabetes Fonds heeft zich onlangs sterk gemaakt voor een suikertax. De overheid is voor zelfregulering. In het buitenland zijn meerdere voorbeelden van geslaagde interventies.

Scholen

Vele landelijke en lokale partners waaronder GGD'en steunen het project Gezonde School om gezondheid te bevorderen in het primair en voortgezet onderwijs en in het middelbaar beroepsonderwijs. 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. Specifiek voor het thema Voeding zet het

Voedingscentrum haar Schoolkantine brigade in om het aanbod in schoolkantines van middelbare scholen 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, een project dat wordt ondersteund door de Hartstichting. Streven is om eind 2017 1.000 scholen dit themacertificaat Voeding te laten behalen.

Werkplekken

Cateraars hebben zich aangesloten bij het Akkoord Product Herformulering. Via het NIPED kunnen bedrijven een gezondheidscheck van hun medewerkers laten uitvoeren. In tal van bedrijven worden vitaliteitsprojecten uitgevoerd.

Aanbevelingen

Overheidsmaatregelen

- Wetgeving over de samenstelling van voedingsmiddelen om aantal calorieën, zout en verzadigd vet en (toegevoegd) suikergehalte van voedingsmiddelen en dranken te verminderen en om portiegroottes te beperken, wordt aanbevolen.
- Stimuleren van magere zuivelproducten wordt aanbevolen.
- Het wordt aanbevolen om een geïntegreerd en samenhangend beleid en activiteiten van de (lokale) overheden, niet-gouvernementele organisaties, de voedingsindustrie, de detailhandel, catering, scholen, werkplekken en andere belanghebbenden te bevorderen om een gezond voedingspatroon te bevorderen en overgewicht te voorkomen.
- Wetgeving die marketing beperkt ten aanzien van kinderen en voedingsmiddelen met veel vetten, suiker en/of zout, minder gezonde opties, junkfood, drankjes met alcohol en niet-alcoholische dranken rijk aan suiker (bijvoorbeeld op tv, internet, sociale media en op voedselverpakkingen) wordt aanbevolen.
- Stimuleren van lichaamsbeweging wordt aanbevolen.

Media en voorlichting

- Herformulering van voedingsmiddelen met educatieve voorlichtingscampagnes moeten worden overwogen om personen bewust te maken van de kwaliteit van voedingsstoffen in voedsel.

Etiketten en informatie

- Verplichte en uniforme vereenvoudigde informatie over voedingsstoffen op de voorkant van de verpakking worden aanbevolen.
- Kleurcodering per voedingsstof op de voorkant van de verpakking van voedingsmiddelen (bijvoorbeeld verkeerslichten, gezonde keuzes, sleutelgaten).
- Verplichte etiketten met voedingswaarde voor niet-voorverpakte levensmiddelen, waaronder in restaurants, ziekenhuizen en op het werk, moet worden overwogen.

Economische stimulansen

- Strategieën voor prijzen en subsidies worden aanbevolen om gezondere keuzes voor eten en drinken te bevorderen.
- Belastingen op voedingsmiddelen en dranken die rijk zijn aan suiker en verzadigd vet en op alcoholische dranken worden aanbevolen.

Scholen

- Op alle scholen, kleuterscholen en kinderdagverblijven wordt een meervoudig, uitgebreid en coherent beleid aanbevolen om een gezond voedingspatroon te bevorderen.
- Beschikbaarheid van vers drinkwater en gezond voedsel op scholen en in verkoopautomaten wordt aanbevolen.

Werkplekken

- Bij alle bedrijven wordt een coherent en uitgebreid gezondheidsbeleid en voedingseducatie aanbevolen om het gezondheidsbewustzijn van werknemers te stimuleren.
- Verhoogde beschikbaarheid van vers drinkwater en verbeterde voedingskwaliteit van eten dat wordt geserveerd en/of verkocht op de werkplek en in verkoopautomaten, moet worden overwogen.

5 *Wijken*

- Regulering van locatie en dichtheid van fastfood- en alcoholinkooppunten en andere cateringbedrijven moet worden overwogen.

4.1.2 Populatie-aanpak om fysieke activiteit te bevorderen

In de meeste landen haalt de meerderheid van de volwassenen en kinderen niet het minimale activiteitsniveau dat wordt aanbevolen door gezondheidsorganisaties: iedereen zou ten minste 150 min/week aan gematigde inspanning moeten doen en/of flinke inspanning voor ten minste 75 min/week of een equivalent daarvan (Lollgen, 2009; American College for Sports Medicine, 2014). 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).

Specifieke nationale richtlijnen die zijn ontwikkeld voor lichaamsbeweging omvatten onder andere frequentie, intensiteit, tijd (duur) en soort activiteit (FITT), wat van invloed kan zijn op wetgevende initiatieven zoals actieve steden met fiets- en wandelpaden en herverdeling van wegruimte.

