

## MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT (HERZIENING 2011)

In Nederland zijn hart- en vaatziekten (HVZ) de belangrijkste oorzaak van sterfte bij vrouwen en de tweede oorzaak van sterfte bij mannen. In 2009 stierven er ruim 40.000 Nederlanders aan HVZ. Dit is 30% van alle sterfte. Bij veel Nederlanders is sprake van risicofactoren voor het ontstaan van HVZ. Reductie van deze risicofactoren kan cardiovasculaire ziekte en sterfte aanzienlijk verminderen.

Het doel van de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' is het bevorderen van een optimale behandeling van patiënten met een verhoogd risico op HVZ. Hierdoor kan de kans op eerste of nieuwe ziekte door HVZ en de kans op complicaties en sterfte als gevolg van HVZ worden verminderd.

De basis voor de herziening werd gevormd door nieuwe ontwikkelingen en nieuwe literatuur sinds het uitkomen van de eerste richtlijn in 2006 en door knelpunten die in de praktijk zijn ervaren.

### AAN DE ONTWIKKELING VAN DE RICHTLIJN HEBBEN DE VOLGENDE INSTANTIES EN VERENIGINGEN DEELGENOMEN:

- De Hart & Vaatgroep
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Hartstichting
- Nederlands Huisartsen Genootschap / HartVaathAG
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Hart- en Vaat Verpleegkundigen
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde
- Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde en Sociaal Geriaters (Verenso)
- Vereniging voor Epidemiologie
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers / Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw, in het kader van het Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ), en met cofinanciering van het Nederlands Huisartsen Genootschap.

ISBN 978 90 313 91769  
NUR 870, 876



MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT [HERZIENING 2011]

MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT [HERZIENING 2011]

**Multidisciplinaire richtlijn  
Cardiovasculair risicomanagement**

## Colofon

Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011

© 2011, Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231, 3502 GE Utrecht

Tel. 030 282 35 00

Fax. 030 282 35 01

E-mail: [renw@nhg.org](mailto:renw@nhg.org)

[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

De herziening van de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' is een initiatief van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

Vanwege het faillissement van het CBO is de afronding van de richtlijn in oktober 2010 geheel overgedragen aan het NHG. De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw in het kader van het Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ), en met cofinanciering van het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Naast deze richtlijn is een gelijknamige NHG-Standaard verschenen, waarvan de inhoud overeenkomt met deze richtlijn.

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 het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is de wetenschappelijke vereniging en het kenniscentrum van de huisartsen in Nederland. Het NHG werkt aan de bevordering van een wetenschappelijk onderbouwde en kwalitatief hoogstaande uitoefening van de huisartsgeneeskunde. Als kwaliteitsinstituut draagt het NHG in belangrijke mate bij aan de professionalisering van de beroepsgroep en de ondersteuning van het werk van de individuele huisarts in de dagelijkse praktijk.

ISBN 978 90 313 91769

NUR 870, 876

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

[www.bsl.nl](http://www.bsl.nl)

# Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement

Herziening 2011



Bohn  
Stafleu  
van Loghum

Springer Media

## **Organisatie**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (tot oktober 2010)  
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

## **Deelnemende verenigingen/instanties**

De Hart & Vaatgroep  
Nederlandse Internisten Vereniging  
Nederlandse Hartstichting  
Nederlands Huisartsen Genootschap / HartVaatHAG  
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie  
Nederlandse Vereniging voor Hart- en Vaat Verpleegkundigen  
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde  
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie  
Nederlandse Vereniging voor Neurologie  
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie  
Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde  
Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde en Sociaal Geriaters (Verenso)  
Vereniging voor Epidemiologie  
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland  
Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers / Koninklijke Nederlandse  
Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

## **Financiering**

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw, in het kader van het Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ), en met cofinanciering van het Nederlands Huisartsen Genootschap.

# Inhoud

Samenstelling van de werkgroep	9
Inleiding	11
1 Begrippen en uitgangspunten	17
1.1 Begrippen	17
1.2 Uitgangspunten	18
2 Identificatie van patiënten met een verhoogd risico op HVZ	21
2.1 Patiënten zonder HVZ, DM of RA	21
2.2 Patiënten met HVZ, DM of RA	21
3 Diagnostiek	23
3.1 Opstellen van het risicoprofiel	23
3.1.1 Bloeddrukbeplating	24
3.1.2 Laboratorium- en aanvullend onderzoek	26
3.2 Risicoschatting met behulp van risicotabel	28
4 Beleid	33
4.1 Niet-medicamenteuze behandeling	33
4.2 Medicamenteuze behandeling	34
4.2.1 Patiëntencategorieën	35
4.2.1.1 Patiënten zonder HVZ, DM of RA	35
4.2.1.2 Patiënten met HVZ	37
4.2.1.3 Patiënten met DM	38
4.2.1.4 Patiënten met RA	39
4.2.2 Geneesmiddelengroepen	39
4.2.2.1 Trombocytenaggregatieremmers	39
4.2.2.2 Antihypertensiva	39
4.2.2.3 Cholesterolverlagers	41
4.2.3 Beleid bij therapieresistentie	43
4.2.3.1 Therapieresistente hypertensie (TRH)	43
4.2.3.2 Niet bereiken van LDL-streefwaarde	44
5 Follow-up	47

## Kennisdocument 49

- Noot 1. Cijfers over HVZ in Nederland 51
- Noot 2. Pathofysiologie van HVZ 52
- Noot 3. Indicatie voor risicoschatting bij patiënten zonder HVZ, DM of RA 53
- Noot 4. Belaste familieanamnese voor HVZ 53
- Noot 5. Hoog risico op HVZ bij patiënten met HVZ 55
- Noot 6. Verhoogd risico op HVZ bij patiënten met DM 55
- Noot 7. Verhoogd risico op HVZ bij patiënten met RA 56
- Noot 8. Alleen systolische bloeddruk voor schatten van risico op HVZ 57
- Noot 9. Body-mass index (eventueel aangevuld met middelomtrek) als risicofactor van HVZ 58
- Noot 10. Diagnostische bepalingen voor schatten van risico op HVZ 58
- Noot 11. Schatten van de nierfunctie op basis van serumcreatinine (en (micro) albumine) 59
- Noot 12. Etniciteit 60
- Noot 13. Stress 61
- Noot 14. Aanvullende informatie en aanbevelingen voor bepalen van de bloeddruk 62
- Noot 15. Hypertensieve crisis en secundaire hypertensie 68
- Noot 16. Geleidelijke risicodaling na start behandeling 69
- Noot 17. Stoppen met roken 70
- Noot 18. Lichaamsbeweging 71
- Noot 19. Gezonde voeding 71
- Noot 20. Matig alcoholgebruik 72
- Noot 21. Gewichtsreductie 73
- Noot 22. Intensieve ondersteuning ter bevordering gezonde leefstijl 74
- Noot 23. Behandeldrempel en behandelwinst bij patiënten zonder HVZ 74
- Noot 24. Behandeling van 70-plussers 75
- Noot 25. Overwegingen voor behandeling van hypertensie bij jongere personen 77
- Noot 26. Antitrombotische profylaxe bij patiënten met HVZ 77
- Noot 27. Bloeddrukverlagende middelen bij patiënten met HVZ 78
- Noot 28. Cholesterolverlaging bij patiënten met HVZ 79
- Noot 29. Dipyridamol na TIA of herseninfarct 79
- Noot 30. Bloeddrukverlaging bij patiënten na herseninfarct of TIA 81
- Noot 31. Bloeddruk- en cholesterolverlaging bij patiënten met DM 81
- Noot 32. (Geen) antitrombotische profylaxe bij patiënten zonder HVZ 82
- Noot 33. Optimale dosering van acetylsalicylzuur 83
- Noot 34. Aanbevolen antihypertensiva 83
- Noot 35. Aanbevolen cholesterolverlagers 86
- Noot 36. Streefwaarde voor cholesterol 87

- Noot 37. Bijwerkingen van statines 89
- Noot 38. Relevante interacties met statines 91
- Noot 39. Beleid bij therapieresistente hypertensie 92
- Noot 40. De plaats van medicamenten anders dan statines bij de behandeling van dyslipidemie indien de streefwaarde LDL-cholesterol niet wordt gehaald 92
- Noot 41. Therapietrouw 94
- Noot 42. Controlefrequentie 95
- Noot 43. Poging tot staken van medicatie wordt niet geadviseerd 96

## Bijlagen 97

- Bijlage 1 Richtlijnen met aanbevelingen over cardiovasculair risicomanagement voor specifieke aandoeningen of patiëntencategorieën 97
- Bijlage 2 Aanpassing van de SCORE-risicotabel met het risico op *sterfte* door HVZ naar een Nederlandse risicotabel met het risico op *ziekte of sterfte* door HVZ voor personen zonder HVZ 99
- Bijlage 3 Kosteneffectiviteitanalyse van medicamenteuze therapie bij patiënten met verhoogd risico op HVZ 101
- Bijlage 4 Instanties op het gebied van voorlichting, leefstijl en zelfmanagement van HVZ 106

## Literatuur 109





# Samenstelling van de werkgroep

- Dr. J.D. Banga, internist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- Drs. J.L. van Dijk, klinisch arbeidsgeneeskundige, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mevrouw ir. I. van Dis, epidemioloog, Nederlandse Hartstichting, Den Haag
- Mevrouw dr. L. Giepmans, MTA-deskundige, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. A.N. Goudswaard, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
- Prof. dr. D.E. Grobbee, klinisch epidemioloog, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. dr. A.W. Hoes, klinisch epidemioloog, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. O.H. Klungel, farmaco-epidemioloog, Universiteit Utrecht
- Mevrouw dr. L. Kok, arts-epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht (secretaris tot 1 maart 2010)
- Mevrouw dr. K.T.S. Konings, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, Maastricht University, Nederlands Huisartsen Genootschap / HartVaat HAG (secretaris vanaf 1 maart 2010)
- Dr. R.A. Kraaijenhagen, cardioloog, NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED), Amsterdam (vanaf 1 januari 2009)
- Prof. dr. ir. D. Kromhout, epidemioloog, Wageningen Universiteit
- H. van Laarhoven, De Hart & Vaatgroep, Soesterberg (vanaf 1 januari 2009)
- Mevrouw drs. J. Lanphen, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, Blaricum, Nederlands Huisartsen Genootschap/ HartVaatHAG (voorzitter)
- Drs. M.W.F. van Leen, specialist ouderengeneeskunde, Avoord Zorg & Wonen, Etten-Leur
- Mevrouw drs. C. Lelieveld, verzekeringsarts, Leusden (tot 15 maart 2009)
- Dr. E.U.S. Mattace Raso, klinisch geriater, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Drs. A. Oostindjer, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, Oldenzaal, Nederlands Huisartsen Genootschap / HartVaatHAG
- Prof. dr. R.J.G. Peters, cardioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mevrouw A. van Rijssen, nurse practitioner, Diakonessenhuis, Zeist
- Prof. dr. Y.M. Smulders, internist, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. C.D.A. Stehouwer, internist, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- Drs. I. Stoel, cardioloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht (tot 1 januari 2009)
- Mevrouw A.E. de Vries, nurse practitioner, Cavari Clinics, Groningen
- Dr. E.P. Walma, huisarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. Tj. Wiersma, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht



# Inleiding

## Aanleiding

In 2006 verschenen de eerste Nederlandse multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement (CVRM) en de daarvan afgeleide NHG-Standaard. Gezien de constante stroom van nieuwe ontwikkelingen in het veld van CVRM, is het noodzakelijk de richtlijn regelmatig te herzien om de actualiteit en toepasbaarheid ervan te waarborgen. Basis voor de herziening 2011 wordt gevormd door knelpunten die in de praktijk zijn ervaren en de meest relevante nieuwe literatuur die verscheen tussen het uitkomen van de eerste richtlijn en begin april 2010. De uitgangspunten van de richtlijn zijn alleen gewijzigd indien nodig voor het oplossen van de knelpunten.

## Onderwerp en doel

In Nederland zijn hartvaatziekten (HVZ) de belangrijkste oorzaak van sterfte bij vrouwen en de tweede oorzaak van sterfte bij mannen. In 2009 stierven er ruim 40.000 Nederlanders aan HVZ. Dit is 30% van alle sterfte. Bij veel Nederlanders is sprake van risicofactoren voor het ontstaan van HVZ. Van de Nederlandse bevolking van 35 tot 70 jaar heeft ongeveer een kwart een verhoogd cholesterolgehalte ( $\geq 6,5$  mmol/l), en de helft een verhoogde bloeddruk ( $> 140/90$  mmHg). Eén op de vier Nederlanders van 15 jaar en ouder rookt, en bijna de helft (45%) van de Nederlanders boven de 20 jaar heeft overgewicht (noot 1). Bij vrouwen wordt een sterke stijging van risicofactoren gezien vanaf de menopauze en presenteren symptomen van HVZ zich vaak specifiek, waardoor vrouwen het risico lopen van onderbehandeling. Reductie van de genoemde risicofactoren kan cardiovasculaire ziekte en sterfte aanzienlijk verminderen.

Deze richtlijn behandelt de preventie van HVZ die worden veroorzaakt door atherosclerose.

Het doel van deze richtlijn is het bevorderen van een optimale behandeling van patiënten met een verhoogd risico op HVZ. Hierdoor kan het risico op eerste of nieuwe ziekte door HVZ en het risico op complicaties en sterfte als gevolg van HVZ worden verminderd.

In de richtlijn wordt aangegeven op welke wijze patiënten met een verhoogd risico op HVZ kunnen worden geïdentificeerd en hoe de hoogte van dit risico kan worden bepaald. Tevens worden adviezen gegeven over het verlagen van dit risico door verandering van voeding en leefstijl, al dan niet gecombineerd met medicamenteuze behandeling. In de praktijk blijkt dat juist de patiënt die de streefwaarden niet bereikt, veelal de meeste zorg en aandacht nodig heeft. Omdat het risico op HVZ multifacto-

riël is bepaald, moeten de risicofactoren in samenhang worden beoordeeld. De behandeling van patiënten met een verhoogd risico op HVZ is dan ook gebaseerd op een beoordeling van alle belangrijke risicofactoren bij de desbetreffende patiënt, het zogenoemde risicoprofiel.

Voor implementatie van de richtlijn kan gebruik worden gemaakt van de Zorgstandaard Vasculair Risicomanagement van het platform Vitale Vaten ([www.vitalevaten.nl/projecten/zorgstandaarden](http://www.vitalevaten.nl/projecten/zorgstandaarden)). In de Zorgstandaard wordt het perspectief van de patiënt nader toegelicht en de mogelijkheden van zelfmanagement besproken. Ook de rol van de verschillende (para)medici wordt in de Zorgstandaard uitgewerkt. Uitvoering van de multidisciplinaire richtlijn CVRM vergt samenwerking tussen verschillende disciplines. Met de richtlijn als leidraad zijn ten behoeve van bedoelde samenwerking diverse ketenzorgprojecten ontwikkeld.

De richtlijn is niet ontwikkeld met het oog op actieve en systematische opsporing van risicofactoren in de algemene bevolking of screening hierop. Hiertoe dient de NHG-Standaard *Het PreventieConsult module Cardiometabool Risico* van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

Het beleid bij de volgende afwijkingen, aandoeningen of groepen patiënten valt eveneens buiten het bestek van deze richtlijn:

- familiale hypercholesterolemie (FH);
- hypertriglyceridemie (> 10 mmol/l);
- specifieke aandoeningen, zoals nierziekten, als oorzaak van verhoogde bloeddruk;
- screening op aneurysma aortae abdominalis;
- specifieke interventies bij patiënten met HVZ;
- patiënten met chronische nierschade;
- patiënten met diabetes mellitus (DM) jonger dan 18 jaar;
- bloedglucoseverlagende behandeling bij DM;
- zwangerschapsdiabetes of -hypertensie.

Voor het beleid in de voorgenoemde situaties kunnen de desbetreffende richtlijnen worden geraadpleegd (zie bijlage 1).

### **Doelgroep**

Deze richtlijn is geschreven ten behoeve van zorgverleners die patiënten met een verhoogd risico op HVZ adviseren over maatregelen om HVZ te voorkomen of de progressie van HVZ tegen te gaan. Hieronder vallen artsen (huisartsen, cardiologen, internisten, neurologen, vaatchirurgen, specialisten ouderenzorg, gerieters, reumatologen, bedrijfsartsen, verzekeringsartsen, apothekers etc.) maar ook paramedici, zoals diëtisten, fysiotherapeuten, gespecialiseerde verpleegkundigen en praktijkondersteuners.

## Samenstelling werkgroep

De werkgroep van de richtlijn uit 2006 is na het verschijnen van de richtlijn actief gebleven en reageerde regelmatig op artikelen en commentaren waarin werd verwezen naar de richtlijn. In 2008 is er een Engelstalige samenvatting van de richtlijn gepubliceerd (Smulders 2008).

Voor de herziening van de richtlijn werd in 2008 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die te maken hebben met cardiovasculair risicomanagement, en uit epidemiologen (zie samenstelling werkgroep op pagina 9). De organisaties en verenigingen die deelnamen aan de richtlijn van 2006 werd opnieuw gevraagd om een afvaardiging. Daarnaast is een aantal verenigingen benaderd die niet eerder participeerden en is een gezondheidseconoom benaderd om zitting te nemen in de werkgroep ten behoeve van de uitvoering van kosteneffectiviteitanalyses. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk gestreefd naar een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen. De werkgroepleden waren gemandateerd door hun vereniging en hebben een belangenverklaring ingevuld en ondertekend. De belangenverklaringen zijn opvraagbaar bij het NHG.

## Werkwijze werkgroep

Bij de herziening van de richtlijn is gebruik gemaakt van de versie uit 2007 van de *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice* (Graham 2007) en van de literatuur die tussen het uitkomen van de vorige versie van de richtlijn en begin april 2010 is gepubliceerd.

Een belangrijk aspect hierbij was de vertaling van de literatuur naar de context van de Nederlandse gezondheidszorg. De wetenschappelijke onderbouwing van de aanbevelingen en overige overwegingen zijn beschreven in het kennisdocument in de vorm van een notenapparaat. De bijlagen bevatten achtergrondinformatie, onder andere over de totstandkoming van de risicotabel (tabel 3) en schattingen van de kosten van medicamenteuze behandeling van patiënten met een verhoogd risico op HVZ op populatieniveau.

De conceptrichtlijn is schriftelijk becommentarieerd door vertegenwoordigers van alle relevante beroepsgroepen, alsmede door patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars.

## Verschillen met de versie 2006

De belangrijkste wijzigingen in de herziene richtlijn CVRM zijn:

- De risicotabel is gewijzigd. Het risico op ziekte of sterfte door HVZ in 10 jaar wordt weergegeven en niet het risico op cardiovasculaire sterfte alleen. De tabel is uitgebreid met cijfers voor 70-jarigen. Een hoog risico wordt gedefinieerd als  $\geq 20\%$ , een matig risico als  $10\%$  tot  $20\%$ , en een laag risico als  $< 10\%$  risico op ziekte of sterfte door HVZ in 10 jaar.

- Gebruik van de risicotabel wordt ook geadviseerd bij patiënten met DM (zowel type 1 als type 2). Bij de schatting van het risico dient 15 jaar te worden opgeteld bij de actuele leeftijd van de patiënt. Het CVRM bij patiënten met DM is daarmee in essentie identiek aan dat bij patiënten zonder HVZ of DM.
- Er zijn specifieke aanbevelingen voor patiënten met reumatoïde artritis (RA) toegevoegd. Ook bij deze patiënten dient bij de schatting van het risico 15 jaar bij de actuele leeftijd te worden opgeteld en is het CVRM in essentie identiek aan dat bij patiënten zonder HVZ, DM of RA.
- De hanteerbaarheid van de aanbevelingen is vergroot door in de richtlijn consequent dezelfde leeftijdsgrens van 50 jaar te gebruiken (indicatie voor risicoprofiel bij rokers, leeftijdsgrens jongere personen, overweging voor statinegebruik bij patiënten met DM, stappenplan ongecompliceerde hypertensie). Hiermee vervallen de leeftijdsverschillen voor rokende mannen en vrouwen voor risicoprofilering.

Belangrijke wijzigingen betreffen verder:

- Identificatie van patiënten met een verhoogd risico op HVZ (hoofdstuk 2):
  - Een belaste familieanamnese voor HVZ wordt gedefinieerd als het hebben van een eerstegraads familielid dat voor het 65e levensjaar een hartvaatziekte heeft.
  - De rol van risicofactoren na de menopauze wordt beschreven (dit is vooral relevant bij vrouwen die zwangerschapscomplicaties hebben doorgemaakt, zoals DM, hypertensie en pre-eclampsie).
- Diagnostiek (hoofdstuk 3):
  - De rol van etniciteit in het risico op HVZ wordt beschreven.
  - De rol van (werk)stress als risicofactor voor het ontwikkelen van HVZ wordt toegelicht.
  - De rol van chronische nierschade bij CVRM wordt toegelicht.
  - Methoden ter bepaling van de bloeddruk zijn verduidelijkt; hierbij hebben bloeddrukthuismeting en 24-uursbloeddrukmeting een plaats gekregen in diagnostiek en vervolgleid. De indicaties en streefwaarden ervan zijn verduidelijkt.
  - Bij patiënten met een systolische bloeddruk > 180 mmHg of bij een totaal cholesterol/high-density-lipoproteïne cholesterolratio (TC/HDL-ratio) > 8 is een snelle analyse gewenst en is de drempel voor medicamenteuze behandeling laag, ongeacht het risico op HVZ.
  - Symptomen die kunnen wijzen op een hypertensieve crisis of secundaire hypertensie zijn beschreven.
  - De indicaties voor laboratorium- en aanvullend onderzoek zijn verduidelijkt.
  - Serumcreatininegehalte heeft een plaats gekregen bij risicoschatting. De indicaties voor het maken van een ecg, controle van serumcreatininekinase (CK) en -transaminasen en de consequenties voor het beleid zijn verduidelijkt.
  - Situaties waarbij FH moet worden overwogen zijn beschreven.

- Het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een hartvaatziekte te voorkomen is berekend voor de verschillende risicocategorieën.
  - Risicoschatting en behandeling bij jongere (< 50 jaar) en oudere (> 70 jaar) patiënten is nader beschreven. Tevens is beschreven wanneer preventieve maatregelen voor deze groepen kunnen worden toegepast.
  - De consequenties van niet in de risicotabel verdisconteerde risicofactoren zijn verduidelijkt. Bij overwegingen ten aanzien van het beleid wordt risicoverhogende informatie meegewogen bij patiënten met een 10-jaarsrisico op HVZ van 10% tot 20%.
- Beleid (hoofdstuk 4):
- Het verband tussen niet-medicamenteuze behandeling en verlaging van het risico op HVZ is nader aangegeven.
  - De streefwaarden voor bloeddruk en cholesterol zijn verduidelijkt. In het algemeen is de streefwaarde voor de systolische bloeddruk  $\leq 140$  mmHg en die voor low-density-lipoproteïne (LDL-)cholesterol  $\leq 2,5$  mmol/l.
  - Na een transient ischaemic attack (TIA) of herseninfarct zonder cardiale emboliebron wordt de combinatie van acetylsalicylzuur met dipyridamol aanbevolen.
  - Bloeddrukverhogende medicatie en middelen zijn beschreven.
  - Er is meer aandacht voor voorkeursmedicatie van antihypertensiva. De aparte aanbevelingen voor de eerste lijn zijn komen te vervallen.
  - Als gekozen wordt voor behandeling met een cholesterolverlager, wordt in alle gevallen (zowel bij personen met als zonder HVZ) gestart met simvastatine 40 mg. Er is een stappenplan opgenomen voor de behandeling met statines. De kosteneffectiviteit bij het voorschrijven van statines is daarbij geëxpliciteerd.
  - Bij primaire preventie is de regel vervallen dat volstaan kan worden met een LDL-daling van ten minste 1,0 mmol/l, omdat er aan het hanteren van een LDL-streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l meer voor- dan nadelen kleven (inzake HVZ-preventie en kosteneffectiviteit).
  - De rol van bijwerkingen en interacties tijdens statinegebruik zijn beschreven.
  - Het beleid bij het niet bereiken van de streefwaarden van de bloeddruk en/of het cholesterolgehalte is gespecificeerd in de vorm van aandachtspunten.

### **Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar bevatten expliciete, zoveel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen en inzichten waarmee zorgverleners kwalitatief optimale zorg kunnen verlenen. Omdat deze aanbevelingen gericht zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van individuele patiëntkenmerken zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de individuele patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit gedocumenteerd en beargumenteerd te doen.



**Herziening**

De richtlijn zal tweejaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een multidisciplinaire commissie. Bij belangrijke ontwikkelingen kan er besloten worden om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien.

# 1 Begrippen en uitgangspunten

## 1.1 Begrippen

*Cardiovasculair risicomanagement* behelst de diagnostiek, behandeling en follow-up van risicofactoren voor HVZ, inclusief leefstijladvisering en begeleiding bij patiënten met een verhoogd risico op ziekte of sterfte door HVZ.

Met HVZ worden in deze richtlijn door atherotrombose veroorzaakte klinische manifestaties bij volwassenen bedoeld, zoals hartinfarct, angina pectoris, hartfalen, herseninfarct (cerebrovasculair accident, CVA), transient ischaemic attack (TIA), aneurysma aortae en perifere arterieel vaatlijden (noot 2). Voor de berekening van het risico op ziekte door HVZ is gebruik gemaakt van de ziektebeelden die het meest betrouwbaar worden geregistreerd en waarvan preventie door CVRM (eerste ziekenhuisopname voor een hartinfarct, beroerte of hartfalen) is aangetoond in het MORGEN-cohort (Monitoring Risicofactoren en Gezondheid Nederland) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) en het ERGO-cohort (Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek). Voor het risico op sterfte door HVZ is onder andere gebruik gemaakt van de Nederlandse doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

Bij cardiovasculair risicomanagement bestaat de diagnostiek uit het vaststellen van het risicoprofiel en de schatting van het risico op HVZ met behulp van een risicofunctie. Deze begrippen zijn als volgt gedefinieerd:

- Een *risicoprofiel* is een overzicht van voor HVZ relevante risicofactoren: leeftijd, geslacht, roken, familieanamnese, voedingspatroon, alcoholgebruik, lichamelijke activiteit, bloeddruk, body-mass index, lipidspectrum, glucosegehalte en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.
- Een *risicofunctie* is een wiskundige vergelijking gebaseerd op longitudinaal bevolkingsonderzoek waarmee op basis van een risicoprofiel de kans op een bepaalde uitkomst, zoals *ziekte of sterfte* ten gevolge van HVZ binnen 10 jaar, kan worden voorspeld.
- Een *risicoschatting* is een berekening van de hoogte van het absolute risico op *ziekte of sterfte* door HVZ binnen 10 jaar met behulp van de risicofunctie voor één patiënt aan de hand van de diverse risicofactoren. In deze richtlijn worden hiervoor gebruikt: leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en totaal cholesterol/HDL-cholesterol-ratio (TC/HDL-ratio).

- De *body-mass index* (of *Quetelet-index*) is het lichaamsgewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte in meters ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). In deze richtlijn wordt hiervoor de afkorting BMI gebruikt.

Overzicht van veelgebruikte afkortingen en hun betekenis:

ACE-remmer	angiotensine converted enzyme-remmer
ARB	angiotensine receptorblokkeerder (syn.: angiotensine-II-antagonist)
BMI	body-mass index
CK	creatininekinase
CVA	cerebrovasculair accident
CVRM	cardiovasculair risicomanagement
DBD	diastolische bloeddruk
DM	diabetes mellitus
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)
FH	familiaire hypercholesterolemie
HDL	high-density-lipoproteïne
HVZ	hartvaatziekten
LDL	low-density-lipoproteïne
RA	reumatoïde artritis
SBD	systolische bloeddruk
TC	totaal cholesterol

## 1.2 Uitgangspunten

- Aan alle patiënten met een verhoogd risico op HVZ worden adviezen gegeven met betrekking tot voeding, alcoholgebruik, gewichtbeheersing, lichamelijke activiteit en stress. Bij rokende patiënten is stoppen met roken veruit de belangrijkste maatregel.
- De indicatie voor medicamenteuze behandeling wordt individueel en in overleg met de patiënt bepaald, waarbij rekening wordt gehouden met de hoogte van het risico op HVZ, leeftijd en levensverwachting, familieanamnese, BMI, leefstijl en motivatie voor gedragsverandering, comorbiditeit, comedicatie en de te verwachten baat van de behandeling.
- Bij een 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ < 10% is medicamenteuze behandeling van licht tot matig verhoogde bloeddruk (SBD 140-160 mmHg) en/of licht tot matig verhoogd cholesterolgehalte (TC/HDL-ratio 5 tot 8) meestal niet zinvol. Een gezonde leefwijze, waaronder gezonde voeding, voldoende beweging en stop-

- pen met roken, dient ook bij 10-jaarsrisico's op ziekte of sterfte door HVZ < 10% te worden geadviseerd.
- Patiënten met HVZ, DM of RA bij wie tevens sprake is van andere risicofactoren voor HVZ, worden het meest intensief behandeld en gecontroleerd.



## 2 Identificatie van patiënten met een verhoogd risico op HVZ

### 2.1 Patiënten zonder HVZ, DM of RA

Aanleidingen om bij patiënten zonder HVZ, DM of RA een risicoprofiel voor HVZ op te stellen, kunnen zijn: de wens van de patiënt, klachten, een belaste familieanamnese, rookgedrag, overgewicht, en (post)menopauze (met name bij vrouwen die zwangerschapscomplicaties hebben doorgemaakt, zoals DM, hypertensie en pre-eclampsie).

Het opstellen van een risicoprofiel dient altijd te worden aangeboden aan patiënten die bekend zijn met (noot 3):

- SBD >140 mmHg;
- TC > 6,5 mmol/l;
- rokers  $\geq$  50 jaar;
- antihypertensiva- of statinegebruik;
- een belaste familieanamnese voor HVZ, gedefinieerd als ‘een vader, moeder, broer of zus die voor het 65e levensjaar een hartvaatziekte heeft’ (noot 4). Bij allochtone bevolkingsgroepen verdient dit extra aandacht (zie paragraaf 3.1);
- chronische nierschade (leeftijd < 65 jaar: eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; leeftijd  $\geq$  65 jaar: eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, en/of (micro)albuminurie).

Bij patiënten met een SBD > 180 mmHg of een TC/HDL-ratio > 8 is een snelle analyse gewenst en is de drempel voor medicamenteuze behandeling laag.

Patiënten met het metabool syndroom worden in deze richtlijn niet als een aparte risicogroep benaderd, omdat het metabool syndroom kan worden beschouwd als een combinatie van reeds bij de risicoschatting verdisconteerde risicofactoren voor HVZ.

### 2.2 Patiënten met HVZ, DM of RA

Patiënten die HVZ hebben doorgemaakt hebben een duidelijk verhoogd risico op progressie van de ziekte en nieuwe HVZ (noot 5). Ook patiënten met DM hebben een aanzienlijk hoger risico op HVZ dan patiënten zonder DM van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht, hoewel het risico bij hen lager ligt dan bij patiënten met reeds manifeste HVZ (noot 6). Ditzelfde geldt voor patiënten met RA (noot 7). Daarom dient

aan alle patiënten met HVZ, DM of RA altijd het opstellen van een risicoprofiel te worden aangeboden. Bij patiënten met DM of RA wordt voor de risicoschatting 15 jaar bij de actuele leeftijd opgeteld, en worden de risicofactoren vastgelegd zodat de uitgangswaarden bekend zijn en veranderingen kunnen worden gevolgd.

Het is waarschijnlijk dat ten behoeve van de risicoschatting ook bij patiënten met andere chronische somatische en psychiatrische ziekten jaren bij de leeftijd zouden kunnen worden opgeteld. Dit is echter in het kader van de totstandkoming van deze richtlijn niet onderzocht en kan om die reden in deze herziening niet nader worden gespecificeerd.

# 3 Diagnostiek

## 3.1 Opstellen van het risicoprofiel

Het 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 HVZ (noot 4); bij allochtone bevolkingsgroepen verdient dit extra aandacht (zie hierna);
  - voeding (gebruik van verzadigd vet, vis, groente en fruit, zout);
  - alcoholgebruik (in eenheden/dag);
  - lichamelijke activiteit.
- lichamelijk onderzoek:
  - systolische bloeddruk (noot 8);
  - body-mass index (eventueel aangevuld met middelomtrek) (noot 9).
- laboratoriumonderzoek:
  - lipidspectrum (TC, HDL, TC/HDL-ratio, LDL, triglyceriden) (noot 10);
  - glucosegehalte;
  - serumcreatininegehalte met (via de MDRD-formule) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (noot 11).

Het routinematig bepalen van andere risicoverhogende informatie (zoals CRP en homocysteïne) en het gebruik van beeldvormende technieken worden niet geadviseerd (noot 10).

Etniciteit en (werk)gerelateerde stress zijn niet bij het risicoprofiel betrokken omdat deze moeilijk te objectiveren zijn, sterk persoonsafhankelijk zijn en/of verschillen in de tijd, en niet of moeilijk behandelbaar kunnen zijn. Het is wel van belang om zich te realiseren dat het risico op HVZ bij sommige allochtone groepen (met name Hindoestanen) hoger is dan bij de autochtone Nederlandse bevolking. Correcte uitvragen van de familieanamnese kan hierbij helpen bij het identificeren van personen ‘at risk’ (noot 12). Bij twijfel kan in geval van allochtone afkomst eerder worden overgegaan tot bepaling van het risicoprofiel.



Bij bekendheid met stress, kunnen gevoelens van spanning of angst worden uitgevraagd en de behoefte aan behandeling van deze klachten worden nagegaan (noot 13). Het is te overwegen om bij personen die werkzaamheden verrichten in ploegendienst het cardiovasculaire risico in kaart te brengen.

### 3.1.1 Bloeddrukbeïnvloeding

De bloeddruk kent een aanzienlijke spontane variatie in de tijd. Daarom dient de hoogte van de bloeddruk te worden vastgesteld op basis van meerdere metingen, gedurende een wat langere periode. Bij een licht verhoogde bloeddruk (SBD 140-160 mmHg) kunnen de metingen over een periode van enkele maanden worden verspreid, om zodoende zo nauwkeurig mogelijk een indruk te krijgen over de gemiddelde bloeddruk van de patiënt. Bij alarmsignalen zoals een sterk verhoogde bloeddruk (SBD > 180 mmHg), tekenen van eindorgaanschade of een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel, zal echter bij voorkeur gedurende een korte periode worden gemeten (weken of dagen). In het algemeen geldt dat de diagnose hypertensie gebaseerd moet zijn op meerdere bloeddrukmetingen op meerdere dagen. Bij zeer ernstig verhoogde bloeddruk (> 200 mmHg) kan de diagnose worden gesteld op basis van drie metingen tijdens één consult. Stress, lichamelijke klachten (waaronder pijn of overgangsklachten) en sommige medicatie, voedingsstoffen of genotsmiddelen kunnen leiden tot (voorbijgaande) hoge bloeddruk. Een na verloop van tijd opnieuw gemeten bloeddruk kan dan normaal blijken. Indien de hoge bloeddruk persisteert, dienen de bloeddrukverhogende middelen zo mogelijk te worden vermeden.

#### **Bloeddrukverhogende medicatie en middelen**

- NSAID's (inclusief aspirine en selectieve COX-2-remmers)
- sympathicomimetica (decongestiva, sibutramine, cocaïne)
- orale anticonceptiva
- alcohol
- glycyrretinezuur bevattende producten (o.a. drop, zoethout en sommige kauwgums)
- erythropoëtine
- cyclosporine
- stimulantia ((dex)methylfenidaat, (dextro- of met)amfetamine, modafinil)
- sommige kruiden (efedra, ma huang)

De mate waarin deze middelen bloeddrukverhogend werken, is zeer variabel: in de meeste gevallen treedt geringe of geen bloeddrukverhoging op, maar soms ernstig of extreem. Ouderen en patiënten met diabetes of chronisch nierfalen zijn gevoeliger voor de bloeddrukverhogende effecten van NSAID's dan anderen.

## Bloeddrukmeting in de dagelijkse praktijk

In de dagelijkse praktijk wordt de bloeddruk gemeten door een arts, doktersassistente, verpleegkundige of praktijkondersteuner in de huisartsenpraktijk of in het ziekenhuis (spreekkamerbloeddrukmeting) of door de patiënt zelf thuis (thuisbloeddrukmetingen). Men spreekt van ambulante bloeddrukmetingen bij automatische herhaaldelijke metingen (bijvoorbeeld elk halfuur) over een bepaalde periode (bijvoorbeeld 24 uur) buiten de setting van de kliniek of huisartsenpraktijk.

Uit vergelijkend onderzoek blijkt dat de uitkomst van spreekkamermetingen gemiddeld 10/7 mmHg hoger ligt dan de uitkomst van gestandaardiseerde metingen (noot 14). Het is daarom raadzaam om bij grensgevallen de bloeddruk nog eens over te meten op optimaal gestandaardiseerde wijze. De uitkomst van spreekkamermetingen liggen gemiddeld ook hoger dan de gemiddelde uitkomst van ambulante en thuismetingen. Zie noot 14 voor een beschrijving van de indicaties, meetmethoden en -protocollen.

Voor de risicoschatting wordt uitgegaan van de spreekkamerbloeddrukmeting. De behandeling kan worden geëvalueerd aan de hand van de streefwaarden in tabel 1.

**Tabel 1. Streefwaarden afhankelijk van de meetmethoden van de bloeddruk**

Meetmethode	Streefwaarde SBD
spreekkamer	≤ 140 mmHg (bij 80-plussers 150-160 mmHg)
thuis, protocollair	≤ 135 mmHg
ambulant, 24 uur	≤ 130 mmHg

SBD = systolische 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 (noot 15). 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 HVZ.

Spoedonderzoek naar het bestaan van orgaanschade is geïndiceerd bij:

- een SBD > 200 mmHg, tenzij de patiënt hier in het verleden reeds mee bekend was;
- een SBD ≤ 200 mmHg, maar recente objectieve sterke bloeddrukstijging;
- hypertensie met klachten als hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid of braken;
- aanwijzingen voor cardiovasculaire complicaties, zoals dyspnoe, pijn op de borst of pijn tussen de schouderbladen;
- aanwijzingen voor cerebrale complicaties, zoals veranderde gemoedstoestand, verlaagd bewustzijn, neurologische uitvalsverschijnselen, verwardheid of convulsies;
- aanwijzingen voor (acuut) hartfalen;
- graad-III- of -IV-hypertensieve retinopathie.

Diagnostische evaluatie en therapie van een hypertensieve crisis valt buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor is een nationale richtlijn beschikbaar (bijlage 1).

### 3.1.2 Laboratorium- en aanvullend onderzoek

Voor het CVRM wordt gebruik gemaakt van het laboratorium- en aanvullend onderzoek zoals beschreven in tabel 2.

	Risicoschatting	Controle hypertensie	Controle hypercholesterolemie
obligaat	TC/HDL-ratio serumcreatinine glucose	serumcreatinine (micro)albumine (urineportie) serumkalium	LDL (nuchter, tenzij directe bepaling) triglyceriden (nuchter)
optioneel	geen	ambulante of thuisbloeddrukmeting polsfrequentie en -regelmaat ecg	CK ASAT en ALAT

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; CK = creatinekinase;  
TC/HDL = totaal cholesterol/high-density-lipoproteïne cholesterol.

Voor een eerste inventarisatie van het risico heeft afname van nuchter bloed voordelen: een gestandaardiseerde interpretatie van het glucosegehalte en de mogelijkheid om ook het triglyceridegehalte en de LDL-concentratie te bepalen. Voor de risicoschatting is dit echter niet noodzakelijk. Voor controle van het effect van de behandeling van hypercholesterolemie op de LDL-concentratie zijn nuchtere bloedafnames wel noodzakelijk (noot 10).

#### Toelichting bij het gebruik en de interpretatie van de verschillende bepalingen

##### **Nierfunctie**

- De nierfunctie (eGFR) wordt geschat door middel van het serumcreatininegehalte (via de MDRD-formule). Een eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij personen < 65 jaar, of < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij personen ≥ 65 jaar, wijst op chronische nierschade.
- Bij een verminderde eGFR en bij patiënten met DM wordt verder onderzoek van de nierfunctie door middel van (micro)albumine in een urineportie geadviseerd (noot 11).
- Voor het beleid na vaststelling van chronische nierschade wordt verwezen naar de Landelijke Transmurale Afpraak Chronische Nierschade (bijlage 1).

##### **Glucose**

- Stel de diagnose DM bij twee nuchtere glucosewaarden boven de afkapwaarde op twee verschillende dagen (> 6,0 mmol/l (capillair) of > 6,9 mmol/l (veneus)) of één randombepaling van het glucosegehalte waarbij een waarde wordt gemeten van > 11,0

mmol/l (capillair en veneus) in combinatie met hyperglykemische klachten. Bij twijfel kan een nuchtere controlebepaling enkele dagen later zinvol zijn.