Gerichte media- en voorlichtingscampagnes kunnen aanzetten tot lichaamsbeweging (Huhman, 2007). Recente campagnes door organisaties voor sportgeneeskunde waren erop gericht dat huisartsen vaker lichaamsbeweging voorschrijven (http://www.efsma.net). De hoeveelheid lichaamsbeweging moet bij elk medisch contact worden beoordeeld.

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).

Interessant genoeg kan een verhoging van brandstofprijzen het autogebruik terugbrengen en actief forenzen verhogen voor degenen die op loop- of fietsafstand wonen, met uitzondering van gehandicapten en zieken (Mozaffarian, 2012).

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).

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 met langere openingstijden en het benutten van openbare faciliteiten zoals schoolpleinen kan ertoe

leiden dat alle leeftijdsgroepen meer lichaamsbeweging krijgen en de socio-economische ongelijkheid van de toegankelijkheid verminderen (Exercise prescription for health, 2013).

De Nederlandse situatie en actoren

In 2016 voldeed 43% van de Nederlandse mannen en 47% van de vrouwen niet aan de Nederlandse Norm Gezond bewegen (Gezondheidsenquête CBS, 2016).

Overheidsmaatregelen

De Rijksoverheid stimuleert personen om meer te sporten en bewegen om zo de kans op gezondheidsklachten te verminderen. 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 tekst bij voeding). Maar bijvoorbeeld ook voor specifieke doelgroep zoals 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.

Media en voorlichting

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.

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.

Etiketten en informatie

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.

De Beweegkuur is een combinatie van meer bewegen, gezonder eten en ondersteuning bij kleine veranderingen in gewoonten en gedrag. Onder professionele begeleiding vanuit de huisartsenpraktijk wordt aan een gezondere en actievere leefstijl gewerkt. De beweegkuur wordt niet vergoed door de basisverzekering. (website NISB)

Scholen

Binnen het thema Werken aan Bewegen en Sport 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. 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 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.

Wijken

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 116 JOGG gemeenten actief.

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

- Lichaamsbeweging meenemen bij het inrichten en plannen van nieuwe landschappen/gebouwen of steden wordt aanbevolen.

Media en onderwijs

- Aanhoudende, gerichte, media- en educatieve campagnes, waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende soorten media (zoals apps, posters, flyers en wegbewijzering), kunnen worden overwogen om lichaamsbeweging te promoten.
- Korte termijn gemeenschapsgerichte educatieve programma's en draagbare apparaten die gezond gedrag bevorderen, zoals wandelen, moeten worden overwogen.

Etiketten en informatie

- Aanwijzingen of suggesties bij beslismomenten moeten worden overwogen om het gebruik van trappen aan te moedigen.
- Gezondheidsbevordering met behulp van een recept voor een beweegkuur voorgeschreven door artsen, conform het voorschrijven van een recept voor geneesmidddelen.

Economische stimulansen

- Verhoogde brandstofbelastingen (benzine) moeten worden overwogen om het actieve vervoer / woon-werkverkeer te vergroten.
- Fiscale prikkels voor individuen om oefeningsapparatuur of sportclub/ fitnesslidmaatschappen aan te schaffen kunnen worden overwogen.
- Aanhoudende individuele financiële prikkels kunnen worden overwogen voor verhoogde activiteit/fitheid of gewichtsverlies.

- Fiscale prikkels voor werkgevers om uitgebreide wellnessprogramma's op het werkterrein aan te bieden met onderdelen over voeding, lichaamsbeweging en stoppen of voorkomen van roken kunnen worden overwogen.

Scholen

- Grotere beschikbaarheid en soorten schoolpleinruimten en apparatuur voor lichaamsbeweging en sport worden aanbevolen.
- Regelmatige pauzes in het klaslokaal tijdens academische lessen moeten worden overwogen.
- Het verhogen van actief vervoer naar school moet worden overwogen, bijvoorbeeld een wandel-busprogramma met bewaakte looproutes van en naar school voor de veiligheid.
- Verhoogd aantal en duur van gymlessen, met herziene lichaamsbeweging-curricula om ten minste matige activiteit uit te voeren en getrainde leraren in lichaamsbeweging en sport kunnen worden overwogen.

Werkplekken

- Uitgebreide wellnessprogramma's op de werkplek moeten worden overwogen met onderdelen over voeding en lichaamsbeweging.
- Gestructureerde werkplek-programma's die lichaamsbeweging aanmoedigen en een vastgestelde tijd voor lichaamsbeweging bieden tijdens werkuren, moeten worden overwogen. Verbetering van toegang tot trappen en aantrekkelijkheid hiervan, mogelijk in combinatie met "skip-stop" -liften die sommige verdiepingen overslaan, moeten worden overwogen.
- Bevordering van fitnesscentra op de werklocatie moet worden overwogen.

Wijken

- Zorgverleners zouden moeten overwegen om bij elk consult over lichaamsbeweging te informeren en deze aan het medisch dossier toe te voegen. Bovendien moeten ze overwegen om het individu te motiveren en lichaamsbeweging te promoten.
- Verbeterde toegankelijkheid van recreatie- en sportruimten en voorzieningen (bijvoorbeeld het bouwen van parken en speelplaatsen, het verhogen van de openingstijden, het gebruik van schoolfaciliteiten tijdens niet-schoolgaande dagen).