- Voor het beleid na vaststelling van de diagnose DM wordt verwezen naar de *NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2* (bijlage 1).

### **Hypertensie**

- Voor de start van behandeling wegens hypertensie wordt het serumkaliumgehalte bepaald (*noot 11*).
- Bij twijfel over de diagnose hypertensie, controle van de behandeling van hypertensie en/of zelfcontrolewensen van de patiënt, kunnen ambulante of thuisbloeddrukmetingen behulpzaam zijn.
- Bij controles van de bloeddruk wordt geadviseerd de regelmaat van de pols te controleren; bij behandeling met bètablokkers is controle van de polsfrequentie nuttig.
- Bij moeizaam in te stellen of lang bestaande hypertensie, of bij verdenking op atriumfibrilleren of een acuut coronair syndroom kan een ecg worden gemaakt. De consequentie van een eventueel gediagnosticeerde linkerventrikelhypertrofie is echter niet anders dan bij de diagnose hypertensie, namelijk adequate behandeling.
- Bij de diagnose atriumfibrilleren en verdenking op een acuut coronair syndroom wordt verwezen naar de vigerende richtlijnen (zie bijlage 1).
- Nader onderzoek naar secundaire hypertensie (*noot 15*) is geïndiceerd bij:
  - klinische aanwijzingen zoals tekenen van het syndroom van Cushing;
  - hypokaliëmie ( $\leq 3,5$  mmol/l);
  - vermoeden van chronische nierschade (zoals hiervoor beschreven);
  - therapieresistente hypertensie (TRH) (gedefinieerd als een SBD  $> 140$  mmHg ondanks gebruik van drie verschillende antihypertensiva in adequate doses) (zie paragraaf 4.2.3.1).

### **Lipiden**

- De TC/HDL-ratio wordt gebruikt voor de risicoschatting, de LDL voor de monitoring van behandeling.
- Herhaald meten is bij patiënten zonder HVZ zinvol als op basis van een eenmalige meting de risicoschatting rond de behandelgrens uitkomt.
- Bij sterk verhoogde cholesterolwaarden (TC  $> 8$  mmol/l of LDL  $> 5$  mmol/l) moet worden gedacht aan familiale hypercholesterolemie (FH). Overweeg de mogelijkheid van FH ook bij HVZ voor het 60e levensjaar, arcus lipoïdes voor het 45e levensjaar, peesxanthomen of een belaste familieanamnese voor FH (een eerstegraads familielid met sterk verhoogde cholesterolwaarden of HVZ voor het 65e levensjaar). Zie voor meer details het *NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie* (bijlage 1).

- Bij hypertriglyceridemie > 10 mmol/l is verlaging van het triglyceridgehalte geïndiceerd vanwege het risico op pancreatitis. Overleg met een internist is eventueel geïndiceerd.
- Het bepalen van de CK-concentratie voorafgaand aan de start van de statinetherapie is alleen zinvol bij een erfelijke spierafwijking in de voorgeschiedenis of de familieanamnese, of in geval van eerdere spiertoxiciteit bij gebruik van statines of fibraten.
- Bij alcoholmisbruik of bekende leverfunctiestoornissen kan het zinvol zijn om voorafgaand aan de statinetherapie een transaminasebepaling te doen.
- Bepaling van CK-concentratie en transaminasen in het beloop van statinetherapie is alleen geïndiceerd bij verdenking op toxiciteit, bij ernstige spierklachten of bij verdenking op leverfalen.

## 3.2 Risicoschatting met behulp van risicotabel

Bij patiënten zonder HVZ, DM of RA worden de gegevens uit het risicoprofiel gebruikt om de hoogte van het risico op ziekte of sterfte door HVZ in de komende 10 jaar te schatten. De vorige versie van deze richtlijn gebruikte daarvoor de SCORE-tabel met cijfers over het 10-jaarsrisico op sterfte door HVZ, terwijl ziekte door HVZ ook belangrijk is. Bovendien genereert ziekte door HVZ de meeste kosten, zodat morbiditeitscijfers onmisbaar zijn om bij adviezen over de keuze van medicatie rekening te kunnen houden met kosteneffectiviteit.

Deze bezwaren zijn ondervangen door in deze richtlijn een aangepaste risicotabel te presenteren. Deze tabel heeft zowel betrekking op het 10-jaarsrisico op sterfte als het 10-jaarsrisico op ziekte door HVZ (tabel 3, zie ook de toelichting in bijlage 2). De risicotabel is niet zonder meer geschikt voor de schatting van het 10-jaarsrisico op HVZ bij patiënten zonder HVZ maar met DM of RA. Het risico voor patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen (noot 6 en noot 7). Het risico op HVZ bij patiënten die al bekend zijn met een eerste klinische manifestatie van HVZ is per definitie hoog. De risicotabel is op deze patiënten niet van toepassing.

### Toelichting bij het gebruik van de risicotabel

Het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ wordt uitgedrukt in een percentage en afgelezen op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus en actuele SBD en TC/HDL-ratio. Weergegeven zijn de risico's van 40-, 50-, 55-, 60-, 65- en 70-jarigen. De risico's behorende bij tussenliggende leeftijden kunnen worden verkregen door interpolatie. Bij 70-plussers kan men ervan uitgaan dat hun risico ten minste dat van 70-jarigen bedraagt.

Tabel 3. Risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ

SBD	Vrouwen										Leeftijd	Mannen									
	Niet-rookster					Rookster						Niet-roker					Roker				
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	70	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48		45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39		37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32		30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	65	25	30	36	44	>50	45	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39		18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	8	10	12	15	14	16	19	23	28		12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20		9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	60	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30		15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21		11	13	16	20	26	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15		8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	55	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16		10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11		7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	50	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8		6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6		4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4		3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1		1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Gebaseerd op gegevens van MORGEN- (RIVM) en ERGO-cohort (Erasmus MC) en Van Dis & Kromhout 2010.

HDL = high-density-lipoproteïne; SBD = systolische bloeddruk.

  <10% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen indien daar aanleiding voor is, zelden medicamenteuze behandeling.

  10% tot 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling alleen bij risicoverhogende factoren en SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

  ≥20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling als SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

Het risico bij patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen.

De kleurcodering in de tabel kan worden gebruikt voor het aangeven van het globale risico en de algemene indicaties voor behandeling (zie hoofdstuk 4):

- Groen: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ < 10% (laag risico). Behandeling met leefstijladvisering is geïndiceerd indien er modificeerbare risicofactoren zijn, zoals DM, hypertensie, hypercholesterolemie, roken, obesitas of weinig lichaamsbeweging. Medicamenteuze behandeling is zelden geïndiceerd.
- Geel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ 10% tot 20% (matig risico). Behandeling met leefstijladvisering is geïndiceerd. Medicamenteuze behandeling wordt alleen geadviseerd bij risicoverhogende factoren (tabel 4) in combinatie met een SBD > 140 mmHg of een LDL > 2,5 mmol/l. Afwezigheid van deze risicoverhogende factoren verlaagt juist het risico op HVZ.
- Rood: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ ≥ 20% (hoog risico). Behandeling met leefstijladvisering is geïndiceerd. Medicamenteuze behandeling is geïndiceerd als de SBD > 140 mmHg of het LDL > 2,5 mmol/l.

Bij aanvullende risicofactoren zoals een belaste familieanamnese, lichamelijke inactiviteit, obesitas of vermindering van nierfunctie, is het risico hoger dan in de tabel aangegeven. Slechts in de categorie patiënten bij wie het 10-jaarsrisico tussen de 10 en 20% valt, wegen deze aanvullende risicofactoren mee bij de keuze om al dan niet met medicamenteuze behandeling te starten (tabel 4).

Het aantal patiënten dat 10 jaar moet worden behandeld om één ziekte- of sterfgeval door HVZ te voorkomen is:

- in het groene gebied van de risicotabel: ≥ 40,
- in het gele gebied van de risicotabel: 20 tot 40,
- in het rode gebied van de risicotabel: < 20.

Deze cijfers onderstrepen de noodzaak van een goed voorbereid informatief gesprek met de patiënt. De bij de behandeling horende medicatie zal immers vele jaren moeten worden volgehouden om effectief te kunnen zijn. Dat lukt alleen bij gemotiveerde patiënten. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting en/of uitgebreide comorbiditeit en polyfarmacie is een afweging van de voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling van HVZ noodzakelijk.

Tabel 3 kan worden gebruikt om het effect van wijzigingen in het risicoprofiel globaal te schatten, bijvoorbeeld indien zou worden gestopt met roken of wanneer andere risicofactoren zouden worden gereduceerd. Dit effect wordt echter niet direct maar geleidelijk, in de loop der jaren, bereikt (noot 16).

Het verloop van een risico in de tijd wordt duidelijk door het huidige risico van de patiënt te vervolgen naar een hogere leeftijdsgroep.

**Tabel 4. Risicoverhogende factoren bij patiënten met een 10-jaarsrisico op HVZ van 10 tot 20%**

	Niet risicoverhogend	Mild risicoverhogend	Sterk risicoverhogend*
eerstegraadsfamilielid met premature HVZ	geen	1 familielid < 65 jaar	≥ 2 familieleden < 65 jaar óf ≥ 1 familielid < 60 jaar
lichamelijke activiteit	≥ 30 min/d, ≥ 5 dgn/wk	< 30 min/d, ≤ 5 dgn/wk	sedentair bestaan
lichaamsbouw	BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	BMI 30-35 kg/m <sup>2</sup>	BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>
eGFR	< 65 jaar: > 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ≥ 65 jaar: > 45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	< 65 jaar: 30-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ≥ 65 jaar: 30-45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	alle leeftijden: < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

HVZ = hartvaatziekten; BMI = body-mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid); d = dag; dgn = dagen; wk = week.

\* Bij patiënten met DM gelden slechte metabole controle en microalbuminurie ook als sterk risicoverhogende factoren; bij patiënten met RA is een sterke ziekteactiviteit een sterk risicoverhogende factor.

Toelichting bij het gebruik van de tabel:

- geen risicoverhogende factoren = risicoverlagend, geen indicatie voor medicamenteuze behandeling;
- 1 sterk risicoverhogende factor = indicatie voor medicamenteuze behandeling;
- ≥ 2 mild risicoverhogende factoren = indicatie voor medicamenteuze behandeling.





## 4 Beleid

Het vaststellen van het beleid vindt plaats in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van de hoogte van het risico op HVZ, de specifieke omstandigheden van de patiënt en met erkenning van de keuzevrijheid van de patiënt. Een goed gemotiveerde keuze maken is van belang omdat preventie van HVZ alleen bij langdurige therapietrouw effectief is. In het algemeen is de streefwaarde voor de SBD  $\leq 140$  mmHg en de streefwaarde voor LDL  $\leq 2,5$  mmol/l.

### 4.1 Niet-medicamenteuze behandeling

Iedereen bij wie sprake is van modificeerbare risicofactoren, krijgt de volgende leefstijladvisering ter verlaging van het risico op HVZ:

- Niet roken. Methoden om te stoppen met roken staan beschreven in de multidisciplinaire richtlijn *Behandeling van tabaksverslaving* en de NHG-Standaard *Stoppen met roken* (bijlage 1). Stoppen met roken vermindert het risico op HVZ op alle leeftijden (noot 17). Dit effect treedt al op in de eerste 2 tot 3 jaar. Aanbevolen wordt het rookgedrag regelmatig te bespreken met de patiënt.
- Voldoende bewegen, bij voorkeur ten minste 5 dagen per week 30 minuten per dag matig intensieve inspanning, zoals fietsen, stevig wandelen, tuinieren enzovoort (noot 18).
- Gezond eten, waarbij de volgende punten van belang zijn (noot 19):
  - het gebruik van roomboter, harde margarines, vette vlees en melkproducten en tussendoortjes (ook zoete) beperken, ter verlaging van het cholesterolgehalte;
  - 2 porties (100-150 g) vis per week eten, waarvan ten minste 1 portie vette vis;
  - per dag 150 tot 200 gram groente en 200 gram fruit gebruiken;
  - het gebruik van zout beperken tot maximaal 6 gram per dag; in de praktijk betekent dit dat er wordt geadviseerd om geen zout toe te voegen aan de voeding en voedingsmiddelen die veel zout bevatten te vermijden.
- Beperk het gebruik van alcohol. Voor vrouwen geldt maximaal 1 à 2 glazen per dag, voor mannen 2 à 3 glazen per dag (noot 20).
- Zorg voor een optimaal gewicht, dat wil zeggen een BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> bij personen tot 70 jaar (noot 21). Bij ouderen is de relatie tussen BMI en gezondheid niet zo eenduidig en een BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> acceptabel. Per kilogram gewichtsafname kan het HDL met circa 0,01 mmol/l stijgen. Gewichtsreductie van 3% tot 9% kan de bloed-

- druk met 3 mmHg laten dalen. Voor een effectieve gewichtsreductie is zowel uitbreiding van lichamelijke activiteiten als aanpassing van het voedingspatroon van belang. Bij overgewicht of obesitas kan een gestructureerde leefstijlinterventie zijn aangewezen, zoals beschreven in de multidisciplinaire richtlijn *Diagnostiek en Behandeling van Obesitas bij volwassenen en kinderen* en de NHG-Standaard *Obesitas* (bijlage 1).
- Tracht stress te voorkomen dan wel tijdig te herkennen en te reduceren. Bespreek met de patiënt dat stressfactoren het risico op HVZ kunnen vergroten (noot 13). Ga na of stressfactoren aanwezig zijn en of de patiënt deze wil aanpakken. Biedt desgewenst ondersteuning door te verwijzen naar maatschappelijk werk of een eerstelijns psycholoog. Een bedrijfsarts of verzekeringsarts kunnen in overleg met de behandelaren proberen de werkstress te verminderen. Bij stress kan worden overwogen om gelijktijdig met de andere interventies een psychosociale interventie aan te bieden.

Voor het aanpassen van de leefstijl en het voedingspatroon worden met de patiënt concrete, haalbare veranderdoelen geformuleerd. Hoe de patiënt daarbij het beste ondersteund kan worden, hangt af van de behoefte van de patiënt en de regionale mogelijkheden. Eenmalige leefstijladvisering kan al effectief zijn, maar de effectiviteit van interventies neemt toe naarmate deze intensiever is, langer duurt of meer contacten omvat (noot 22). Ondersteuning bij zelfmanagement, shared decision making en motivational interviewing kunnen hierbij effectief zijn, evenals gecombineerde leefstijlinterventies die zijn gericht op voeding, bewegen en gedragsverandering. In de huisartsenpraktijk kan begeleiding worden aangeboden door praktijkondersteuners (POH). Patiënten kunnen worden verwezen naar gespecialiseerde verpleegkundigen (nurse practitioners), (hart- vaat- en long-)fysiotherapeuten, diëtisten, gedragstherapeuten, stoppen-met-rokenprogramma's, cursussen van de thuiszorg of zelfhulpgroepen.

Voor patiënten met manifeste hartziekten zijn hartrevalidatieprogramma's beschikbaar. In dergelijke programma's wordt, ondersteund door een multidisciplinair team, gedurende een aantal weken intensief gewerkt aan conditieverbetering en het aanleren van een gezonde leefstijl. In de richtlijn *Hartrevalidatie* wordt uitgebreid ingegaan op de indicaties, inhoud en doelen van deze programma's (bijlage 1). De KNGF-richtlijn *Hartrevalidatie* is beschikbaar voor fysiotherapeuten die werken met hartpatiënten.

## 4.2 Medicamenteuze behandeling

Voor het bepalen van de indicatie voor medicamenteuze behandeling wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten zonder HVZ, DM of RA en patiënten met HVZ, DM of RA. Overwegingen bij oudere en jongere personen worden beschreven in para-

graaf 4.2.1.1. Specifieke aanbevelingen over de keuze en dosering van de medicatie betreffen de trombocytenaggregatieremmers, antihypertensiva en cholesterolverlagers (paragraaf 4.2.2). Het beleid bij therapieresistente hypertensie en bij het niet bereiken van de LDL-streefwaarde wordt beschreven in paragraaf 4.2.3.

## 4.2.1 Patiëntencategorieën

### 4.2.1.1 Patiënten zonder HVZ, DM of RA

Voor patiënten zonder HVZ, DM of RA is de beslissing om al dan niet medicamenteuze behandeling te adviseren vooral afhankelijk van de hoogte van het geschatte risico op HVZ en van de hoogte van de SBD en de TC/HDL-ratio (tabel 3). Daarnaast dienen bij deze patiënten de voordelen van preventieve behandeling te worden afgewogen tegen de nadelen, zoals bijwerkingen, interacties en kosten van geneesmiddelengebruik. De patiënt wordt betrokken bij de besluitvorming.

Bij rokers geniet stoppen met roken de voorkeur boven het direct starten met antihypertensiva of cholesterolverlagers, omdat stoppen met roken het risico op HVZ al aanzienlijk verlaagt (noot 17).

Bij patiënten met een 10-jaarsrisico op HVZ  $\geq 20\%$  of een risico van  $10\%$  tot  $20\%$  in aanwezigheid van risicoverhogende factoren (tabel 4) worden leefstijlmaatregelen geadviseerd. Antihypertensiva en/of statines komen in aanmerking bij een SBD  $> 140$  mmHg en/of een LDL  $> 2,5$  mmol/l (noot 23).

Bij patiënten met een 10-jaarsrisico op HVZ  $< 10\%$  worden leefstijlmaatregelen geadviseerd als hiertoe aanleiding is. Medicamenteuze behandeling is in het algemeen niet geïndiceerd.

Patiënten met een SBD  $> 180$  mmHg of een TC/HDL-ratio  $> 8$  komen in aanmerking voor medicatie, ongeacht het risico op HVZ.

In individuele gevallen kan eerder of later worden overgegaan op medicamenteuze behandeling. Omdat het risico op HVZ toeneemt met de leeftijd, kan bij oudere personen een hoog absoluut risico het voor de leeftijd gemiddelde risico zijn. Bij jongere personen (arbitrair 50 jaar of jonger) kan daarentegen een laag absoluut risico een zeer hoog relatief risico ten opzichte van leeftijdgenoten verbergen. Deze specifieke leeftijdgebonden overwegingen worden hierna besproken.

#### Aandachtspunten bij 70-plussers

De risicotabel is niet van toepassing op personen ouder dan 70 jaar (noot 24). Het ligt echter in de lijn der verwachting dat het risico van 70-plussers minstens gelijk is aan dat van 70-jarigen. Personen van 70 jaar of ouder die roken, hebben bij een SBD  $> 140$  mmHg of een LDL  $> 2,5$  mmol/l een 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ dat groter is dan  $20\%$ , waarmee zij in aanmerking komen voor zowel leefstijladvisering als

medicamenteuze begeleiding. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting en/of uitgebreide comorbiditeit en polyfarmacie is een afweging van de voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling van HVZ noodzakelijk. Bij deze afweging dienen de wensen van de patiënt te worden meegewogen.

- Behandeling van hypertensie bij 70-plussers vermindert het risico op macrovasculair lijden (CVA, coronairlijden en hartfalen). In de verschillende studies is onderzoek gedaan naar de behandeling van (relatief gezonde) personen tot een gemiddelde leeftijd van 83 jaar. Vaststellen van de behandelresultaten bij zeer oude personen en personen met multimorbiditeit en polyfarmacie kan alleen door middel van extrapolatie. De streefwaarde voor de SBD lijkt met het ouder worden iets op te lopen. Daarnaast verandert op hogere leeftijd de mate waarin hypertensie een risicofactor vormt voor HVZ; het relatieve risico op HVZ neemt af, maar het absolute risico op HVZ neemt toe. Het aantal patiënten van 70 jaar of ouder dat dient te worden behandeld voor hypertensie om één geval van HVZ te voorkomen daalt dan ook met het oplopen van de leeftijd (noot 24).
- Statinebehandeling is even effectief bij oudere als bij jongere personen; 1 tot 2 jaar na de start van de behandeling is verbetering van de prognose te verwachten (noot 24).