Literatuur

https://www.allesoversport.nl/artikel/wettelijke-richtlijnen-voor-bewegingsonderwijs-van-basisschool-tot-mbo/.
https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/gezondheid-en-preventie/nationaal-programma-preventie.
https://www.gezondeschool.nl/voortgezet-onderwijs/gezondheidsthemas-en-criteria-vignet/bewegen-en-sport.

4.1.3 Populatie-aanpak om roken en tabaksgebruik te verminderen

De Framework Convention on Tobacco Control van de WGO beveelt wetgeving tegen roken aan zodat personen worden beschermd tegen tabaksrook en roken in openbare ruimtes wordt verboden, er wordt gewaarschuwd voor de gevaren van roken, de accijns op tabak wordt verhoogd en reclameverboden worden nageleefd (WHO, 2011). Kinderen en lage socio-economische groepen zijn gevoelig voor populatie-gebaseerde tabaksinterventie. Passief roken verhoogt het risico op hart- en vaatziekten (Jorgensen, 2013; Mozaffarian, 2012), waarbij het risico hoger is voor vrouwen dan voor mannen (Iversen, 2013). Alle vormen van 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 (Arefalk, 2014; Hansson, 2012; IARC, 2012) en het gebruik van snuif tijdens zwangerschap verhoogt het risico op doodgeboorte (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 schadevermindering en stoppen met roken, en impact op de volksgezondheid. De internationale wetgeving moet worden geharmoniseerd om een nieuwe tabaksepidemie te voorkomen (Jorgensen, 2013).

Strategieën met meerdere componenten werken het beste. Reclameverboden verminderen het tabaksgebruik en massamediacampagnes 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. Redacteurs zouden in de media meer aandacht moeten besteden aan tabak en gezondheid (Lochen, 2007). Online of telefonische ondersteuning bij het stoppen leidt tot een daling in het tabaksgebruik (Mozaffarian, 2012).

Verpakkingen met waarschuwende afbeeldingen en tekst vergroten het bewustzijn over de gevaren van tabak (Jorgensen, 2013). Sobere, gestandaardiseerde verpakkingen zonder merknamen verhogen de effectiviteit.

Hogere accijnzen verminderen het tabaksgebruik en zetten aan tot stoppen, vooral onder jongeren en lagere socio-economische groepen (Jorgensen, 2013; Mozaffarian, 2012).

Roken op scholen zou moeten worden verboden (Mozaffarian, 2012). Rookverboden op werkplekken verminderen de blootstelling aan passief roken, leiden tot minder rokers en meer personen die stoppen met roken (Jorgensen, 2013). Het aantal verkooppunten van tabaksproducten in de buurt van woningen, ziekenhuizen en scholen zou moeten worden verminderd. Zwangere vrouwen moeten tabak vermijden en ouders zouden tabaksvrij moeten zijn in de aanwezigheid van kinderen. Zorgpersoneel, verzorgers en docenten moeten een voorbeeld geven door op het werk geen tabaksproducten te gebruiken.

De Nederlandse situatie en actoren

29% van de Nederlandse mannen en 20% van de vrouwen rookt (Gezondheidsenquête CBS, 2016).

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

Alliantie Nederland Rookvrij

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. 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. Zodat deze kinderen opgroeien als een generatie die zélf kan en zal kiezen voor een gezonde, rookvrije toekomst.

Het vertrekpunt is opgroeiende kinderen. Kinderen die vanaf nu worden geboren: doorlopen het liefst al een rookvrije zwangerschap; gaan naar een rookvrije kinderopvang en school, spelen in rookvrije speeltuinen; sporten op een sportvereniging waar niet meer gerookt wordt in de buurt van kinderen; leven in een wereld waar sigarettenpakjes moeilijk verkrijgbaar, onaantrekkelijk en duur zijn. Een groeiend aantal partijen is op weg om zoveel mogelijk plekken waar kinderen komen rookvrij te maken.

Najaar 2017 wordt voor de derde maal de campagne Stoptober gehouden onder auspiciën van de Alliantie Rook Vrij. 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.

Economische stimulansen

Accijnzen

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 in de wetenschappelijke literatuur beschouwd als de meest effectieve beleidsmaatregel om het aantal rokers en het aantal gerookte sigaretten (bij rokers die doorgaan met roken) te verlagen.

In januari 2015 was de gemiddelde gewogen kleinhandelsprijs van een pakje van 19 sigaretten € 5,55 euro, waarvan € 3,45 euroaccijns en € 0,97 euro-BTW. De begrote opbrengst uit accijns op tabak producten bedroeg in 2014 € 2,454 miljard euro.

Scholen

'Gezonde school'

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.

Werkplek

Werknemers mogen op het werk alleen roken in speciaal daarvoor ingerichte ruimtes.

Wijken

Het Trimbos-instituut ondersteunt zorgverleners met bewezen effectieve interventies bij het ondersteunen van personen die willen stoppen met roken of al gestopt zijn. Bijvoorbeeld verloskundigen om zwangere vrouwen te ondersteunen.

Aanbevelingen

Overheidsmaatregelen

- Verbod op roken op openbare plaatsen wordt aanbevolen om roken te voorkomen en stoppen met roken te bevorderen.
- Verbod op roken op openbare plaatsen, buiten openbare ingangen, op werkplekken, in restaurants en bars wordt aanbevolen om personen te beschermen tegen passief roken.
- Verbied de verkoop van tabaksproducten aan adolescenten.
- Verbod op tabaksverkoop wordt aanbevolen.
- Beperkingen op reclame, marketing en verkoop van tabak worden aanbevolen.
- Een volledig verbod op reclame en promotie van tabaksproducten wordt aanbevolen.
- Een lagere dichtheid van verkooppunten voor tabak in woonwijken, scholen en ziekenhuizen wordt aanbevolen.
- Uniformeren van verkoop aan de grens en belastingvrije verkoop van alle tabaksproducten wordt aanbevolen.
- Beperkingen op reclame, marketing en verkoop van elektronische sigaretten moeten worden overwogen.

Media en voorlichting

- Telefonische hulplijnen en websites voor stoppen met roken en counseling en ondersteunende diensten worden aanbevolen.
- Er worden media- en educatieve campagnes aanbevolen als onderdeel van verschillende strategieën om roken te verminderen en het aantal stopcijfers te verhogen, passief roken en het gebruik van rookloze tabak te verminderen.
- Media- en educatieve campagnes die zich uitsluitend richten op het verminderen van roken, het vergroten van stoppen, het verminderen van passief roken en het gebruik van rookloze tabak moeten worden overwogen.

Etikettering en informatie

- Afbeeldingen op verpakkingen van sigaretten en tekstwaarschuwingen worden aanbevolen.
    - Standaard of neutrale verpakking wordt aanbevolen (geen merkbeeld, logo of handelsmerk).

Economische stimulansen

- Hogere belastingen en prijzen op alle tabaksproducten worden aanbevolen.

Scholen

- Verbod op roken op school, kleuteronderwijs en kinderopvang om te beschermen tegen passief roken wordt aanbevolen.
- Promoten en onderwijzen van een gezonde levensstijl inclusief tabaksvrij leven moet op alle scholen worden overwogen.

Werkplekken

- Verbod op roken op de werkplek om passief roken te verminderen en de stoppercentages te verhogen worden aanbevolen.
- Beleid voor gezonde keuzes op de werkplek, waaronder stoppen met roken/preventie wordt aanbevolen.

Wijken

- Het wordt aanbevolen dat gezondheidswerkers, zorgverleners en schoolpersoneel een voorbeeld stellen door niet te roken of tabaksproducten op het werk te gebruiken.
- Het wordt aanbevolen zwangere vrouwen te adviseren rookvrij te zijn tijdens de zwangerschap.
- Het wordt aanbevolen om ouders te adviseren rookvrij te zijn wanneer kinderen aanwezig zijn.
- Het wordt aanbevolen om ouders te adviseren nooit te roken in auto's en particuliere woningen.
- Woonspecifieke beperkingen voor roken moeten worden overwogen.

Literatuur

https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/roken/roken-ontmoedigen.
https://rookvrijegeneratie.nl/.
https://www.jellinek.nl/vraag-antwoord/hoeveel-accijns-wordt-er-geheven-op-een-sigaret/.
https://www.gezondeschool.nl/primair-onderwijs/gezondheidsthemas-en-criteria-vignet/roken-en-alcohol.

4.1.4 Bescherming tegen alcoholmisbruik

Op populatieniveau wordt alcoholgebruik geassocieerd met meerdere gezondheidsrisico's die duidelijk zwaarder wegen dan enig eventueel voordeel. In 2012, ~waren 3,3 miljoen sterfgevallens (5,9% van alle sterfgevallen wereldwijd) en 139 miljoen DALY's (5,1% van de wereldwijde ziekte- en letsellast) toe te schrijven aan alcoholgebruik. De hoogste aantallen sterfgevallen worden veroorzaakt door hart- en vaatziekten: 33,3% van de aan alcohol toegeschreven sterfgevallen worden veroorzaakt door hart- en vaatziekten (WHO, 2014). De mortaliteit door ischemische hartaandoeningen ligt bij mannelijke zware drinkers 65% hoger en meer dan dubbel zo hoog bij vrouwelijke zware drinkers (Brien, 2011).

De relatie tussen alcoholgebruik en ischemische hartklachten 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 ml wijn, 250 ml normaal krachtig bier of 30 tot 50 ml sterke drank) wordt in sommige delen van de populatie geassocieerd met de laagste mortaliteit door alle oorzaken, wat voornamelijk komt door het lage percentage coronaire mortaliteit (Mukamal, 2010).