Hanteer bij de behandeling van 70-plussers de volgende uitgangspunten:

- Bij een SBD > 140 mmHg worden leefstijlmaatregelen geadviseerd en bij onvoldoende effect op de SBD antihypertensieve medicatie. Continuering van eerder gestarte behandeling van hypertensie is zinvol.
- Bij een SBD > 160 mmHg en een leeftijd  $\geq$  80 jaar worden leefstijlmaatregelen geadviseerd en bij onvoldoende effect op de SBD antihypertensieve medicatie. De SBD dient niet veel verder te dalen dan 150 mmHg. Continuëren van al eerder gestarte behandeling van hypertensie is ook bij deze leeftijdsgroep zinvol; eventueel kan de dosering worden aangepast.
- Ter preventie van coronaire events valt te overwegen om ook bij oudere personen te starten met een statine, tenzij interacties, comorbiditeit of een korte levensduur op de voorgrond staan.

#### **Aandachtspunten bij jongere personen (< 50 jaar)**

- Er zijn geen risicotabellen voor personen jonger dan 40 jaar; deze leeftijdsgroep bereikt zelden de risicodrempel. Ook personen jonger dan 50 jaar met een ongunstige leefstijl of met risicofactoren bereiken maar zelden de risicodrempel van 20% of zelfs 10% risico op *ziekte of sterfte* door HVZ in de tien volgende levensjaren. Vaak wordt de diagnose verhoogd cardiovasculair risico bij deze personen pas gesteld bij een klinisch manifeste ziekte en komen zij dan wel in aanmerking voor (medicamen-

teuze) behandeling. Dit roept de vraag op of de keuze voor een gefixeerde behandelgrens bij jongere personen leidt tot onderbehandeling.

- Leefstijlaanpassingen zijn juist op jongere leeftijd zinvol; deze verminderen immers jarenlange cardiovasculaire belasting. Leefstijlaanpassing dient daarom te worden geadviseerd aan personen met een laag absoluut 10-jaarsrisico op HVZ, maar met een verhoogd relatief risico ten opzichte van leeftijdgenoten op grond van het risicoprofiel.
- Alvorens bij jongere personen een medicamenteuze behandeling te starten, dient uitdrukkelijk te worden overwogen dat het aantal personen dat dan dient te worden behandeld om één ziekte- of sterfgeval binnen tien jaar te voorkomen zeer hoog is. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar waaruit blijkt dat de prognose duidelijk verbetert door langdurige medicamenteuze behandeling in de fase waarin het 10-jaarsrisico op HVZ kleiner is dan 20%.

Hanteer bij de behandeling van jongere personen de volgende uitgangspunten:

- Bij een herhaald gemeten SBD > 160 mmHg worden leefstijlmaatregelen geadviseerd en bij onvoldoende effect op de SBD na drie maanden, eventueel medicamenteuze therapie (noot 25).
- Bij clustering van risico(verhogende)factoren worden leefstijlmaatregelen geadviseerd.
- Het beleid bij een sterk verhoogd lipidspectrum bij jongere personen staat beschreven in paragraaf 3.1.2 en in het NHG-Standpunt *Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie* (bijlage 1).

#### 4.2.1.2 Patiënten met HVZ

Aan alle patiënten met HVZ dient acetylsalicylzuur te worden voorgeschreven, tenzij er een indicatie is voor orale antistollingstherapie (bijvoorbeeld bij atriumfibrilleren, structurele hartafwijkingen, kunstkleppen en vaatprothesen) (noot 26). Bij patiënten met overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur kan clopidogrel worden voorgeschreven.

Bij patiënten met HVZ en verhoogde bloeddruk (SBD > 140 mmHg) zijn antihypertensiva geïndiceerd, waarbij de voorkeursmedicatie afhangt van de aandoening (noot 27). Bij het instellen op bloeddrukverlagende behandeling na een doorgemaakte HVZ dient rekening te worden gehouden met gebruik van overige medicatie en comorbiditeit (paragraaf 4.2.2.2).

Bij patiënten met HVZ en een LDL > 2,5 mmol/l wordt behandeling met een statine geadviseerd (noot 28). Bij een zeer sterk verhoogd risico op HVZ (bijvoorbeeld bij een recidief hartvaatziekte ondanks adequate behandeling, of zeer premature HVZ in de familie) kan een lagere LDL-streefwaarde worden gehanteerd.

Bij ouderen met HVZ wordt geadviseerd het gebruik van plaatjesremmers, orale antistolling, antihypertensiva en statines te continueren, tenzij interacties of een korte

levensduur op de voorgrond staan, aangezien deze middelen ook bij deze leeftijds-groep een significante daling van ziekte of sterfte door HVZ geven.

### **Behandeling van patiënten met hartaandoeningen**

- Bij patiënten met een coronaire ziekte zijn bètablokkers geïndiceerd, ongeacht de hoogte van de bloeddruk.
- Na coronaire revascularisatie, een hartinfarct en bij hartfalen verbeteren ACE-remmers de prognose. Dit effect wordt deels verklaard vanuit de bloeddrukverlagende werking van deze medicatie en deels vanuit andere mechanismen (noot 27). Ook in geval van een normale bloeddruk zijn ACE-remmers geïndiceerd als deze worden verdragen. In geval van kriebelhoest als bijwerking kunnen ARB's worden voorgeschreven.
- Bij patiënten met gedocumenteerd symptomatisch coronairlijden of een doorge-maakt hartinfarct zijn statines geïndiceerd, ongeacht de initiële hoogte van het TC en LDL. Zie ook de NHG-Standaard Angina Pectoris en de NHG-Standaard Beleid na een doorgemaakt myocardinfaarct (bijlage 1).

### **Behandeling van patiënten met een TIA of CVA**

- Na een TIA of een onbloedig CVA zijn acetylsalicylzuur én dipyridamol geïndiceerd indien de bijwerkingen van deze medicatie dit toelaten (noot 29).
- Na een TIA of ischemisch CVA ten gevolge van atriumfibrilleren of een andere cardi-ale emboliebron blijven in aanmerking komen voor een cumarinederivaat. Gelijktij-dige toediening van een cumarinederivaat en een plaatjesaggregatieremmer wordt niet aanbevolen. Bij een indicatie voor een cumarinederivaat kan de plaatjesaggre-gratieremmer worden gestopt.
- Na een CVA of een TIA bestaat ook bij een SBD  $\leq 140$  mmHg een indicatie voor bloeddrukverlagende behandeling als deze wordt verdragen (noot 30).

#### **4.2.1.3 Patiënten met DM**

Het cardiovasculair risicomanagement bij patiënten met DM is in essentie identiek aan dat bij patiënten zonder HVZ, DM of RA, en gebaseerd op de individuele risicoscore (noot 31). Deze kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen (noot 6). Bij DM en een 10-jaarsrisico op HVZ tussen 10% en 20% zijn slechte metabole controle, microalbuminurie, microvasculaire complicaties en/of andere risico(verhogende) factoren (tabel 4) voldoende reden om behandeling (ook op jonge leeftijd) te overwegen (noot 31). Indien al deze factoren juist gunstig zijn, kan ook (voorlopig) van behandeling worden afgezien.

Bij DM én HVZ gelden de adviezen zoals beschreven in paragraaf 4.2.1.2. Indien een patiënt met DM met microvasculaire schade en een bloeddruk  $> 130$  mmHg striktere behandeling van de bloeddruk goed verdraagt, kan een streefwaarde van  $\leq 130$  mmHg worden gebruikt om verdere microvasculaire schade te voorkomen (noot 31).

Preventief gebruik van acetylsalicylzuur wordt bij DM niet aanbevolen. In individuele gevallen kan tot preventief gebruik van aspirine worden besloten, bijvoorbeeld bij ouderen (> 70 jaar) met een slechte glucoseregulatie (noot 32).

Wat betreft de glucoseregulatie worden patiënten met DM behandeld volgens de vigerende richtlijnen voor huisartsen en specialisten (bijlage 1). Adequate glucoseregulatie is vooral nodig om microvasculaire complicaties te voorkomen.

#### **4.2.1.4 Patiënten met RA**

Bij patiënten met RA wordt het 10-jaarsrisico op HVZ geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen (noot 7) en is de behandeling gebaseerd op de individuele risicoscore. Bij patiënten met RA en een 10-jaarsrisico op HVZ tussen de 10% en 20% zijn een sterke ziekteactiviteit en/of andere risico(verhogende)factoren (tabel 4) voldoende reden om behandeling (ook op jonge leeftijd) te overwegen. Bij RA én HVZ gelden de adviezen zoals beschreven in paragraaf 4.2.1.2.

### **4.2.2 Geneesmiddelengroepen**

#### **4.2.2.1 Trombocytenaggregatieremmers**

Bij alle patiënten met HVZ wordt acetylsalicylzuur (80-100 mg/d) voorgeschreven (noot 33), tenzij er een indicatie is voor orale antistolling. Bij een recent opgetreden acuut coronair syndroom of stentplaatsing gelden de adviezen uit de vigerende richtlijnen (bijlage 1).

Patiënten met een TIA of een onbloedig CVA komen behalve voor acetylsalicylzuur tevens in aanmerking voor tweemaal daags 200 mg dipyridamol met gereguleerde afgifte (noot 29). De hoofdpijn die geregeld optreedt lijkt deels te kunnen worden voorkomen door geleidelijke dosisverhoging. Indien dipyridamol niet wordt verdragen, volstaat acetylsalicylzuur. Bij een allergie voor aspirine is clopidogrel een goede keuze. Dipyridamol is dan niet meer nodig.

Voor patiënten zonder HVZ is standaardbehandeling met acetylsalicylzuur niet zinvol omdat acetylsalicylzuur weliswaar het aantal hartinfarcten doet afnemen, maar dit niet opweegt tegen het verhoogd risico op bloedingscomplicaties (noot 32). Acetylsalicylzuur wordt ook niet standaard aanbevolen als primaire preventie bij DM. Overweeg acetylsalicylzuur wel bij oudere patiënten met DM met een uitzonderlijk ongunstig cardiovasculair risicoprofiel.

#### **4.2.2.2 Antihypertensiva**

Bij de keuze voor een antihypertensivum wordt vooral rekening gehouden met de comorbiditeit, de specifieke kenmerken van de patiënt en de voorafgaande ervaringen van de patiënt met bloeddrukverlagende middelen en verder uiteraard met potentiële bijwerkingen, interacties en contra-indicaties. Bij gelijkwaardige alternatieven moe-



ten ook de kosten van het geneesmiddel bij de keuze worden betrokken. Op grond van de verschillende overwegingen is een eenvoudig stappenplan (tabel 5) verdedigbaar bij patiënten die niet onder een van de later genoemde ‘speciale groepen’ vallen.

Tabel 5. Stappenplan bij de behandeling van ongecompliceerde essentiële hypertensie bij niet-negroïde patiënten, ouder dan 50 jaar	
Stap 1	thiazidediureticum of calciumantagonist
Stap 2*	voeg ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) toe, bij voorkeur in combinatietablet
Stap 3*	combineer thiazidediureticum, ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) en calciumantagonist
Stap 4*	overweeg therapieresistente hypertensie (zie paragraaf 4.2.3.1)

ACE = angiotensine converted enzyme; ARB = angiotensine receptorblokkeerder.  
 \* Elke volgende stap is van toepassing indien de streefwaarde niet wordt bereikt.

Alle groepen antihypertensiva (diuretica, ACE-remmers, calciumantagonisten, bètablokkers, ARB's) zijn gemiddeld even geschikt voor de behandeling van hypertensie. In het algemeen is er bij de start van de behandeling een lichte voorkeur voor diuretica en een lichte beperking op bètablokkers bij patiënten zonder HVZ (noot 34). Patiënten die al op bètablokkers zijn ingesteld en deze goed verdragen, kunnen deze continueren.

Behandeling met antihypertensiva dient stapsgewijs te gebeuren (in enkele maanden) onder regelmatige controle van de bloeddruk en is afhankelijk van het verdragen van de medicatie. Indien de streefwaarde met één middel niet wordt bereikt (bij voldoende therapietrouw), wordt aanbevolen een tweede middel toe te voegen; dit is effectiever dan het verhogen van de dosis van één enkel antihypertensivum en beperkt de bijwerkingen. Combinaties van renine-angiotensinesysteem(RAS)-afhankelijke bloeddrukverlagers (bètablokkers, ACE-remmers en ARB's) met RAS-onafhankelijke bloeddrukverlagers (diuretica en calciumantagonisten) hebben de voorkeur. Combinatietherapie gaat gepaard met betere therapietrouw als de middelen in één tablet worden gecombineerd. Bij sterk verhoogde bloeddruk kan worden overwogen direct te starten met combinatietherapie. Hierbij dient echter in acht te worden genomen dat een (te) agressieve benadering leidend tot een snelle, onvoorspelbare bloeddrukdaling, schadelijk kan zijn, in het bijzonder voor cardiovasculair gecompromitteerde patiënten.

Als de SBD > 140 mmHg blijft, ondanks voldoende therapietrouw en ondanks toediening van de adequate dosering van drie verschillende antihypertensiva, volg dan de aanbevelingen bij therapieresistente hypertensie (paragraaf 4.2.3.1).

### Hypertensiebehandeling bij specifieke klinische condities

Bij diverse aandoeningen is er sprake van voorkeursmedicatie voor hypertensie (noot 34). Aanbevolen medicatie voor deze condities omvat vaak al medicatie met antihypertensieve effecten, ook zonder dat er sprake is van hoge bloeddruk. Als hypertensie

wél aanwezig is, blijft deze zelfde medicatie gelden als voorkeurs-antihypertensieve medicatie (tabel 6).

<b>Tabel 6. Voorkeursmedicatie bij diverse specifieke kenmerken of condities</b>	
<b>Kenmerk of conditie</b>	<b>Voorkeursmedicatie (separaat of in combinatie)</b>
jonge leeftijd (< 50 jaar)	1. ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) 2. toevoegen bètablokker (als verdragen) 3. toevoegen diureticum of calciumantagonist
oudere leeftijd (> 70 jaar)	diureticum, calciumantagonist en/of ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB). Keuze op basis van comorbiditeit en comediatie
chronisch, stabiel hartfalen	1. ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) 2. toevoegen diureticum 3. toevoegen bètablokker
chronische nierschade (inclusief microalbuminurie)	ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB)
DM (zonder microalbuminurie)	1. thiazidediureticum 2. toevoegen ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) 3. toevoegen calciumantagonist
atriumfibrilleren	bètablokker
astma/COPD	diureticum
negroïde afkomst	1. calciumantagonist of diureticum 2. calciumantagonist én diureticum

ACE = angiotensine converted enzyme; ARB = angiotensine receptorblokkerder; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DM = diabetes mellitus.

#### 4.2.2.3 Cholesterolverlagers

Voor de meeste statines is aangetoond dat zij het risico op HVZ aantoonbaar verminderen (noot 35). Gemiddeld geeft iedere mmol/l daling van het LDL ongeveer 20% reductie van het relatieve risico op ziekte of sterfte door HVZ, en 10% daling van het relatieve risico op sterfte in het algemeen (noot 36). Op grond van kosteneffectiviteit wordt geadviseerd de behandeling te starten met simvastatine 40 mg/d (noot 35). Na 1 tot 3 maanden wordt het LDL gecontroleerd. De LDL-streefwaarde is  $\leq 2,5$  mmol/l (noot 36).

Als met simvastatine 40 mg/d deze streefwaarde niet wordt bereikt, is intensivering van de statinetherapie kosteneffectief (noot 36 en bijlage 3), mits de indicatiestelling voor het starten van de statine conform de richtlijn is verlopen. Ophogen van simvastatine naar 80 mg/d wordt niet geadviseerd vanwege bijwerkingen (noot 37). Het stappenplan voor het intensiveren van statinetherapie wordt beschreven in tabel 7. Lage doseringen van atorvastatine (< 20 mg/d) of rosuvastatine (< 10 mg/d) hebben geen voordeel boven simvastatine 40 mg/d. Bij elke volgende stap wordt het LDL na 3 maanden gecontroleerd. Als met statines een LDL  $\leq 2,5$  mmol/l niet haalbaar is, volg dan de aanbevelingen in paragraaf 4.2.3.2.

**Tabel 7. Stappenplan statinetherapie**

Stap 1	start met simvastatine 40 mg/d (of lager indien geringe LDL-verhoging)
Stap 2*	switch naar atorvastatine 20 of 40 mg/d of rosuvastatine 10 of 20 mg/d (dosering afhankelijk van de LDL-verhoging)
Stap 3*	verhoog dosering atorvastatine tot maximaal 80 mg/d of rosuvastatine tot maximaal 40 mg/d
Stap 4*	bij niet bereiken van LDL-streefwaarde, zie paragraaf 4.2.3.2

LDL = low densitiy lipoproteïne.

\* Elke volgende stap is van toepassing indien de streefwaarde niet wordt bereikt.

Bijwerkingen van statines zijn spierpijn of spierstijfheid (zonder spierschade, bij 5% tot 18% van de gebruikers). Dezelfde klachten komen echter ook veel voor zonder statinegebruik. Overige bijwerkingen zijn myopathie (met spierschade, bij 0,1% tot 0,5% van de gebruikers), leverfunctiestoornissen (0,1% tot 1,5% van de gebruikers) en de zeer zeldzaam voorkomende rbdomyolyse (bij 0,023% van de gebruikers) (noot 37).

Gezien de zeldzaamheid van statinegerelateerd leverfalen en rbdomyolyse is routinematige controle (zoals aangeraden in de officiële bijsluiterteksten) van de CK-concentratie en de leverenzymen tijdens statinegebruik niet aangewezen, zeker niet bij stabiele patiënten die lagere doseringen van een statine gebruiken. Spierpijn door statinegebruik is ook beschreven bij normaal blijvende CK-waarden. De anamnese is dus belangrijker dan een CK-bepaling. Gedurende de behandeling met statines is het belangrijk te letten op onverklaarbare, heftige spierpijn, spierzwakte of spierkramp, vooral als deze gepaard gaat met malaise of koorts. Staak of verlaag (tijdelijk) de dosering van de statine bij milde spierklachten zonder toxiciteit en evalueer de klachten na enkele weken. Indien er geen relatie is met statine, wordt de statine weer gestart. Als er wel een relatie is, wordt de statine eventueel in een lagere dosering herstart of wordt overgestapt op fluvastatine  $\leq 40$  mg/d, pravastatine  $\leq 80$  mg/d of rosuvastatine  $\leq 40$  mg/d (noot 37 en noot 38)

Verdenking op toxiciteit of langdurige interacties zijn indicaties voor bepaling van het CK en de transaminasen. Bij myopathie (CK stijging  $> 10$  keer de bovengrens van de normaalwaarde) of klinische verdenking op myotoxiciteit dient de statine te worden gestaakt. Bij een stijging van de transaminasen tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde kan de statinetoediening worden gestaakt, en eventueel hervat in een lagere dosering, of een andere statine worden voorgeschreven na normalisatie van de leverenzymen.

Een aantal (veel voorgeschreven) geneesmiddelen heeft een onwenselijke invloed op de statinespiegels, met name doordat ze het enzym dat statines afbreekt (vooral CYP3A4) remmen of juist induceren (tabel 8). Vooral simvastatine en atorvastatine zijn hier gevoelig voor. Combinatie van deze statines met bedoelde medicamenten dient te worden vermeden (noot 38).

**Tabel 8. Onwenselijke interacties met statines (vooral simvastatine en atorvastatine door remming of inductie van CYP 3A4)**

geheel te vermijden	<ul style="list-style-type: none"><li>– orale antimycotica (itraconazol, ketoconazol, voriconazol)</li><li>– ritonavir</li><li>– ciclosporine (voorzichtigheid geboden bij alle statines)</li><li>– grapefruitsap</li></ul>
(tijdelijke) dosisverlaging van statine of vermijden combinatie	<ul style="list-style-type: none"><li>– mycines (azitromycine, claritromycine, erytromycine)</li><li>– calciumantagonisten (diltiazem, verapamil)</li><li>– gemfibrozil (vooral bij simvastatine)</li><li>– amiodaron</li></ul>
verminderde effectiviteit van statine	<ul style="list-style-type: none"><li>– rifampicine</li><li>– anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital)</li><li>– fenytoïne</li><li>– efavirenz</li><li>– nevirapine</li></ul>

### 4.2.3 Beleid bij therapieresistentie

Indien om welke reden dan ook de streefwaarden voor de bloeddruk of LDL niet haalbaar blijken, is het zinvol om het risico op HVZ verder te verlagen door intensivering van de behandeling van bijdragende leefstijlfactoren en intensivering van de medicamenteuze therapie.

#### 4.2.3.1 Therapieresistente hypertensie (TRH)

TRH komt veel voor (noot 39). TRH is gedefinieerd als een SBD > 140 mmHg ondanks gebruik van drie antihypertensiva van verschillende klassen (idealerweise inclusief een diureticum) en in adequate doseringen. TRH is vrijwel altijd multifactorieel bepaald. De aanpak bestaat uit leefstijladvies, diagnose en behandeling van secundaire hypertensie en gebruik van effectieve combinaties van antihypertensiva. Medicamenteuze behandeling is empirisch, gezien het ontbreken van systematisch onderzoek van combinaties van drie of meer antihypertensiva. Zie voor oorzaken en verdere informatie noot 39.