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).

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 en promotie voor en sponsoring van evenementen door alcoholhoudende productenverhoging van verkoopprijzen (Anderson, 2009; Wagenaar, 2009; NICE, 2010b; Her, 1999; Mann, 2001; Stockwell, 2006).

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).

Alcoholregulering in het beleid van werkplekken, onderwijscentra en scholen zijn effectief (Anderson, 2009). Het is aangetoond dat korte interventie in de primaire zorg om alcoholmisbruik tegen te gaan effectief is (Kaner, 2007).

In de gemeenschap 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).

De Nederlandse situatie en actoren

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) samenhangt met een lager risico op hart- en vaatziekten, diabetes en dementie, maar dat het risico op borstkanker bij matig gebruik al verhoogd is.

Geen alcohol wordt in Nederland door ongeveer 27% van de volwassen mannen en 49% van de vrouwen gedronken. Meer dan 1 glas alcohol per dag wordt door 45% van de mannen en 20% van de vrouwen gedronken.

Overheidsmaatregelen

De overheid spant zich in om schadelijke gevolgen van alcohol tegen te gaan. In de Drank- en Horecawet staat dat het verboden 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.

Media en voorlichting

Voorlichting over alcohol op school

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.

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 basis en middelbaar onderwijs en middelbaar beroepsonderwijs. (zie ook population-based approaches to diet) 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.

Economische stimulansen

Accijnzen

Wijken

Alcohol en opvoeding

Het wordt steeds duidelijker dat alcohol schadelijk is voor kinderen. Uit onderzoek blijkt dat ouders echt 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. Op uwkindenalcohol.nl kunnen ouders terecht voor tips.

Alcoholmisbruik onder jongeren in de sport voorkomen

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. Daarom bezoeken kinderarts Nico van der Lely en NOC*NSF sinds 2015

4 jaar lang een groot aantal sportclubs. De bezoeken moeten de sportclubs bewust maken van de schadelijke gevolgen van drankgebruik onder jongeren en de mogelijke oplossingen hiervoor.

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 dan wel 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 blurring, 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.

Aanbevelingen

Overheidsmaatregelen

- Het wordt aanbevolen om de verkrijgbaarheid van alcoholische dranken te reguleren, inclusief de minimale wettelijke verkoopleeftijd, beperkingen voor de dichtheid van winkels, tijd en plaats van verkoop, op de volksgezondheid georiënteerde licentiesystemen en overheidsmonopolies voor detailverkoop.
- Maatregelen om alcoholgebruik te ontmoedigen worden aanbevolen, zoals verlaagde limieten voor alcoholpromilage in het bloed en "zero tolerance", willekeurige ademtesten en alcoholcontroles.
- Het wordt aanbevolen om uitgebreide beperkingen en verbod op reclame en promotie van alcoholische dranken in te voeren.

Media en voorlichting

- Educatieve voorlichtingscampagnes kunnen worden overwogen om bewustzijn te creëren over de gevaarlijke effecten van alcohol.

Etiketten en informatie

- Alcohol voorzien van etiketten met informatie over calorische inhoud en gezondheidswaarschuwingen over de schadelijke effecten van alcohol kan worden overwogen.

Economische stimulansen

- Belasting op alcoholische dranken wordt aanbevolen.

Scholen

- Op elke school, kleuterschool en dagopvang kan een meervoudige, uitgebreide en coherente voorlichting worden overwogen om alcoholmisbruik te voorkomen.

Werkplekken

- Bij elk bedrijf wordt een coherent en uitgebreid gezondheidsbeleid en voorlichting over gezonde voeding voor het stimuleren van de gezondheid van werknemers aanbevolen, inclusief beperking van overmatige alcoholinname.

5 Literatuur

https://www.gezondeschool.nl/primair-onderwijs/gezondheidsthemas-en-criteria-vignet/roken-en-alcohol.
https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/alcohol.

10

4.1.5 Gezonde omgeving

Luchtvervuiling draagt bij aan het risico op luchtwegaandoeningen en hart- en vaatziekten (Newby, 2015). In de EU zijn gemotoriseerd wegverkeer, energiecentrales en industriële en huishoudelijke verwarmingsinstallaties op olie, kolen of hout een belangrijke bronnen van fijnstof. Tot een derde van de Europeanen in stedelijke gebieden zijn 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 de circulatie en het hart.

De EU-commissie heeft een pakket beleidsmaatregelen afgekondigd die in 2030 moeten zijn ingevoerd en die de schadelijke emissies door verkeer, energiecentrales en landbouw moeten verminderen. Verdere pogingen om luchtvervuiling te verminderen moeten worden aangemoedigd en overgenomen door nationale overheden (bv. 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.

Nederlandse situatie en actoren

Blootstelling aan luchtverontreiniging is verantwoordelijk voor ongeveer 3 tot 5% van de totale ziektelast in Nederland.