#### Aandachtspunten bij therapieresistente hypertensie

1. Evalueer therapietrouw. Hierbij kunnen thuis- of ambulante bloeddrukmetingen nuttig zijn. Bij de evaluatie wordt stoppen van antihypertensiva niet aanbevolen, vanwege het hoge cardiovasculaire risico.
2. Evalueer en intensiveer zo mogelijk behandeling van bijdragende leefstijlfactoren:
  - obesitas;
  - lichamelijke inactiviteit;
  - excessief alcoholgebruik;

- hoge zoutinname: bepaal de 24-uurs excretie van natrium en creatinine in de urine om een indruk te krijgen van de zoutinname; beperking tot  $\leq 100$  mmol natrium (6 g natriumchloride) per dag wordt aanbevolen.
- 3 Stop of verminder (zo mogelijk) potentiële bloeddrukverhogers (paragraaf 3.1.1).
- 4 Overweeg de mogelijkheid van secundaire hypertensie (noot 15). Verwijs naar een internist bij verdenking op secundaire hypertensie als oorzaak van TRH.
- 5 Intensiveer de medicamenteuze behandeling door:
  - bevordering van de therapietrouw: therapietrouw neemt toe bij minder pillen, medicijnuitgifte middels een baxter, eenmaal daags toedienen van medicatie, frequente controles en thuisbloeddrukmeting;
  - toevoeging van spironolacton 12,5-50 mg/d aan de medicatie (bij bijwerkingen eventueel te vervangen door eplerenon) of amiloride 2,5-10 mg/d), wat vaak leidt tot een effectieve bloeddrukdaling; cave hyperkaliëmie, niet starten als serumkalium  $> 5,0$  mmol/l.
- 6 Overweeg verwijzing naar een internist indien er een hoog risico op HVZ blijft bestaan en er gedurende  $> 6$  maanden persisterende TRH bestaat bij:
  - patiënten jonger dan 65 jaar;
  - patiënten van 65 jaar en ouder, bij een SBD  $> 160$  mmHg.
 Het onderscheid naar leeftijd wordt gemaakt, omdat bij individuen ouder dan 65 jaar arteriële verstijving een steeds belangrijker oorzaak wordt van systolische hypertensie en van TRH.

#### 4.2.3.2 Niet bereiken van LDL-streefwaarde

Als het 10-jaarsrisico op HVZ  $\geq 20\%$  is, en het LDL hoger blijft dan 2,5 mmol/l ondanks leefstijlaanpassing, en men met een statine niet uitkomt (onvoldoende LDL-daling met adequate statinedosering, contra-indicatie voor statines of niet verdragen van statines), worden in de praktijk soms andere lipidenverlagende middelen voorgeschreven dan statines, namelijk (in alfabetische volgorde): acipimox, ezetimibe, fibraten (bezafibraat, ciprofibraat, fenofibraat en gemfibrozil), galzuurbindende harsen (colesevam en cholestyramine), nicotinezuur en omega-3-vetzuren (docosapentaenzuur en eicosapentaenzuur) (noot 40). Aangezien niet is aangetoond dat combinaties van een statine met andere lipidenverlagende middelen de incidentie van HVZ verder verlagen dan monotherapie met een statine, is grote terughoudend geboden met het toepassen van deze middelen. Als statines niet worden verdragen, is er wel enig bewijs voor preventie van HVZ door cholestyramine, gemfibrozil en nicotinezuur (bij mannen).

Bij triglyceriden  $> 10$  mmol/l ondanks adequate statinetherapie, kan toevoeging van fibraten of nicotinezuur geïndiceerd zijn ter preventie van pancreatitis (noot 40). Raadpleeg eventueel een internist.

### Aandachtspunten bij het niet bereiken van een LDL $\leq$ 2,5 mmol/l

- 1 Evalueer therapietrouw en eventuele redenen voor het staken van een statine. Bij statinetherapie stopt een deel van de patiënten zonder de behandelaar daarover in te lichten. Mogelijk is de statine gestaakt vanwege een negatieve perceptie of (vrees voor) bijwerkingen die niet waren gerelateerd aan het statinegebruik. In overleg met de patiënt zijn milde spierklachten mogelijk acceptabel.
- 2 Evalueer en intensiveer zo mogelijk behandeling van bijdragende leefstijlfactoren:
  - obesitas;
  - lichamelijke inactiviteit;
  - excessief alcoholgebruik;
  - inname van dierlijke vetten (en vlees).Hierbij passen ook plantensterolen bevattende voedingsmiddelen, als die nog niet worden gebruikt (*noot 19*).
- 3 Sluit LDL-verhogende aandoeningen uit, met name hypothyreoïdie en familiale hypercholesterolemie. Denk ook aan de stijging van het TC en LDL bij postmenopauzale vrouwen.
- 4 Overweeg intensivering van antihypertensieve therapie als daarmee het cardiovasculaire risico verder kan worden verlaagd.
- 5 Overweeg verwijzing naar een internist indien het risico op HVZ hoog blijft ( $\geq$  20%) en de therapieresistentie > 1 jaar bestaat.
- 6 Overweeg bij gebruik van een statine in adequate dosering acceptatie van het niet bereiken van een LDL  $\leq$  2,5 mmol/l, omdat het risico op HVZ al aanzienlijk is vermindert (*noot 35*). Indien dit toch onacceptabel lijkt, raadpleeg dan een internist met de vraag of andere lipidenverlagende middelen dan statines zinvol kunnen zijn.



## 5 Follow-up

Voor een blijvend effect van de niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling dient een duidelijke follow-up te worden afgesproken. Het controleschema wordt individueel opgesteld, afhankelijk van het risicoprofiel, de (co)morbiditeit en de persoonlijke wensen van de patiënt. Het is van groot belang bij elk contact te informeren naar de therapietrouw (zowel medicamenteus als niet-medicamenteus) en daar bij de behandeling rekening mee te houden (noot 41). Bij patiënten die roken is het belangrijk het stoppen met roken te bevorderen door hier regelmatig op terug te komen. Samenwerking tussen patiënt, behandelend arts en andere (paramedische) behandelaars is gewenst.

### Controle bloeddruk

- Gedurende de instelling van medicamenteuze antihypertensieve therapie wordt de bloeddruk iedere 2 tot 4 weken gecontroleerd. Mocht de bloeddruk onvoldoende reageren ondanks behandeling met drie middelen in maximale dosering, evalueer dan het beleid (paragraaf 4.2.3.1 en noot 39).
- Bij gebruik van een ACE-remmer (of ARB) en/of een diureticum dienen het serumcreatininegehalte, de (via de MDRD-formule) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en het kaliumgehalte in het bloed steeds 10 tot 14 dagen na elke aanpassing van de dosering te worden gecontroleerd. Na het bereiken van de onderhoudsdosering van de ACE-remmers (of ARB) en/of het diureticum dienen deze nog een keer na 3 en 6 maanden te worden gecontroleerd en daarna elk jaar.
- Enige daling van de nierfunctie (eGFR) na de start met een ACE-remmer (of ARB) en/of diureticum kan als normaal worden beschouwd. Voor het beleid bij daling van de nierfunctie gelden de volgende adviezen:
  - daling van de eGFR tot 20%, met 30 ml/min als ondergrens, is nog acceptabel. Wel dient dan te worden afgezien van verdere dosisverhogingen.
  - bij een eGFR tussen de 15 en 30 ml/min wordt dosishalvering van de ACE-remmer (of ARB) of het diureticum geadviseerd.
  - bij een daling onder de 15 ml/min dient de ACE-remmer of het diureticum geheel te worden gestaakt.
  - bij een aanhoudende lage waarde van de eGFR (< 30 ml/min) zijn metabole complicaties te verwachten en wordt consultatie van een internist aanbevolen, zie ook de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade (bijlage 1).



- Bij hypokaliëmie zijn thiaziden gecontraïndiceerd als monotherapie. Indien gekozen wordt voor een niet-kaliumsparend diureticum, wordt na 2 weken het serumkaliumgehalte gecontroleerd. Bij een kaliumgehalte < 3,5 mmol/l moet onderzoek naar de oorzaak daarvan worden verricht.
- Bij een verlaagde eGFR moet het effect van de behandeling op het serumcreatinine- en kaliumgehalte na 2 weken worden gecontroleerd. Ook op langere termijn en bij acute verstoringen van de gezondheid dienen het serumcreatinine- en kaliumgehalte te worden gecontroleerd.

### **Controle lipiden**

- Na start van de behandeling met statines wordt driemaandelijks het LDL gecontroleerd en de medicatie geëvalueerd totdat de streefwaarde is bereikt.
- Na het bereiken van de streefwaarde wordt het beleid jaarlijks geëvalueerd. Controle van de lipiden is dan alleen nodig bij LDL-verhogende aandoeningen, met name hypothyreoïdie en familiale hypercholesterolemie, bij ontwikkeling van DM, belangrijke veranderingen van leefstijl en bij postmenopauzale vrouwen die zwangerschapscomplicaties zoals DM, hypertensie en pre-eclampsie hebben doorgeemaakt.

### **Controlefrequentie**

- Voor alle patiënten is na juiste instelling van de medicamenteuze behandeling reguliere controle van het risicoprofiel noodzakelijk (noot 42).
- Bij patiënten met HVZ, DM of RA is frequentere controle aangewezen dan bij patiënten zonder HVZ, DM of RA. Voor het controlebeleid bij patiënten met DM wordt verwezen naar de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.
- Voor patiënten zonder HVZ, DM of RA gelden de volgende aanbevelingen:
  - na instelling van de behandeling is jaarlijkse evaluatie van de therapie gewenst, waarbij tevens wordt nagegaan of er veranderingen hebben plaatsgevonden in het risicoprofiel (bijvoorbeeld roken, HVZ in de familie, SBD, BMI).
  - bij nierfunctiestoornissen, gebruik van diuretica, ACE-remmers of ARB's worden ook het serumkalium- en serumcreatininegehalte jaarlijks gecontroleerd.
  - pogingen om na een goede instelling de medicatie te staken of de dosering te verlagen worden niet aangeraden (noot 43), tenzij de indruk bestaat dat de bloeddruk tijdelijk verhoogd was door lichamelijke of geestelijke stressoren.
  - aangezien patiënten met een verhoogd risico op HVZ eveneens een verhoogd risico hebben op DM, wordt aanbevolen eens per 3 tot 5 jaar het nuchtere glucose te bepalen.

## Verwijzen

- Bij een sterk belaste familieanamnese met plotse hartdood op jonge leeftijd kan verwijzing naar cardioloog of klinisch geneticus zinvol zijn.
- Bij verdenking op familiale hypercholesterolemie kan verwijzing naar een internist zinvol zijn (zie ook NHG-Standpunt *Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie*, bijlage 1).
- Indien er een reële verdenking is op een hypertensieve crisis, dient de patiënt direct te worden verwezen naar een ziekenhuis.
- Verwijs naar een internist bij (vermoeden op) secundaire hypertensie (zie 3.1.2 en noot 15).
- Overweeg verwijzing naar een internist indien er een hoog risico op HVZ blijft bestaan en er gedurende > 6 maanden persisterende TRH bestaat bij:
  - patiënten jonger dan 65 jaar;
  - patiënten van 65 jaar en ouder met een SBD > 160 mmHg.
- Voor verwijzing bij (nieuwe) HVZ gelden de vigerende richtlijnen (bijlage 1).



# Kennisdocument

## **Noot 1. Cijfers over HVZ in Nederland**

In Nederland worden epidemiologische data over HVZ verzameld door onder meer het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) en de Nederlandse Hartstichting.

HVZ behoren nog steeds tot de ziektebeelden die de hoogste ziektelast in Nederland veroorzaken [Van der Lucht 2010]. Naar ruwe schatting zijn er circa 1 miljoen personen met HVZ in Nederland (Vaartjes 2007). Het aantal ziekenhuisopnamen voor HVZ in 2008 bedroeg circa 350.000 en blijft – na een daling in het midden van de jaren negentig – stijgen in Nederland (Vaartjes 2010). De sterfte aan HVZ in Nederland daalt al sinds 1972 spectaculair. In de periode 1980-2008 betrof de daling 58% bij mannen en 48% bij vrouwen indien gecorrigeerd werd voor de leeftijdsopbouw van de bevolking. Ook in de meest recente jaren blijft de sterfte aan HVZ dalen (Vaartjes 2010). Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw lijkt Nederland qua sterfte aan HVZ op de sterfte in Mediterrane landen (Muller-Nordhorn 2008). In 2008 overleden 40.868 personen aan de gevolgen van HVZ. Het aandeel van HVZ in de totale sterfte was 31% bij vrouwen en 29% bij mannen. HVZ zijn hiermee doodsoorzaak nummer één in Nederland bij vrouwen; bij mannen zijn dit de kwaadaardige nieuwvormingen. Preventie van HVZ bij vrouwen krijgt dan ook toenemend aandacht (Shaw 2009; Mancina 2009).

Van de patiënten die in 2009 aan een hartvaatziekte overleden, overleed 28% aan een ischemische hartziekte (van wie 68% aan een acuut hartinfarct), 23% aan een cerebrovasculaire aandoening en 15% aan hartfalen. In 2009 vonden 345.830 ziekenhuisopnamen plaats wegens HVZ (exclusief dagopname) (Vaartjes 2010).

HVZ zorgen voor veel verlies aan kwaliteit van leven (De Haes 1997). Niet alleen door pijn en invaliditeit, maar ook door psychische gezondheidsproblemen in de vorm van depressies en angsten (De Haes 1997; Visser 1996). HVZ zorgen voor 22% verlies van het aantal geschatte gezonde jaren door invaliditeit en vroegtijdige sterfte (World Health Organization Europe 2002).

Etniciteit beïnvloedt het risico op HVZ. Surinaamse patiënten en Turkse mannen hebben een hoger risico om te overlijden aan HVZ, vooral door sterfte aan CVA. Marokkaanse mannen sterven juist minder vaak aan een ischemische hartziekte. Turkse en Marokkaanse vrouwen verschillen niet significant van Nederlandse vrouwen (zie noot 12) (Van Valkengoed 2007).

Leeftijd is de sterkste voorspeller van het risico op HVZ (De Hollander 2006).

Belangrijke risicofactoren (naast leeftijd en geslacht) zijn roken, verhoogd cholesterol, hypertensie, overgewicht, DM en RA. In 2008 rookte ruim een kwart van alle Nederlanders van 15 jaar en ouder. Mannen (30%) roken meer dan vrouwen (24%). Het percentage rokers is vooral hoog onder mannen van 25 tot 35 jaar en is het laagst bij 65-plussers. Gemiddeld rookt men 15 sigaretten per dag (STIVORO 2010).

Naar schatting heeft ongeveer een kwart van de Nederlanders van 35 tot 70 jaar een ongunstig TC (cholesterol  $\geq 6,5$  mmol/l en/of cholesterolverlagende medicatie). Een ongunstig TC komt vaker voor op oudere leeftijd, en juist minder vaak bij allochtonen. Bij vrouwen stijgt na de menopauze het totaal- en LDL-cholesterol (Prescott 1998).

In de periode 2003-2007 had circa 45% van de Nederlanders in de leeftijdsklasse 35-70 jaar een verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk  $> 140$  mmHg en/of diastolische bloeddruk  $> 90$  mmHg en/of bloeddrukverlagende medicatie). Mannen hebben vaker een verhoogde bloeddruk dan vrouwen (Verschuren 2008). Overgangsklachten blijken echter vaak gepaard te gaan met hypertensie (Maas 2009). Hypertensie komt 1,5 tot 3 keer vaker voor bij Surinamers dan bij Nederlanders.

In 2007 werden 71.000 nieuwe patiënten met DM gediagnosticeerd (iets meer dan 0,4% van de Nederlandse bevolking). De prevalentie van diabetes (type 1 en 2 bij elkaar) bedroeg in 2007 ongeveer 4% (met een piek bij mannen tussen 65 en 74 jaar en bij vrouwen ouder dan 75 jaar) (Baan 2009). De prevalentie van diabetes is onder allochtonen van Surinaamse, Marokkaanse en Turkse afkomst 2 tot 4 keer hoger in vergelijking met autochtone Nederlanders (Uitenbroek 2004; Bindraban 2007).

In 2007 had circa 45% van de Nederlandse bevolking van 20 jaar en ouder overgewicht. Overgewicht kwam frequenter voor bij mannen (circa 51%) dan bij vrouwen (40%) (Van Bakel 2010).

## **Noot 2. Pathofysiologie van HVZ**

De HVZ die in deze richtlijn worden besproken, zijn het gevolg van atherosclerose. Atherosclerose wordt gekenmerkt door veranderingen in de wand van de bloedvaten door lokale ophoping (atherosclerotische plaques) van onder meer lipiden en polysacchariden. In feite is dit een 'normaal' verouderingsproces, dat echter bij sommigen versneld verloopt. Het proces is niet lineair, maar verloopt in afwisselende stabiele en instabiele fasen (Bertrand 2002).

De verschillende risicofactoren voor HVZ beïnvloeden bovenstaande processen en vergroten daarmee het risico op HVZ. Bij de preventie en behandeling van HVZ wordt getracht de risicofactoren in gunstige zin te beïnvloeden door middel van algemene gezondheidbevorderende maatregelen en verschillende medicamenten die de bloeddruk verlagen (antihypertensiva), de ophoping van lipiden tegengaan (statines) en lokale trombose tegengaan (antistolling).

### **Noot 3. Indicatie voor risicoschatting bij patiënten zonder HVZ, DM of RA**

Risicoverlagende interventies, zoals medicamenteuze behandeling, hebben het meeste effect bij patiënten met een hoog risico op HVZ (Smith 1993). Daarom is ervoor gekozen de grens voor risicoschatting te leggen bij waarden die boven het landelijk gemiddelde liggen; SBD > 140 mmHg, TC > 6,5 mmol/l en/of rokers  $\geq$  50 jaar. Patiënten met risicofactoren hoger dan deze grenswaarden zullen gemiddeld een hoger risico op HVZ hebben dan de rest van de bevolking en mogelijk in aanmerking komen voor preventieve behandeling.

Bij de bepaling van de gemiddelde bloeddruk- en cholesterolwaarden voor de Nederlandse bevolking werd gebruik gemaakt van resultaten uit het Regenboogproject (Vliet 2001). Hieruit bleek dat in Nederland de gemiddelde SBD voor 12- tot 79-jarige mannen 133 mmHg bedroeg en voor 12- tot 79-jarige vrouwen 126 mmHg. Het gemiddelde TC in deze leeftijdscategorie was 5,1 mmol/l voor mannen en 5,2 mmol/l voor vrouwen.

De leeftijd van 50 jaar waarop bij rokers risicoprofilering dient te worden aangeboden, werd gekozen omdat bij deze rokers het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ bij matig verhoogde bloeddruk of cholesterol de grens van 20% zou kunnen overschrijden (zie tabel 3, pagina 29). Het zou nauwkeuriger zijn om een onderscheid te maken naar geslacht (mannen  $\geq$  50 jaar, vrouwen  $\geq$  55 jaar), maar voor de eenvoud is gekozen om één leeftijdsgrens te hanteren.

Een verminderd vermogen om afvalstoffen via de nieren te klaren wordt frequent veroorzaakt door DM en atherosclerose (zie de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade, bijlage 1). Daarom is chronische nierschade (leeftijd < 65 jaar: eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; leeftijd  $\geq$  65 jaar: eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en/of (micro) albuminurie) een indicatie voor risicoschatting als er nog geen HVZ of DM is geconstateerd.

Na de menopauze wordt het risicoprofiel sterk ongunstiger door onder andere extra stijging van het TC en LDL-cholesterol. Hierdoor kan risicoprofilering zinvol zijn bij (post)menopauzale vrouwen, met name als zij vroeg in de overgang zijn gekomen (< 40 jaar en/of als zij zwangerschapscomplicaties hebben doorgemaakt, zoals DM, hypertensie en pre-eclampsie (Bellamy 2009; Prescott 1998).