Het aantal vroegtijdige doden door luchtvervuiling in Nederland lopen uiteen van 6.700 tot 12.900 per jaar (RIVM; VK 23-8-2017). Een kwart van het fijnstof heeft een natuurlijke bron, driekwart is het resultaat van menselijk handelen.

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 deze te richten op de streefwaarden voor gezonde lucht. Voor PM2,5 adviseert de WHO een streefwaarde van 10 µg/m^3, terwijl er een EU-grenswaarde is van 25 µg/m3. De EU-grenswaarde wordt als onvoldoende beschouwd en VWS geeft aan te streven naar de WHO-advieswaarden.

In november 2016 heeft de kamer een motie van D66 aangenomen (Longfonds had daarvoor een petitie aangeboden) om te komen tot een nationaal luchtplan, waarin gezondheid centraal staat en de meest vervuilde plekken worden aangepakt.

Milieudefensie wil de overheid dwingen tot een actievere houding om de EU-normen tegen luchtvervuiling te halen (Volkskrant 23 aug 2017).

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 storen. Via voorlichting (onder andere de website) en campagne.

Etiketten en informatie

In Nederland brengt het RIVM smogwaarschuwingen uit en heeft de overheid een app met informatie over luchtverontreiniging. In 2013 werd het project van Universiteit Leiden en Longfonds 'Meet zelf fijnstof met je iPhone' uitgevoerd waarmee een fijnstofkaart van Nederland is gemaakt.

Economische stimulansen

Belastingen en subsidies

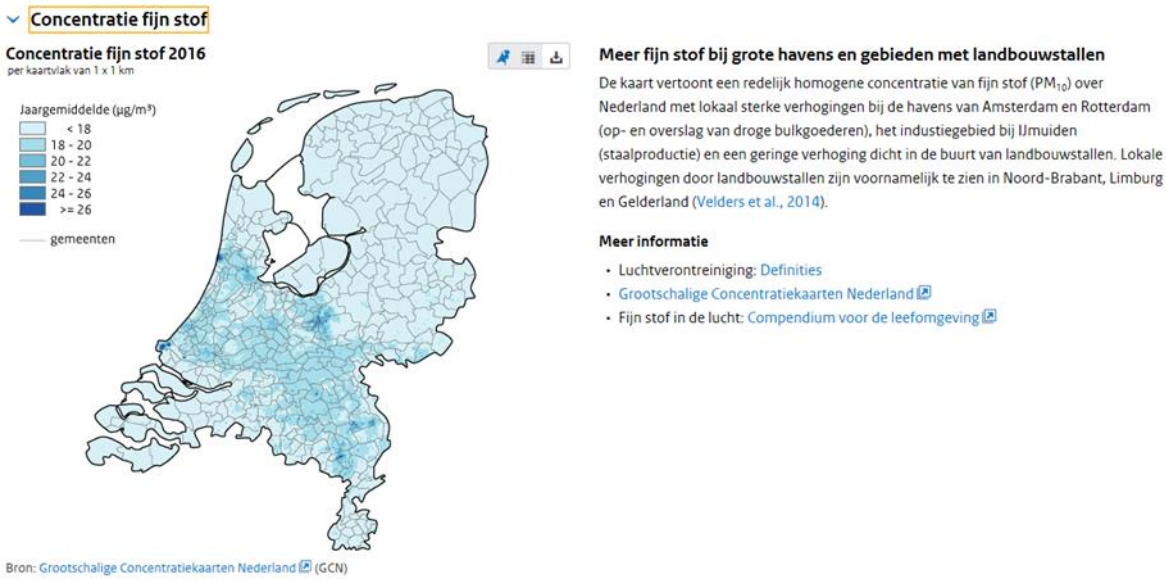
Het kabinet stimuleert volledig elektrisch rijden. Vanaf 2019 komt er een (kleine) roettoeslag in de autobelastingen. Voor dieselauto's zonder fabrieksroetfilter gaat de motorrijtuigenbelasting per 2019 omhoog met 15%.

Wijken

Wijkgerichte aanpak

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 4.1



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.

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.

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.

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.

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.

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.

https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/fysieke-omgeving/cijfers-context/luchtverontreiniging#node-ziektelast-door-luchtverontreiniging (Hänninen & Knol, 2011).

https://europadecentraal.nl/milieuverkenner/lucht/herziening-nec-richtlijn-en-pakket-luchtkwaliteit/.

https://d66.nl/voorstel-gezonde-lucht-aangenomen/.

http://www.rivm.nl/Onderwerpen/S/Smog.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

4.2 Waar te interveneren; zorgsettings en betrokkenen

Uitgangsvraag

Welke kenmerken van CVRM-aanbod zijn effectief voor welke personen en hoe dient dit georganiseerd te worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvraag

- Welke kenmerken van CVRM-aanbod (locatie, betrokken professionals et cetera) zijn effectief (minder ziekte, minder sterfte, verlaging risico) voor welke personen?
- Hoe dient CVRM bij patiënten met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten 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 de verschillende vormen van cardiovasculaire risicomanagement (CVRM) in de eerste en tweede lijn. Het tweede deel formuleert aanbevelingen voor de invulling van de organisatie van deze zorg. 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).

Overwegingen

1. Effectiviteit verschillende vormen van cardiovasculair risicomanagement

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de eerste lijn

De huisarts is de belangrijkste persoon bij het initieren, coördineren en aanbieden van follow-up op de lange termijn bij de preventie van hart- en vaatziekten (CVRM). In de meeste landen doen huisartsen >90% van de consulten en bieden de meeste vormen van publieke zorg, waaronder preventieve zorg en controle op chronische aandoeningen. 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 vraag blijft wel hoe de aanwezigheidsgraad en de therapietrouw gemaximaliseerd moeten worden, vooral onder degenen met het grootste risico.

Zoals vermeld in paragraaf 2.2, wordt een systematische benadering van risicobeoordeling aanbevolen, waarbij prioriteit wordt gegeven aan personen met een a priori hoger risico (zoals familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten, hypertensie, enz.); opportunistische screening van personen <40 jaar zonder risicofactoren voor hart- en vaatziekten wordt niet aanbevolen.

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).

De succesvolle invoering van CVRMrichtlijnen is voor een groot deel afhankelijk van de mate waarin huisartsen risicofactoren beoordelen, interventies aanbieden en patiënten voorlichten. De streefdoelen in de huisartsenpraktijk worden echter vaak niet gehaald. Uit het onderzoek EUROASPIRE III (eerste-lijnspreventiearm) is gebleken dat onder personen die werden behandeld omdat ze een hoog risico op hart- en vaatziekten hebben (gedefinieerd als patiënten die werden behandeld met bloeddruk- en lipidenverlagende geneesmiddelen en antidiabetica) het aantal rokers nog altijd heel hoog was, evenals het aantal personen met zowel obesitas als verhoogde middelomtrek. De bloeddruk, lipiden- en glucosewaarden zijn slecht onder controle en de meeste patiënten slagen er niet in de doelen van de preventierichtlijnen te bereiken (Kotseva, 2010).

Uit onderzoeken onder (huis)artsen in een aantal Europese regio's bleek dat de meesten wel op de hoogte waren van de Europese CVRM-richtlijnen maar dat slechts 36 tot 57% de richtlijnen in de praktijk gebruikte en minder dan de helft een risicoschatting uitvoerde. De belangrijkste belemmering was tijd, maar andere redenen waren teveel richtlijnen, onrealistische behandelstreefdoelen onrealistisch, meer vertrouwen in hun eigen ervaring of onvoldoende kennis over CVRM (Brotons, 2013; Reiner, 2010; Dallongeville, 2012; Byrne, 2015). Onlinebronnen, mobiele apps, richtlijnen in pocketformaat en overzichtskaarten kunnen helpen bij de implementatie.

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 patienten. 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 (POH's)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).

<u>Acute ziekenhuisopname</u>

Het kan niet genoeg worden benadrukt hoe belangrijk het is met preventieve behandeling te beginnen vóór ontslag van de patient 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).

Het acute zorgteam moet het belang van preventieve maatregelen benadrukken. Wanneer dit niet gebeurd, zou dat de indruk kunnen wekken dat deze maatregelen niet van belang zijn. Ook moet dit team samenwerken met andere zorgprofessionals

(bijvoorbeeld artsen en verpleegkundigen) om ervoor te zorgen dat de preventieve behandelingen die tijdens het ziekenhuisverblijf zijn opgestart, worden doorgezet en ondersteund na opname.

Patiënten moeten dus in de acute setting preventieve interventies krijgen. Hiertoe behoort een uitgebreide anamnese voor een optimale medische behandeling, individuele voorlichting over gedragsverandering om recidieven te en verwijzing voor hartrevalidatie.

Bij de voorlichting moet de individuele patiënt centraal staan , met volledige medewerking van patiënt en zorgverleners. Bij elke interventie wordt uitleg gegeven, en worden programma's voor vroege mobilisatie en verbetering van de fysieke conditie afgestemd op de conditie van het individu.

Gespecialiseerde preventie voor patiënten met hart- en vaatziekten in de tweede lijn

Gespecialiseerde preventieprogramma's zijn hartrevalidatieprogramma's of andere preventieprogramma'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 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 reviewe 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 resulaten 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 het behoud 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).

Nurse-led programma's kunnen eveneens effectieve preventieprogramma's leveren 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

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 geincludeerd. 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).

Telerevalidatie

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.

Leefstijlveranderingen handhaven

Veel patiënten vinden het moeilijk gezond gedrag te handhaven na een gespecialiseerd preventieprogramma.

In de gespecialiseerde preventieprogramma's en tijdens consulten moet de patiënt centraal staan en de zorgverlener gericht zijn op de prioriteiten en doelen van de patiënt, waarbij leefstijlveranderingen zijn opgenomen die passen in de context van het leven van de patiënt. Gedragsverandering die van persoonlijke waarde is voor het individu zal eerder worden gehandhaafd (zie module 2.1.1).