### **Noot 4. Belaste familieanamnese voor HVZ**

Een belaste familieanamnese is geassocieerd met een toename van het risico op HVZ. Het risico wordt groter met het aantal belaste familieleden en naarmate de HVZ bij het familielid op jongere leeftijd is opgetreden (RR = 1,4-2,1) (Jousilahti 1997; Sesso 2001). Er bestaat echter geen algemeen geaccepteerde definitie van een belaste familieanamnese. De meeste definities gaan uit van twee criteria: familieleden hebben een hartvaatziekte gekregen beneden een bepaalde leeftijd en de aangedane patiënten zijn familie in een bepaalde graad. De exacte leeftijdsgrens voor een familiair risico

op premature HVZ is niet bekend. In deze richtlijn wordt een familieanamnese gedefinieerd als belast indien een vader, moeder, broer of zus voor het 65e levensjaar een hartvaatziekte kreeg. In de cohorten (MORGEN en ERGO) die gebruikt zijn voor het vaststellen van de risicotabel is de actuele leeftijd bijgehouden waarop familieleden hun eerste HVZ kregen, en bleek de leeftijdsgrens < 65 jaar al een milde verhoging te geven van het risico op HVZ voor eerstegraadsfamilieleden (persoonlijke mededeling werkgroeplid I. van Dis).

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is de meest voorkomende erfelijke ziekte die sterk gerelateerd is aan het ontwikkelen van HVZ. De aandoening komt voor bij 40.000 Nederlanders (prevalentie 1:400). In een gemiddelde huisartsenpraktijk ( $\pm$  2500 patiënten) zullen er dus circa zes patiënten met FH voorkomen. Eind 2008 was minder dan de helft van de FH-patiënten gediagnosticeerd. Onbehandeld krijgt 80% van de mannen en 45% van de vrouwen met onbehandelde FH een hartinfarct voor het 60e levensjaar. FH wordt gekenmerkt door een opvallend hoge LDL-concentratie. Tijdige behandeling leidt tot gezondheidswinst. Zie voor de diagnostiek van FH ook paragraaf 3.1.2. De diagnostiek en behandeling van FH kan door de huisarts of de internist worden verricht (zie NHG-Standpunt *Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie*, bijlage 1).

Plotse hartdood kan ook een familiale bron hebben. In Nederland sterven er per jaar gemiddeld 16.000 mensen als gevolg van een acute en onverwachte hartstilstand (Zipes 1998). Een acute en onverwachte hartstilstand komt per jaar voor bij 1 op de 1000 mensen tussen de 18 en 75 jaar. Bij patiënten  $\leq$  40 jaar is in 60 tot 75% van de gevallen de oorzaak van plotse hartdood een erfelijke autosomaal dominante hartaandoening (bijvoorbeeld hypertrofische cardiomyopathie, brugada-syndroom of lang QT-syndroom) en in 30% tot 50% van de gevallen een acuut hartinfarct (vaak op basis van een erfelijke hyperlipidemie zoals FH) (Dekker 2006; Friedlander 1998; Gheeraert 2000; Jouven 1999; Van Langen 2004; Zipes 1998). Bij autosomaal dominante aandoeningen hebben eerstegraadsfamilieleden van patiënten 50% kans op de aanleg voor deze ziekten ([www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)). Indien er wordt gedacht aan een erfelijke hartziekte, wordt verwijzing naar cardioloog of klinisch geneticus voor onderzoek van verwanten aangeraden.

Registreren van het al dan niet familiair voorkomen van DM, hypertensie, hypercholesterolemie, obesitas en roken wordt niet geadviseerd, tenzij in geval van familiale hyperlipidemie. Aangezien de aan- of afwezigheid van deze risicofactoren ook bij de individuele patiënt kunnen worden geconstateerd en al worden gebruikt in de risicoschatting, heeft de familieanamnese naar deze risicofactoren geen meerwaarde. Bij de voorlichting aan de individuele patiënt over het risico op HVZ en het advies over een gezonde leefstijl, kan het bespreken van risicofactoren die in de familie veel voorkomen echter behulpzaam zijn.

### **Noot 5. Hoog risico op HVZ bij patiënten met HVZ**

Patiënten met HVZ hebben een aanzienlijk grotere kans op een nieuw (cardio)vasculair incident dan patiënten zonder HVZ. Zo hebben patiënten die een TIA of een hereninfarct met beperkte restverschijnselen hebben doorgemaakt, een kans van 12% op een nieuw CVA, hartinfarct of overlijden ten gevolge van een hartvaatziekte in het eerstvolgende jaar (Wijnhoud 2010).

Uit Nederlands onderzoek naar de prognose van patiënten met een acuut hartinfarct die een percutane coronaire interventie (pci; 'dotterprocedure') ondergingen tussen 2000 en 2007 (n = 2610) bleek na 5 jaar 13% overleden te zijn (Verouden 2010). De 5-jaarsmortaliteit was in de periode 1980 tot 2000 nog fors hoger, namelijk 32% (mannen) en 45% (vrouwen) (Koek 2004). Ook bij personen met stabiele angina pectoris is het risico op sterfte hoog: na 6 jaar was 12% van de ruim 4000 patiënten die een PCI hadden ondergaan overleden (Hirsch 2009).

### **Noot 6. Verhoogd risico op HVZ bij patiënten met DM**

Studies naar cardiovasculair risico bij DM hebben verschillende uitkomsten. Het risico van patiënten met DM op HVZ is in sommige studies gelijk aan dat van patiënten met een doorgemaakt hartinfarct (Haffner 1998; Schramm 2008), maar ligt in andere studies aanmerkelijk lager (Booth 2006; Evans 2002; Hu 2001; Lee 2004). Diabetespatiënten vormen ten aanzien van hun HVZ-risico een heterogene groep. De klassieke risicofactoren zijn belangrijke determinanten van deze heterogeniteit (leeftijd, lipidenprofiel, bloeddruk, roken en glykemische controle). Het risico op het ontwikkelen van HVZ bij patiënten met DM1 wordt op dezelfde wijze door deze risicofactoren beïnvloed als bij patiënten met DM2 (Booth 2006; Lee 2004; Schramm 2008; Vaccaro 2004).

Er zijn diverse risicoscores beschikbaar aan de hand waarvan het HVZ-risico bij DM kan worden geschat. Een analyse door het Britse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) suggereert dat de UKPDS-engine (Stevens 2001) de meeste bruikbare risicoscore is (NICE 2008). De UKPDS-score heeft echter ook nadelen (relatief kleine bronpopulatie, geen validatieonderzoek in Nederland, geen actualisatie van de risicoscore sinds de introductie ervan). De in deze richtlijn gebruikte risicotabel (tabel 3) is wel gevalideerd voor Nederland en wordt met een grote bronpopulatie steeds bijgehouden. Om deze redenen, alsmede vanuit het oogpunt van eenduidigheid van de richtlijn wordt er de voorkeur aan gegeven om ook voor patiënten met DM de risicotabel te hanteren.

Aangezien de risicotabel niet specifiek is ontwikkeld voor mensen met DM (al was deze patiëntengroep wel vertegenwoordigd), dient voor gebruik bij deze patiënten (zowel patiënten met DM1 als patiënten met DM2) een correctiefactor te worden toegepast. In een van de meest omvangrijke (n = 379.000) cohortstudies naar cardiovasculaire ziekte-incidentie bij patiënten met DM werd geconcludeerd dat bij patiënten



met DM sprake is van een toename in ‘vasculaire leeftijd’ van 15 jaar. Deze periode van 15 jaar geldt zowel voor vrouwen als voor mannen (Booth 2006). Een Finse (Lindstrom 2006) en een Amerikaanse (Knowler 2002) preventiestudie ondersteunen deze benadering.

Door de eenvoud van deze benadering wordt correcte toepassing van de preventieve maatregelen bevorderd, waardoor onderbehandeling van patiënten met DM zo veel mogelijk kan worden vermeden. De UKPDS-risicoscore is een acceptabel alternatief voor de risicotabel in deze richtlijn ingeval men gewend is aan het gebruik van de UKPDS-risicoscore of men om andere redenen de voorkeur geeft aan deze risicoscore.

### **Noot 7. Verhoogd risico op HVZ bij patiënten met RA**

Chronische inflammatoire reumatische aandoeningen, zoals reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoetica) en artritis psoriatica, zijn aanwezig bij ongeveer 4% van de Nederlandse bevolking (Chorus 2007). Jicht valt hier niet onder door het intermitterende karakter van de aandoening en de sterke variatie in tijd en per individu. HVZ komen bij deze groep patiënten vaker voor dan in de algemene bevolking: zowel sterfte als ziekte ten gevolge van HVZ is ongeveer verdubbeld (vergelijkbaar met DM2) (Del Rincon 2001; Gladman 2009; Han 2006; Peters 2004; Peters 2010a; Peters 2010b; Symmons 2004; Van Halm 2009; Aviña-Zubieta 2008).

Het verhoogde cardiovasculaire risico bij patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen wordt in gelijke mate verklaard door zowel de traditionele risicofactoren als reumaspecifieke factoren (Gonzalez 2008; Solomon 2009). Chronische ontsteking van de vaatwand speelt een rol bij atherosclerose. Op cellulair niveau zijn er opvallend veel overeenkomsten met RA (Gerli 2004; Hansson 2005; Scott 2006), waarbij er verondersteld wordt dat de chronische inflammatie bij reumatoïde artritis leidt tot een (versterkte) ontsteking van de vaatwand. Overigens komen dyslipidemie, hypertensie en roken vaker voor bij patiënten met deze chronische inflammatoire reumatische aandoeningen dan bij de algemene bevolking (Peters 2004).

Interventiestudies met statines en/of antihypertensiva naar het effect ervan op cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met chronische inflammatoire reumatische aandoeningen zijn (nog) niet gepubliceerd. Het is echter zeer onwaarschijnlijk dat statines en/of antihypertensiva minder effectief zouden zijn bij deze groep patiënten dan bij andere populaties. Toediening van een statine bij patiënten met RA gaf een vergelijkbare reductie van het TC- en LDL-cholesterol als bij patiënten zonder RA (Baigent 2005). Ook werd in deze studie enige vermindering van ziekteactiviteit gemeten in de groep die behandeld werd met de statine.

Antireumatische therapie met methotrexaat of TNF-blokkers laat het cardiovasculaire risico eveneens dalen (Carmona 2007; Choi 2002; Dixon 2007; Jacobsson 2005; Naranjo 2008; Symmons 1998; Van Halm 2006).

Formele studies die het bovenstaande onderzocht hebben bij patiënten met artritis psoriatica of de ziekte van Bechterew zijn niet beschikbaar, maar er wordt aangenomen dat de uitkomst in essentie niet zal verschillen van de uitkomst bij RA, omdat ook bij deze ziekten inflammatie een belangrijke oorzaak is van het verhoogde cardiovasculair risico (Peters 2010a).

Cardiovasculair risicomanagement bij RA dient zowel gericht te zijn op de ‘traditionele’ risicofactoren als op effectieve onderdrukking van het ontstekingsproces. Toepassing van de risicotabel zal een belangrijke onderschatting van het cardiovasculaire risico geven. De EULAR (European League Against Rheumatism) stelt dat bij schatting van het 10-jaarsrisico op HVZ bij RA-patiënten de werkelijkheid beter wordt benaderd als de percentages uit de risicotabel met een factor 1,5 worden vermenigvuldigd. Hierbij wordt rekening gehouden met de duur van de ziekte, seropositiviteit en extra-articulaire manifestaties. Omdat het risico bij RA sterk vergelijkbaar is met dat bij DM (Del Rincon 2001; Gladman 2009; Han 2006; Peters 2004; Peters 2010a; Symmons 2004; Van Halm 2009; Aviña-Zubieta 2008) is er in deze richtlijn voor gekozen om patiënten met RA en patiënten met DM identiek te benaderen, namelijk door het risico te schatten door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen. Deze benadering onderstreept de noodzaak om bij RA zowel de ziekteactiviteit als de overige cardiovasculaire risicofactoren te behandelen. Er bestaan geen onderzoeken naar de ‘vasculaire leeftijd’ van RA-patiënten. Hierdoor is er over deze benadering enige discussie. De EULAR-auteurs onderschrijven echter deze 15-jaarsbenadering (persoonlijke mededeling werkgroep lid dr. M.T. Nurmohamed). Hooguit worden er enkele patiënten te vroeg behandeld. De effectiviteit van CVRM bij RA is in essentie gelijk aan die bij andere patiënten, aangezien CVRM effectief is gebleken bij brede categorieën patiënten, waaronder RA-patiënten. Een studie die de preventieve werking van een statine heeft aangetoond bij RA-patiënten onderstreept het nut van adequate preventieve maatregelen (Peters 2010a).

#### **Noot 8. Alleen systolische bloeddruk voor schatten van risico op HVZ**

Als ingangsriscifactor voor het opstellen van het risicoprofiel geldt een SBD > 140 mmHg. Voor het schatten van de hoogte van het risico op HVZ wordt eveneens alleen de SBD gebruikt. Ten eerste voorspelt de SBD het risico op HVZ beter dan de DBD (Kannel 1971; Neaton 1992; Stamler 1993), ook bij patiënten van middelbare leeftijd (Benetos 2002). Ten tweede gaat een verhoogde DBD vrijwel altijd samen met een verhoogde SBD (Lloyd-Jones 1999). Een geïsoleerde verhoogde DBD (verhoogde DBD bij normale SBD) komt zelden voor, terwijl een geïsoleerde verhoogde SBD (verhoogde SBD bij normale DBD) wel regelmatig voorkomt, vooral bij ouderen (Koek 2004).

### **Noot 9. Body-mass index (eventueel aangevuld met middelomtrek) als risicofactor van HVZ**

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt de BMI aan voor classificatie van overgewicht (BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) en obesitas (BMI ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup>) (WHO 2011). Aan de hand van de BMI kan worden vastgesteld of overgewicht een additionele risicofactor is voor HVZ. Bij een BMI die rond de grens van obesitas schommelt, is de middelomtrek als aanvullende maat te gebruiken. Het risico op HVZ is toegenomen bij een middelomtrek > 80 cm bij vrouwen en > 94 cm bij mannen.

Bij personen ouder dan 55 jaar lijkt de middelomtrek een wat betere voorspeller van het sterfterisico (Visscher 2001), maar deze meerwaarde is gering en wordt grotendeels verklaard door samenhang van middelomtrek met andere, al verdisconteerde risicofactoren. Bij een middelomtrek > 88 cm bij vrouwen en > 102 cm bij mannen is het risico op morbiditeit duidelijk verhoogd (Lean 1995). In een review van de literatuur en in Nederlands onderzoek is aangetoond dat de BMI en de middelomtrek het risico op ziekte of sterfte door HVZ even goed voorspellen (Huxley 2010; Van Dis 2009). Er bestaat een grote samenhang tussen deze maten. De toegevoegde waarde van meting van de middelomtrek is afhankelijk van een correcte meettechniek. Of de middelomtrek ook bij personen jonger dan 50 jaar toegevoegde voorspellende waarde zou kunnen hebben, dient nader onderzocht te worden (Van Dis 2009; Yusuf 2004).

### **Noot 10. Diagnostische bepalingen voor schatten van risico op HVZ**

Een verhoogd TC, vooral een verhoogde LDL-concentratie, is een belangrijke risicofactor voor het optreden van HVZ. Daarnaast werd in meerdere prospectieve epidemiologische onderzoeken een sterk omgekeerd verband gevonden tussen de HDL-concentratie en het risico op HVZ (Assmann 1992; Castelli 1986; Gordon 1986; Jacobs, Jr. 1990; Vaccaro 2004). Vooral indien een verlaagde HDL-concentratie gepaard gaat met een verhoogde LDL- of triglyceridenconcentratie in het bloed, is het risico op HVZ sterk verhoogd (Assmann 1992; Manninen 1992). Daarom wordt voor het opstellen van het risicoprofiel het lipidspectrum bepaald, dat wil zeggen TC-, LDL-, HDL- en triglyceridenconcentratie. Enkele laboratoria bepalen de LDL-concentratie tegenwoordig rechtstreeks, waardoor nuchtere bepaling niet altijd meer noodzakelijk is.

De risicotabel maakt gebruik van de TC/HDL-ratio. Deze ratio is sensitiever dan alleen het TC voor het ontwikkelen van HVZ (58% versus 47% voor het TC) (Grover 1995), terwijl de specificiteit gelijk blijft. Ook in een eerder onderzoek is aangetoond dat de TC/HDL-ratio een betere voorspeller voor coronaire hartziekten is dan het TC (Grover 1994). Het effect van de medicamenteuze therapie wordt daarentegen beoordeeld aan de hand van de LDL-concentratie, omdat deze concentratie in het beschikbare klinisch onderzoek ook de uitkomstmaat was (noot 35). Additio-

nele preventie van HVZ door uitbreiding van het laboratoriumonderzoek met andere risicofactoren (onder andere non-HDL, triglyceriden 1,7-5 mmol/l, VLDL, IDL, lipoproteïne a, apolipoproteïnen, high sensitivity CRP, homocysteïne, trombogene factoren) is tot dusver onvoldoende aangetoond om deel uit te maken van het risicoprofiel. Ook wordt voor het risicoprofiel routinematig meten van vaateigenschappen (onder andere enkel-armindex, centrale bloeddruk, arteriële stijfheid, intima-mediadikte) en het gebruik van beeldvormende technieken (onder andere electrocardiografie, echocardiografie, coronaire kalkscore) niet geadviseerd (Graham 2007). Als additionele risico-informatie al beschikbaar is, kan deze informatie alleen worden gebruikt als een argument om al dan niet met medicamenteuze behandeling te starten bij de categorie patiënten met een 10-jaarsrisico op HVZ van 10% tot 20% (zie paragraaf 3.2).

### **Noot 11. Schatten van de nierfunctie op basis van serumcreatinine (en (micro)albumine)**

De meeste laboratoria in Nederland zijn inmiddels overgegaan op het schatten van de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) op basis van serumcreatinine, leeftijd, geslacht en etniciteit (de zogenoemde 4-variabelen-MDRD-formule) (Levey 2006). De formule van Cockcroft en Gault is vrijwel geheel in onbruik geraakt. Bij een toegenomen spiermassa geeft de MDRD-formule een onderschatting van de eGFR. Verder kan de nierfunctie worden onderschat bij gebruik van bepaalde medicamenten (zoals cimetidine, trimethoprim en cotrimoxazol) en zware spierarbeid of bovengemiddelde vleesconsumptie voorafgaand aan de creatininebepaling. Bij personen met een laag lichaamsgewicht (40 tot 60 kg) of spieratrofie geeft de MDRD-formule een overschatting van de eGFR. De MDRD-formule is bij klaringen > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> minder betrouwbaar en wordt daarom vermeld als > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Op 40-jarige leeftijd is de eGFR gemiddeld 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Vanaf deze leeftijd neemt de nierfunctie geleidelijk af met ongeveer 0,4 ml/min per jaar. Dit betekent dat een eGFR < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor de leeftijd abnormaal kan zijn met langetermijnconsequenties. Tevens kan een eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij een oudere voor de leeftijd normaal zijn. Dat neemt niet weg dat ook een fysiologisch verminderde nierfunctie consequenties heeft, bijvoorbeeld bij de dosering van via de nieren geklaarde medicatie. Chronische nierschade is gedefinieerd als een eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij personen < 65 jaar, of < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij personen ≥ 65 jaar en/of persistente (micro)albuminurie ≥ 3 maanden en/of persistente en specifieke sedimentafwijkingen. Van microalbuminurie wordt gesproken bij 20 tot 200 mg/l albumine in een willekeurige portie urine. Macroalbuminurie is gedefinieerd als > 200 mg/l in een willekeurige portie urine.

Een verlaagde eGFR en (micro)albuminurie wijzen op nefrogene hypertensie, terwijl hypokaliëmie kan wijzen mineralocorticoïde hypertensie.

Deze noot is grotendeels gebaseerd op de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade (bijlage 1).

### **Noot 12. Etniciteit**

De prevalentie van risicofactoren voor HVZ verschilt tussen etnische groepen (Agyemang 2005; Agyemang 2006a; Agyemang 2006b; Agyemang 2007; Uitenbroek 2004).

Bij Surinamers komt hypertensie twee tot drie keer zo vaak voor als bij Nederlanders en begint de hypertensie op jongere leeftijd. Bij zowel Turken als Marokkanen is de prevalentie van hypertensie lager dan in de Nederlandse bevolking. Marokkaanse vrouwen blijken minder vaak op de hoogte van hun hypertensie en worden minder vaak behandeld dan Nederlandse vrouwen. Er zijn weinig verschillen in behandelingsucces. Alleen voor Creoolse Surinamers zijn er aanwijzingen dat hun bloeddruk vaker niet adequaat gereguleerd is. Enerzijds heeft dit te maken met het feit dat de uitgangswaarde hoger is, anderzijds zijn er aanwijzingen dat Creolen minder goed reageren op antihypertensiva.