Ondersteuning op de lange termijn bij gedragsverandering is mogelijk noodzakelijk en gemeenschapsprogramma's voor handhaving kunnen van nut zijn. In het Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI (GOSPEL) onderzoek werden 3241 patiënten na een hartrevalidatieprogramma gerandomiseerd naar een intensieve multifactoriële interventie gedurende drie jaar of gebruikelijke zorg. Patiënten in de interventiegroep woonden zes maanden lang elke maand trainings- en adviessessies bij, en daarna elke zes maanden gedurende drie jaar. Vergeleken met de gebruikelijke zorg had de interventiegroep gedurende het hele onderzoek een verbeterde lichaamsbeweging, voeding en totaal cholesterol behouden. De interventie leidde tot een significante verlaging van meerdere gecombineerde eindpunten, zoals mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten plus niet-fatale MI en beroerte met 33%, hartdood plus niet-fatale MI met 36% en niet-fatale MI met 48% vergeleken met gebruikelijke zorg (Giannuzzi, 2008).

2. Organisatie van cardiovasculair risicomanagement

Samenwerking tussen zorgverlener en patiënt

Cardiovasculair risicomanagement is aan de orde bij uiteenlopende groepenI: van personen met een licht verhoogd risico op hart- en vaatziekten tot patienten met een manifeste hart- en vaatziekte en co- of multimorbiditeit (Dis van, 2014). Daarbij betreft CVRM vooral leefstijladvisering en – begeleiding en behandeling met medicijnen. De rol van de patiënt is hierin cruciaal: hij/zij dient, vaak levenslang, medicijnen in te nemen en een meer gezonde leefstijl te bereiken en vast te houden.

De patiënt centraal stellen bij CVRM is een voorwaarde voor succes. De laatste tijd wordt hiervoor de term persoonsgerichte zorg (person-centred) 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, 2018).

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 4.2 kader 1). (Coordinatieplatform Zorgstandaarden, 2014; Platform Vitale Vaten, 2013; De Hart&Vaatgroep, 2013).

4.2 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 HVZ;
   - 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)

Samenwerking tussen 'CVRM-settings'

In diverse settings wordt CVRM aangeboden. Afhankelijk van de aandoening van de patient en de hoogte van het cardiovasculaire risico, kunnen patienten 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. Onderstaand de aanbevelingen om goed CVRM te leveren en dus ook continuïteit van zorg te waarborgen (Boomsma, 2016).

Settings waar CVRM plaatsvindt

A. De pre/post acute setting (eerste lijn)

De eerste lijn biedt cardiovasculair risicomanagement aan bij:

- personen met een (zeer) hoog risico op hart- of vaatziekten, patiënten met hart- en vaatziekten die stabiel zijn na de acute fase.

De eerste lijn (huisarts, verpleegkundige - zoals de praktijkondersteuner en andere zorgverleners) 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.

B. De acute setting (tweede lijn)

Start al met CVRM in de acute fase 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.

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).

Daarnaast vindt CVRM regelmatig plaats als onderdeel van de medisch specialistische behandeling vanuit specifieke poli's bemenst door verpleegkundig specialisten, physician assistants en gespecialiseerd verpleegkundigen.

Van belang bij deze gespecialiseerde preventie is een goede samenwerking en afstemming binnen ziekenhuizen tussen verschillende specialismen/poli's en andere zorgverleners (bijvoorbeeld diëtist, psycholoog) en de eerste lijn (KNMG, 2010).

Aanbevelingen

Maak met de patiënt afspraken over de cardiovasculaire preventie toegespitst op het individu en op basis van gezamenlijke besluitvorming tussen het individu en de zorgverleners.

Beschrijf de afspraken in een individueel zorgplan.

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

- Verantwoordelijkheidsverdeling (wie is hoofdbehandelaar, wie is zorgcoördinator danwel 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.

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 patient uit het ziekenhuis wordt ontslagen om het risico op ziekte en sterfte te verminderen.

Bied hartrevalidatie 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 (zie ook de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding).

Bied gesuperviseerde looptraining aan patiënten met perifeer arterieel vaatlijden (zie ook de richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden).

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.

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.

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.

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.

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; figuur 4). In de berekeningen is een later gewijzigde stap verwerkt (Fitzgerald; persoonlijke correspondentie; zie bijlage).

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 4.3 vermeld.

Tabel 4.3 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	6,2	7,0
45	8,0	10,8	4,8	6,5
50	6,7	8,4	3,7	4,6
55	6,6	7,8	4,0	5,0
60	3,9	4,9	3,6	4,7
65	3,5	4,0	2,0	2,2

***Omdat er bij vrouwen in de leeftijdsklasse 40 (=37,5 tot 42,5 jaar) geen sterfgevallen optraden in 10 jaar follow-up, is de multiplier gebaseerd op de leeftijdsklasse 40 + 45 (=37,5 tot 47,5 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, overage 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 4.4 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.