Hypercholesterolemie komt onder Turken (13%), Marokkanen (10%) en Surinamers minder voor dan bij autochtone Nederlanders (29%). Hypertriglyceridemie komt vaker voor onder Hindoestanen dan onder Nederlanders. Ook een verlaagd HDL-cholesterol wordt vaker gevonden bij Hindoestanen. Er zijn geen Nederlandse gegevens beschikbaar over het effect van cholesterolverlagende middelen en therapietrouw bij etnische groepen in Nederland.

Het risico op coronaire hartziekten is twee keer zo hoog bij Zuid-Aziaten als bij personen met een blanke huidskleur. Dit lijkt vooral een gevolg van dyslipidemie met een verhoogde waarde van de triglyceriden en een verlaagd HDL-cholesterol. Er zijn daarnaast aanwijzingen dat de opname van statines door de darm bij Zuid-Aziaten lager is dan bij andere bevolkingsgroepen.

Premature HVZ (leeftijd 35 tot 60 jaar) komen onder Hindoestaanse (15%) en Creoolse (8%) Surinamers vaker voor dan bij Nederlanders in die leeftijdsgroep (5%). Na correctie voor leeftijd, burgerlijke staat, urbanisatiegraad en sociaal-economische status hebben Surinamers een hoger relatief risico op sterfte door HVZ dan Nederlanders (1,1; 95%-BI: 1,0-1,2). Bij Turkse mannen komen HVZ vaker voor dan bij Nederlandse mannen; bij Marokkaanse mannen is dat juist minder vaak. Bovendien ligt bij Turkse mannen het sterftecijfer door HVZ significant hoger dan bij Nederlandse mannen. Ten aanzien van de Turkse en Marokkaanse vrouwen zijn er geen significante verschillen met de Nederlandse vrouwen.

Diverse studies en ervaring uit de praktijk suggereren dat preventieve maatregelen voor HVZ minder effectief zijn bij Surinamers. Er zijn nog meer bevolkingsgroepen waarbij de etnische afkomst een rol speelt bij het risico op HVZ.

Zo komt hypertensie bij mensen van negroïde afkomst op jongere leeftijd voor dan bij mensen van niet-negroïde afkomst (Bibbins-Domingo 2010) en is deze groep minder gevoelig voor monotherapie met bètablokkers en renine-afhankelijke middelen (Brewster 2004).

Deze opsomming heeft uitdrukkelijk niet de pretentie compleet te zijn. Mogelijk kan in de toekomst nauwkeuriger het etnische risico op HVZ worden geschat.

Op grond van de sterk wisselende prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren en HVZ bij de verschillende bevolkingsgroepen, en het feit dat vele individuele patiënten een gemengde etnische achtergrond hebben, blijft etniciteit een moeilijke risicofactor om mee te wegen in de risicoschatting. Men behoort alert te zijn op premature HVZ, vooral bij Hindoestanen. Hierbij kan vooral het correct uitvragen van de familieanamnese bij allochtone bevolkingsgroepen veel nuttige informatie opleveren.

### **Noot 13. Stress**

Uit diverse studies blijkt dat stress een aanzienlijke invloed heeft op de incidentie van HVZ (Kivimaki 2006b; Yusuf 2004). Er zijn vele definities van stress, maar gemeenschappelijk hierin is het gevoel van controleverlies over het eigen leven, zoals bij gezinsproblemen, financiële problemen en life-events, als ook problemen op het werk.

Bij de permanente aanwezigheid van stress is de incidentie van HVZ meer dan verdubbeld. Stress vormt hierbij, met roken en hyperlipidemie, een van de belangrijkste risicofactoren voor HVZ (Yusuf 2004). Bij stress wordt er vaker clustering van risicofactoren gevonden met ongezond gedrag en minder therapietrouw; daarnaast vragen patiënten die stress ervaren minder snel hulp.

Depressie verslechtert de overleving na een hartinfarct (Blumenthal 2008; NVAB 2006; Rozanski 2005). Depressieve patiënten hebben twee keer zoveel kans op een hartstilstand (Empana 2006), waarbij de mate van stress (duur en intensiteit) gekoppeld is aan het risico op overlijden aan een hartvaatziekte (Rugulies 2002).

Werkgerelateerde stressfactoren verhogen het risico op HVZ:

- hoge werkdruk en weinig stuurmogelijkheden (het hebben van deadlines valt hier ook onder) (Kivimaki 2002); arbeiders (Chen 2007) hebben een hoger risico op HVZ dan zelfstandige ondernemers en managers (Brechon 2005);
- wanverhouding tussen inzet op het werk en beloning of waardering voor het werk (Vrijkotte 2001);
- gebrek aan sociale ondersteuning op het werk door leidinggevende en collega's (De Bacquer 2005);
- onrechtvaardigheid op het werk.

Deze stressoren versterken elkaar. Blootstelling aan werkstress in combinatie met relationele stress verhoogt het cardiovasculaire risico meer dan de som van de twee afzonderlijke factoren (Orth-Gomer 2005). Bij vrouwen kan een dubbele belasting door werk en familieproblemen een rol spelen (Brezinka 1996; NVAB 2006; Orth-Gomer 2005).

Het effect van werkstress wordt vaak pas zichtbaar op de lange termijn, waardoor een eenmalige meting een onderschatting van het risico geeft (Chandola 2008; Nielsen 2008). Bij constante aanwezigheid van werkstress stijgt het risico op HVZ met 30% (Kivimaki 2006a). Een negatieve beleving is hierbij belangrijker dan de objectiveerbare stress (Netterstrom 2006).

Bijna 15% van de beroepsbevolking in Nederland werkt in ploegdienst. Bij werken in ploegdienst zou het circadiane ritme van bloeddruk en hartfrequentie worden verstoord, waardoor wordt verondersteld dat werken in ploegdienst een risicofactor is voor HVZ. Daarnaast is werken in ploegdienst gecorreleerd aan een ongezondere leefstijl en wordt het werk als stressvol ervaren door de hogere eisen die worden gesteld aan de werknemer en verminderde eigen controlemechanismen. Bij mensen die werken in ploegdienst komen meer HVZ voor dan bij mensen die regelmatige werktijden hebben. Het risico neemt toe naarmate men langer in ploegdienst werkt, hoewel dit effect na 20 jaar weer verdwijnt door het 'healthy survivor' effect (Costa 2003; Davidson 2010; Fujino 2006; Karlsson 2001; Karlsson 2003; NVAB 2006; Tuchsén 2006).

Behandeling van de stress en/of afwezigheid ervan verlaagt juist het risico op (nieuwe) HVZ (Dusseldorp 1999; Rees 2004; Van Dixhoorn 2005). Dit effect blijkt alleen aanwezig bij diegenen bij wie de stress daadwerkelijk vermindert (Linden 2007).

Stress is echter geen formele wegingsfactor in de risicoanalyse. Het probleem is dat stress alleen is onderzocht in observationele studies, omdat gerandomiseerde studies rond stress niet mogelijk zijn. In geval van stress spelen veel verstorende variabelen een rol en is er sprake van omgekeerde causaliteit (het hebben van HVZ op zichzelf leidt tot stress). Lastig is ook dat stress moeilijk te objectiveren is en de intensiteit ervan sterk in de tijd kan wisselen. Omdat psychosociale interventiestudies in primaire preventie ontbreken, is het de vraag of de bevindingen zonder meer geëxtrapoleerd kunnen worden naar personen met een verhoogd risico op HVZ.

**Noot 14. Aanvullende informatie en aanbevelingen voor bepalen van de bloeddruk**  
*Bloeddrukmeters.* Drie soorten bloeddrukmeters voor het non-invasief meten van de bloeddruk worden veel gebruikt.

De kwikmanometer is de gouden standaard. Kwikmanometers mogen echter vanwege milieubezwaren sinds 2003 in Nederland niet meer worden verkocht.

De veer- of plaatmanometer, ook wel aneroïde (= geen vloeistof) meter genoemd, maakt gebruik van een systeem waarbij een drukkamer is verbonden met een hef-

boom, die een wijzer in beweging zet. De veermanometer is gevoelig voor ontregeling; vooral bij hogere bloeddrukwaarden is het risico op afwijkende waarden groter (Waugh 2002).

De oscillometrische, automatische bloeddrukmeter maakt gebruik van de meting van drukgolven. Wanneer de manchet rond de bovenarm tot boven de arteriële bloeddrukwaarde is opgeblazen, worden de arteriële drukgolven nog wél voortgeleid via het interstitiële weefsel naar de luchtkamer van de manchet. Deze drukgolven worden geregistreerd door een druksensor en verwerkt door een microprocessor die in de bloeddrukmeter zit. Bij het verlagen van de druk in de manchet wordt de veranderende amplitude van de drukgolven gemeten. De SBD en DBD worden bij de oscillometrische techniek niet feitelijk gemeten, maar via een algoritme afgeleid uit de oscillometrische registraties tijdens stapsgewijze drukverlaging in de manchet. Deze algoritmische berekening is gepatenteerd door de fabrikant en is vaak niet controleerbaar vanwege de geheimhouding van de berekening (Jilek 2005). De bloeddruk die tijdens het spreekuur wordt gemeten met een automatische bloeddrukmeter, is gemiddeld lager dan de bloeddruk die met de kwikmanometer wordt gemeten (Myers 2008; Nelson 2009). Bij een pulsus inaequalis, zoals bij atriumfibrilleren, werken de algoritmen van oscillometers vaak niet, waardoor onbetrouwbare resultaten of foutmeldingen worden verkregen.

*Ijking en kalibratie van bloeddrukmeters.* Veer/plaat(anoeroïde)manometers raken gemakkelijk ontregeld, vooral door schokken. Hierdoor is ijking jaarlijks noodzakelijk. Bij vervoer van een mobiele veermanometer (bijvoorbeeld in de dokterstas), wordt wegens het grotere schokrisico frequentere ijking aanbevolen (Beevers 2001).

Automatische (oscillometrische) bloeddrukmeters dienen een keurmerk te hebben waaruit blijkt dat ze klinisch zijn gevalideerd volgens een Europees protocol (O'Brien 2010). De kwikmanometer wordt ook daarbij nog altijd gebruikt als de gouden standaard. Informatie over de validatie van alle bloeddrukmeters en de manier waarop de keuringen worden gedaan, zijn te vinden op [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org), een website die in 2004 in het leven is geroepen door de European Society of Hypertension en wordt gesponsord door de leveranciers van de bloeddrukmeters. Ijking van automatische bloeddrukmeters is onmogelijk. Bij alle bloeddrukmeters is het van belang van tijd tot tijd de manchet en de slangen te controleren op poreusheid en lekkage, en stoffiltertjes op vervuiling.

*Spreekkamerbloeddrukmetingen.* Spreekkamermetingen zijn al meer dan 100 jaar de hoeksteen van hypertensiediagnostiek en -management. Vrijwel alle bewijs van gunstig effect van behandeling van hoge bloeddruk is hierop gebaseerd. Spreekkamermetingen hebben ook belangrijke beperkingen. Omdat de bloeddruk gedurende de dag voortdurend varieert en sterk gerelateerd is aan onder andere inspanning en stress, kan een te hoge bloeddruk worden gemeten, terwijl de bloeddruk in rust normaal is. Regelmatig worden er belangrijke verschillen gevonden tussen spreekka-



mermetingen en ambulante of thuismetingen. Meest bekend en klinisch relevant zijn enerzijds verhoogde spreekkamermetingen met normale ambulante- of thuismetingen, zogenoemde ‘wittejassenhypertensie’ (prevalentie 15 tot 20%), en anderzijds verhoogde ambulante- of thuismetingen bij normale spreekkamermetingen, zogenoemde ‘gemaskeerde hypertensie’ (prevalentie 10 tot 15%) (Bobrie 2004; Obara 2005; Ohkubo 2005; Sega 2001). Bij patiënten die al worden behandeld voor hypertensie liggen deze percentages hoger (Bobrie 2004; Oikawa 2006; Tomiyama 2006).

Uit vergelijkend onderzoek blijkt dat de bloeddruk gemeten in de spreekkamer gemiddeld 10/7 mmHg hoger is dan bij gestandaardiseerd meten. Spreekkamermetingen zijn gemiddeld ook hoger dan de gemiddelden van ambulante- en thuismetingen (paragraaf 3.1.1) (Myers 2010).

### **Gestandaardiseerde spreekkamerbloeddrukmeting**

- Laat de patiënt enkele ( $\pm 5$ ) minuten zitten in een rustige omgeving. Creëer een ontspannen situatie en zorg ervoor dat de patiënt comfortabel zit (benen niet over elkaar geslagen, geen vuist maken). Zorg ervoor dat de arm waaraan gemeten wordt, wordt ondersteund.
- Gebruik een standaard manchet met een rubberen luchtblaas van 12 tot 13 cm breed en ongeveer 35 cm lang en beschik over een grotere en een kleinere manchet/luchtblaas voor respectievelijk dikke en dunne armen (de luchtblaas dient minimaal 80% van de arm te omvatten, maar niet dubbel te zitten). De kleine manchet/luchtblaas kan ook worden gebruikt voor kinderen.
- Zorg ervoor dat de manchet zich bevindt ter hoogte van het hart, halverwege het sternum, ongeacht de positie van de patiënt. Meet ten minste 2 keer met een tussenpoos van 1 tot 2 minuten en meet vaker als er een duidelijk verschil is tussen de metingen. Neem het gemiddelde van de (laatste) 2 waarden.
- Bij auscultatoire meting zijn van de korotkoff-tonen fase I en V bepalend voor de systolische, respectievelijk de diastolische bloeddruk.
- Meet de eerste keer aan beide armen om eventuele verschillen door perifeer vaatlijden te onderkennen. Bij een verschil geldt de arm met de hoogste bloeddrukwaarde als representatief voor de systemische bloeddruk.
- Bij atriumfibrilleren is het aangewezen om ten minste 3 keer te meten en te middelen; oscillometrische apparaten geven vaak een foutmelding bij sterke irregulariteit of inaequaliteit.

**Thuisbloeddrukmetingen.** Met thuisbloeddrukmetingen kan een groot aantal bloeddrukwaarden worden verkregen, gemeten over een langere periode, op verschillende dagen en in een setting die zoveel mogelijk overeenkomt met de normale levensomstandigheden van de patiënt. Voordelen zijn dat het wittejasseneffect wordt verme-

den en dat de gemiddelde bloeddruk beter wordt benaderd. De voorspellende waarde voor het ontstaan of verergeren van orgaanschade en cardiovasculaire aandoeningen van thuisbloeddrukmetingen is hiermee beter dan die van spreekkamerbloeddrukmetingen (Fagard 2004; Fagard 2005; Ohkubo 1998; Sakuma 1997; Sega 2005; Staessen 2004). Monitoren van therapie-effecten met thuisbloeddrukmetingen resulteert in betere bloeddrukcontrole dan met spreekkamermetingen (Cappuccio 2004). Thuisbloeddrukmetingen bevorderen ook het bewustzijn en de betrokkenheid van de patiënt waardoor het 'commitment' aan leefstijladviezen en medicamenteuze therapie wordt verhoogd (Parati 2008; Zarnke 1997). Thuisbloeddrukmetingen worden geadviseerd voor zowel diagnostiek als controle tijdens behandeling. Er kleven ook nadelen aan het zelf thuis de bloeddruk meten, zoals obsessief meetgedrag en angst bij de patiënt of ongewenste therapieaanpassingen door de patiënt zelf. Het is dan ook belangrijk patiënten goed te instrueren en uit te leggen dat de waarde van de zelfgemeten bloeddruk afhankelijk is van bloeddrukverhogende factoren, zoals spreken tijdens het meten, stress of het drinken van koffie. Bovendien is het belangrijk de uitkomsten van de thuismetingen periodiek te bespreken.

### **Protocollaire thuisbloeddrukmeting**

- Gemiddeld geven thuismetingen lagere meetwaarden dan spreekkamermetingen. De grenswaarden en streefwaarden van thuisbloeddrukmetingen zijn daarom ook lager dan van spreekkamermetingen (paragraaf 3.1.1; tabel 1).
- Indicaties voor thuisbloeddrukmeting zijn:
  - sterke variatie in de spreekkamermetingen;
  - twijfel over de diagnose hypertensie of de indicatie voor medicatie;
  - eventuele wittejas- en gemaskeerde hypertensie;
  - het monitoren van het bloeddrukverlagende effect van de behandeling;
  - het verbeteren van de therapietrouw;
  - de wens van de patiënt (zelfcontrole).
- Thuisbloeddrukmetingen dienen protocollair te worden uitgevoerd:
  - gebruik een gevalideerde meter die via het 'International Protocol' van de 'Working Group for Blood Pressure Measurement van de European Society of Hypertension', een voldoende beoordeling heeft gekregen (O'Brien 2010); deze meters zijn te vinden, met instructies voor de patiënt, op [www.hartstichting.nl/risicofactoren/hoge\\_bloeddruk/bloeddrukmetingthuis](http://www.hartstichting.nl/risicofactoren/hoge_bloeddruk/bloeddrukmetingthuis).
  - polsmeters worden niet aanbevolen.
  - auscultatoire meetmethoden worden niet aanbevolen voor metingen door de patiënt zelf.
  - demonstreer de meting en instrueer de patiënt als volgt:
    - meet in rustige omstandigheden, na 5 minuten rust genomen te hebben.

- verricht geen inspanning, rook niet en drink geen koffie gedurende 30 minuten voorafgaand aan de meting.
  - meet de bloeddruk bij voorkeur in zittende houding met de rug ondersteund.
  - zorg ervoor dat de arm ondersteund is en breng de manchet aan op harthoogte.
  - zorg ervoor dat de benen niet zijn gekruist (zitten met beide voeten op de grond).
  - meet bij voorkeur aan de niet-dominante arm, tenzij er een (herhaaldelijk gemeten) aanzienlijk verschil is tussen de beide armen ( $> 10$  mmHg SBD en/of 5 mmHg DBD); dan dient er altijd aan de arm met de hoogste bloeddruk te worden gemeten.
- Geef een registratieformulier mee waarop in 4 kolommen datum, tijdstip, bloeddruk en bijzonderheden kunnen worden vermeld.
  - Laat de patiënt dagelijks 's morgens en 's avonds 2 keer de bloeddruk meten gedurende 5 tot 7 dagen.
  - Laat bij de interpretatie de gemeten bloeddrukwaarden van de eerste dag weg.
  - Klinische interpretatie wordt gebaseerd op de gemiddelde bloeddrukwaarden en de streefwaarden uit *tabel 1* (pagina 25).
  - Metingen met de conventionele auscultatoire meter en de automatische oscillometer van de patiënt kan soms verrassend grote verschillen aantonen tussen de meters. De auscultatoire meter geldt dan als referentie. Corrigeer zo nodig de thuis gemeten bloeddrukwaarden op basis van een vergelijkende meetserie.

*Ambulante bloeddrukmetingen.* Met ambulante bloeddrukmeetapparatuur is het mogelijk metingen te doen terwijl de patiënt zijn normale dagelijkse activiteiten voortzet. Op deze wijze kan informatie worden verkregen over het 24-uursbeloop van de bloeddruk. Ambulante metingen zijn een betere weerspiegeling van de bloeddruk onder normale leefomstandigheden dan spreekkamermetingen, en geven een betere voorspelling van het risico op HVZ (Dolan 2005; Clement 2003; Fagard 1997a; Fagard 1997b; Fagard 2004; Fagard 2005; Hansen 2005; Imai 1996; Kikuya 2005; Mancia 1997b; Mancia 2001; Redon 1996; Sega 1998; Sega 2005; Staessen 1999; Verdecchia 1994). Ook zijn er aanwijzingen dat door ambulante metingen overbehandeling kan worden beperkt, vooral omdat het wittejaseffect wordt vermeden (Pickering 2006).

Zowel in de diagnostische fase als bij de monitoring van het therapie-effect kan ambulante bloeddrukmeting worden toegepast. 24-Uursmetingen kunnen additionele informatie over dag-, nacht- en ochtendbloeddruk opleveren. Personen met een verminderde nachtelijke bloeddrukdaling (non-dippers) hebben mogelijk een hoger risico op orgaanschade en cardiovasculaire aandoeningen (Clement 2003; Fagard 2004; Fagard 2005; Hansen 2005; Hansen 2006; Metoki 2006; Ohkubo 2002; Staessen 1999; Verdecchia 1994). De reproduceerbaarheid van de non-dipperstatus is ech-

ter beperkt en daardoor is de individuele prognostische betekenis van deze meetwaarden beperkt.

#### **24-Uurs ambulante bloeddrukmeting**

- Gemiddeld geven ambulante bloeddrukmetingen lagere meetwaarden dan spreekkamermetingen. De grenswaarden en streefwaarden zijn daarom ook lager (*tabel 1*, pagina 25).
- Indicaties voor ambulante metingen zijn:
  - alternatief voor thuismetingen (bijvoorbeeld bij beperkt ziekte-inzicht, obsessief meetgedrag en angst);
  - therapieresistentie (om pseudo-resistentie uit te sluiten of aan te tonen);
  - verdenking op hypotensieve episoden, speciaal bij ouderen en patiënten met DM.
- Klinische interpretatie dient vooral te worden gebaseerd op gemiddelde 24-uurswaarden.
- Ambulante bloeddrukmetingen dienen protocollair te worden uitgevoerd:
  - gebruik een meter die gevalideerd is volgens het protocol van de 'Working Group for Blood Pressure Measurement van de European Society of Hypertension' een voldoende beoordeling heeft gekregen (O'Brien 2010) ([www.dableducational.org](http://www.dableducational.org)).
  - stel de meter in op tussenpozen van maximaal 30 minuten.
  - instrueer patiënten normale activiteiten te ondernemen (maar geen maximale inspanning) en tijdens metingen de arm waaraan gemeten wordt te strekken en stil te houden.
  - vraag de patiënt om een dagboek bij te houden om opvallende gebeurtenissen te noteren, met vermelding van het precieze tijdstip van die gebeurtenis, ook notatie van de duur en de kwaliteit van de slaap is van belang.
  - accepteer geen 24-uursmetingen met > 30% mislukte meetpunten.
- Ambulante bloeddrukmeting kan oncomfortabel zijn, vooral vanwege de nachtelijke metingen.

*Thuisbloeddrukmetingen vergeleken met ambulante bloeddrukmetingen.* Ambulante en thuismetingen tonen een vergelijkbare reproduceerbaarheid, die beter is dan die van spreekkamermetingen (Brueren 1997; Denolle 1995; Palatini 1994; Stergiou 2002). De resultaten van thuismeting correleren goed met de gemiddelde 24-uursbloeddruk (Verberk 2006). Thuisbloeddrukmeting is doelmatiger dan ambulante bloeddrukmeting, gezien de relatief hoge kosten van de ambulante bloeddrukmeter, de noodzaak voor de betrokkenheid van getraind personeel en de mogelijke beperking die het apparaat heeft op de dagelijkse bezigheden van de patiënt. Het wordt dan ook aanbevolen ambulante bloeddrukmeting te reserveren voor specifieke doeleinden (zie protocol 24-uurs ambulante bloeddrukmeting) (Mancia 2007; Mancia 2009; O'Brien 2003). Zie *tabel 9* voor een

overzicht van de voor- en nadelen van thuismetingen in vergelijking met ambulante metingen van de bloeddruk.

Deze noot is grotendeels gebaseerd op de aanbevelingen uit de Europese richtlijn over hypertensie (Mancia 2007).

**Tabel 9. Eigenschappen van bloeddrukmeting in de spreekkamer, ambulant en thuis**

Eigenschap	Spreekkamer	Ambulant	Thuis
bloeddrukmeting overdag	+	++	++
bloeddrukmeting 's nachts	-	++	-
24-uursmeting van bloeddrukvariabiliteit	-	++	±
langetermijnevaluatie van bloeddrukvariabiliteit	+	±	++
diagnostiek 'wittejassen-' en 'gemaaskeerde hypertensie'	-	++	++
reproduceerbaarheid	±	++	++
prognostische waarde	+	++	++
betrokkenheid patiënt	-	-	++
betrokkenheid professional	++	++	+
instructie/training nodig voor patiënt	-	±	++
acceptatiegraad patiënt	++	±	++
kosten	nihil	relatief hoog	relatief laag
beschikbaarheid	zeer hoog	relatief laag	relatief hoog

++ = zeer goed bruikbaar, + = goed bruikbaar, ± = redelijk bruikbaar, - = niet bruikbaar.

### Noot 15. Hypertensieve crisis en secundaire hypertensie

Een hypertensieve crisis is een sterke verhoging van de bloeddruk (meestal > 120 tot 130 mmHg diastolisch en > 200 tot 220 mmHg systolisch), die wordt of kan worden gecompliceerd door acute schade aan hersenen, hart, nieren, grote bloedvaten of ogen. Het al of niet aanwezig zijn van acute of progressieve tekenen van orgaanschade is bepalend voor de snelheid van handelen. Een hypertensieve crisis wordt onderverdeeld in een hypertensief noodgeval en een hypertensieve urgentie. Een hypertensief noodgeval is een situatie waarbij als gevolg van acute orgaanschade een snelle en gecontroleerde bloeddrukverlaging noodzakelijk is met intraveneuze middelen. Een hypertensieve urgentie is een situatie waarbij het wenselijk is de zeer hoge bloeddruk binnen enkele uren te verlagen, meestal met orale medicatie, ter voorkoming van orgaanschade (overgenomen uit de NIV-richtlijn *Hypertensieve crisis*, bijlage 1).

Nader onderzoek naar secundaire hypertensie is onder andere geïndiceerd bij klinische aanwijzingen, zoals tekenen van het syndroom van Cushing, chronische nier schade, hypokaliëmie ( $\leq 3,5$  mmol/l) en therapieresistente hypertensie (TRH) (gedefinieerd als een SBD > 140 mmHg ondanks gebruik van 3 verschillende antihypertensiva in adequate doses) (zie paragraaf 4.2.3.1). In tabel 10 staan oorzaken van secundaire hypertensie beschreven.

De prevalentie van primair hyperaldosteronisme bij TRH varieert van 5 tot 20%; er is vaak geen hypokaliëmie. Chronische nierinsufficiëntie is vaak oorzaak én gevolg van TRH. Nierarteriestenose (obstructie van 70% of meer) komt bij TRH veel vaker voor dan bij therapiegevoelige hypertensie en is bij > 90% van de patiënten van atherosclerotische origine. Maar opheffen van de nierarteriestenose door revascularisatie heeft tot nog toe slechts een zeer variabel en moeilijk te voorspellen effect op bloeddruk of nierfunctie laten zien (Leertouwer 2000). Hypothyreoïdie zou mogelijk een rol spelen bij TRH, maar hoe dit werkt is niet duidelijk. Feochromocytomen blijven moeilijk te herkennen (in recent onderzoek bleek de tijd tussen het begin van de symptomen en de diagnose 3 jaar), maar deze diagnose moet in ieder geval worden overwogen bij patiënten met hypertensie en hoofdpijn, palpities en zweten, in karakteristieke aanvallen.

Oorzaken	Klinische aanwijzingen
Obstructieve slaapapnoe <sup>1</sup>	snurken, waargenomen apnoes, overmatige slaperigheid overdag
Primair hyperaldosteronisme <sup>2</sup>	hypokaliëmie (ongeacht het gebruik van diuretica)
Chronische nierschade	creatinineklaring < 30 ml/min, albuminurie of proteïnurie, erythrocyturie
Nierarteriestenose door fibromusculaire dysplasie <sup>3</sup>	< 40 jaar zonder andere risicofactoren voor hypertensie
Hypothyreoïdie	klachten en tekenen passend bij hypothyreoïdie, verhoogd TSH-gehalte
Feochromocytoom	aanvalsgewijze hypertensie, palpitatie, zweten, hoofdpijn
Syndroom van Cushing	vollemaansgezicht, centrale obesitas, abdominale striae, interscapulaire vetophoping
Coarctatio aortae	bloeddrukverschil tussen arteriae brachiales en/of tussen arteriae brachiales en femorales, systolische soufflé

TSH = thyroïdstimulerend hormoon.

1. Behandeling van obstructieve slaapapnoe leidt tot bloeddrukdaling van onbekende omvang.
2. Bij normokaliëmie patiënten met therapieresistente hypertensie is het nut van onderzoek naar primair hyperaldosteronisme onvoldoende aangetoond.
3. Onderzoek naar atherosclerotische renovasculaire hypertensie heeft slechts in beperkte gevallen zin, aangezien het resultaat van opheffen van een nierarteriestenose vanwege atherosclerose niet evident beter is dan het resultaat van medicamenteuze behandeling. Bij nierarteriestenosen door fibromusculaire dysplasie daalt de bloeddruk echter vaak in belangrijke mate door het aanbrengen van een angioplastiek.

### **Noot 16. Geleidelijke risicodaling na start behandeling**

Het relatieve risico van roken, verhoogde bloeddruk en een verhoogde TC/HDL-ratio kan worden afgelezen in de risicotabel. Het effect van positieve veranderingen in het risicoprofiel op het risico op HVZ, door bijvoorbeeld te stoppen met roken of door behandeling van de verhoogde bloeddruk of het verhoogde cholesterolgehalte, wordt echter niet direct bereikt, maar geleidelijk. Stoppen met roken vermindert het risico op HVZ vooral in de eerste 2 à 3 jaar (Hays 1998; Teo 2006). Binnen een jaar na het stoppen met roken is het additionele risico gehalveerd, daarna gaat de afname minder snel. (Zie ook noot 17).

Na het normaliseren van hoge bloeddruk door medicamenteuze behandeling, duurt het 1 tot 2 jaar voordat het risico op HVZ gelijk is aan dat van een normotensieve patiënt (Collins 1990). Na het normaliseren van een verhoogd cholesterolgehalte door medicamenteuze behandeling is het risico op HVZ pas na 5 jaar gelijk aan dat van een patiënt met een niet-verhoogd cholesterolgehalte (Law 1994).

### **Noot 17. Stoppen met roken**

Van de Nederlandse bevolking van 15 jaar en ouder rookt 27% (STIVORO 2010). Ook van de patiënten met HVZ rookt een aanzienlijk deel. Een Nederlands onderzoek, uitgevoerd in de periode 1996 tot 2002, liet zien dat 26% van de patiënten met een coronaire hartziekte en 37% van de patiënten met cerebraal vaatlijden rookte (Visseren 2003). EuroAspire III, een survey die werd uitgevoerd in de periode 2006 tot 2007 in 22 Europese landen onder patiënten met coronaire hartziekten, kwam tot een prevalentie van roken van 17,2% (Nederland 16,1%). Gemiddeld was 51,9% van de patiënten blijven roken na hun event, tegenover 35,7% in Nederland (Kotseva 2009). Roken verhoogt het risico op coronaire hartziekten, herseninfarcten, aneurysma aortae en perifeer arterieel vaatlijden in belangrijke mate. Afhankelijk van het geslacht en het type HVZ lopen rokers een 2 tot 4 keer zo hoog risico als niet-rokers (Doll 1994; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion 1989). Het risico neemt toe met het roken van meer sigaretten en roken over een langere periode (Doll 1994; Teo 2006).

Op alle leeftijden vermindert stoppen met roken het risico op ischemische hartziekten bij personen zonder HVZ. Dit effect treedt al op in de eerste 2 tot 3 jaar na het stoppen (Hays 1998; Teo 2006). In sommige onderzoeken wordt gesuggereerd dat het ongeveer 5 jaar (herseninfarct) tot 10 jaar (coronaire hartziekten) duurt voordat het risico op HVZ op hetzelfde niveau ligt als bij personen die nooit hebben gerookt (Colditz 1988; Wolf 1988). Uit andere onderzoeken blijkt dat het risico op HVZ blijvend verhoogd is. Zo toonde een prospectief cohortonderzoek onder 34.439 mannelijke Britse artsen aan dat het resterende risico op HVZ afhankelijk is van de leeftijd waarop wordt gestopt met roken: mannen die stopten met roken op de leeftijd van 30, 40, 50 of 60 jaar verloren respectievelijk 0, 1, 4 of 7 jaar van hun leven, terwijl levenslange rokers gemiddeld 10 jaar eerder overleden dan mannen die nooit hadden gerookt (Doll 2004). In een meta-analyse naar stoppen met roken bij patiënten met HVZ werd een reductie gezien in mortaliteit die onafhankelijk was van leeftijd, geslacht en type HVZ (Critchley 2004).

De voordelen van stoppen met roken lijken groter in jongere leeftijdsgroepen. In de oudere leeftijdsgroepen is het relatieve risico van roken weliswaar kleiner dan in de jongere groepen, maar is de absolute kans op HVZ beduidend groter zodat het ook voor ouderen zin heeft om te stoppen met roken.

### **Noot 18. Lichaamsbeweging**

In 2000 voldeed 44% van de Nederlandse bevolking aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen. In 2007 was dit percentage gestegen naar 59% (Ooijendijk 2008).

In een meta-analyse van 23 cohorten (1.325.004 persoonsjaren) werd aangetoond dat bij regelmatige lichamelijke activiteit het risico op HVZ lager is (Williams 2001). Een onderzoek op basis van gegevens uit de Framingham Heart Study liet zien dat lichamelijke activiteit boven het 50e levensjaar de totale levensverwachting en de HVZ-vrije levensverwachting verlengt (met 1 tot 4 jaar) (Franco 2005). Het RIVM heeft geschat dat een inactieve levensstijl het risico op HVZ in alle leeftijdsgroepen met 20 tot 40% verhoogd (Ruwaard 1997). Regelmatige lichamelijke activiteit beïnvloedt het risico op HVZ niet alleen rechtstreeks, maar ook door bloeddrukdalende, cholesterolverlaging en een verhoging van het HDL-gehalte (Cooper 2000; Ebrahim 1998; Halbert 1997; Pate 1995).

Het gezondheidsbevorderende effect van bewegen kan al worden behaald door ten minste 200 kilocalorieën per dag te verbruiken met middelzware lichamelijke activiteit (Pate 1995). Dit wordt bereikt door bijvoorbeeld 30 minuten te fietsen (16 km/uur), stevig te wandelen (5 km/uur) of te tuinieren (Graham 2007; Pate 1995). De in 1998 opgestelde Nederlandse norm voor gezond bewegen (Kemper 2000) is iets specifiek en adviseert om minimaal 5 dagen per week 30 minuten per dag matig intensief te bewegen. Activiteiten die gemakkelijk ingebouwd kunnen worden in het dagelijks leven hebben de grootste kans om tot blijvende toename van lichamelijke activiteit te leiden (Hillsdon 1996).

Het gezondheidsbevorderende effect van regelmatige lichamelijke activiteit is het grootst bij patiënten met een hoog risico (Jolliffe 2001), zoals patiënten met doorge maakte HVZ (O'Connor 1989; Oldridge 1988). Patiënten met HVZ die weinig lichamelijke actief zijn, hebben echter een licht verhoogd risico op een hartinfarct of plotselinge sterfte wanneer ze intensief gaan bewegen; het relatieve risico op een hartinfarct in het uur direct aansluitend aan zware inspanning versus lichte inspanning of geen inspanning is 5,9 (Mittleman 1993).

### **Noot 19. Gezonde voeding**

Er bestaat een verband tussen voeding en HVZ. Zo verhoogt een teveel aan verzadigd en transvet het LDL-gehalte en veroorzaakt transvet een verlaging van het HDL en een verhoging van de triglyceriden (Ascherio 1992; Mensink 1990; Mensink 2003). De belangrijkste bronnen van verzadigd en transvet zijn onder andere roomboter, harde margarines, vette vlees en melkproducten en tussendoortjes (ook zoete). Te grote zoutconsumptie verhoogt de bloeddruk, vermindering van zoutconsumptie verlaagt de bloeddruk.

Voeding kan ook beschermend werken. Onverzadigd vet heeft, mits het verzadigd vet vervangt, de eigenschap het cholesterolgehalte te verlagen (Mensink 1992). Vis



verlaagt het risico op coronaire hartziekten en CVA (He 2004a; He 2004b). Vis bevat n-3- of omega-3-vetzuren: hoe vette de vis hoe meer omega-3-vetzuren. Voorbeelden van vette vis die veel onverzadigde vetzuren bevat zijn zalm, heilbot, sprat, makreel en haring. Ook bij hartpatiënten zijn gunstige effecten van vis en visolie aangetoond (Anon 1999; Burr 1989). Daarnaast is gebleken dat voedingsmiddelen met plantensterolen en -stanolen het LDL-gehalte verlagen (Law 2000).

Groente en fruit zijn rijk aan voedingsvezels en kunnen de bloeddruk reduceren (Appel 1997; John 2002). Als iedereen in Nederland elke dag 2 ons groente en 2 stuks fruit zou eten, zouden per jaar ten gevolge van het eten van die hoeveelheid groente en fruit respectievelijk 7000 en 12.000 gevallen van HVZ kunnen worden voorkómen (Kreijl 2004). Uit haalbaarheidsoverwegingen zijn in de 'Richtlijnen goede voeding' de aanbevolen hoeveelheden groente en fruit iets lager. De huidige aanbeveling luidt 150 tot 200 gram groente en 200 gram fruit per dag (Gezondheidsraad 2006).

Patiënten met HVZ die een gevarieerde voeding gebruiken met een adequate vetzuursamenstelling en die veel groenten en fruit eten, reduceren hun sterftekans met circa 45% (95%-BI: 0,41-0,74) (Iestra 2005). Een voorbeeld van een aanbevolen voedingspatroon is de mediterrane voeding (De Lorgeril 1999).

De aanbevelingen over gezonde voeding zijn conform de richtlijnen van het Voedingscentrum ([www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl)), de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2006), de Richtlijn Hartrevalidatie van de Nederlandse Hartstichting en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (Revalidatiecommissie Nederlandse Hartstichting/Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NHS/NVVC) 2004).

## **Noot 20. Matig alcoholgebruik**

Matig alcoholgebruik kan het HDL-gehalte verhogen (Rimm 1999) en daarmee het risico op HVZ verlagen. Matig alcoholgebruik is bij patiënten met HVZ geassocieerd met een lagere sterfte vergeleken met geen alcoholgebruik (Iestra 2005). Echter, meer dan 2 dan wel 3 consumpties per dag voor vrouwen respectievelijk mannen is schadelijk en verhoogt het risico op een verhoogde bloeddruk, evenals het risico op een aantal vormen van kanker, leveraandoeningen, hersenbeschadigingen en diabetes (Cleophas 1999; Hulshof 1999; Macdonald 1999; Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ) 2004; Nederlandse Kankerbestrijding/Stichting Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) 1999).

In de meest recente 'Richtlijnen goede voeding' wordt voor vrouwen maximaal 1 glas alcoholische drank per dag aanbevolen en voor mannen maximaal 2 glazen per dag (Gezondheidsraad 2006). Het achtergronddocument hiervan laat met zeer veel wetenschappelijke argumenten zien dat matig alcoholgebruik een beschermend effect heeft op HVZ, en dat de omvang van het beschermende effect van matig alcoholgebruik op HVZ het grootst is bij personen met een verhoogd risico op HVZ en ouderen. Bij personen jonger dan 40 jaar zou matig alcohol gebruik soms geassocie-

eerd zijn met een (licht) verhoogde sterfte ten gevolge van verkeersongevallen en agressief gedrag. In de onderbouwing wordt aangegeven dat gerenommeerde internationale instanties op basis van ongeveer dezelfde data tot een sterk wisselende aanbeveling komen over aanvaardbaar alcoholgebruik voor mannen (variërend van 2 tot 4 glazen/d) en vrouwen (1 tot 2 glazen/d). Daarom zijn er onvoldoende argumenten om de aanbeveling in deze richtlijn aan te passen en wordt de grens van 1 tot 2 glazen voor vrouwen en 2 tot 3 glazen voor mannen aangehouden zoals in de vorige versie van de richtlijn uit 2006.

### **Noot 21. Gewichtsreductie**

Gewichtsreductie heeft effect op diverse risicofactoren voor HVZ. Zo werd in een meta-analyse aangetoond dat iedere kilogram afname in lichaamsgewicht is geassocieerd met een gemiddelde toename van  $\pm 0,01$  mmol/l in HDL-cholesterol (Dattilo 1992). Daarnaast toonde een systematische review aan dat reductie van het lichaamsgewicht met 3% tot 9% leidt tot een 3 mmHg-reductie van zowel de systolische als diastolische bloeddruk bij obese patiënten met verhoogde bloeddruk (Mulrow 2000). Een andere meta-analyse vond een significante daling van het TC-, LDL-cholesterol-, en triglyceridegehalte, de DBD en de SBD van een (zeer) laagcalorisch dieet bij obese personen met DM2 (Anderson 2003).

Of gewichtsreductie ook daadwerkelijk zorgt voor een afname van het risico op HVZ is nog niet aangetoond in klinische trials. Maar gewichtsverlies was wel geassocieerd met 28% verlaging van de totale sterfte bij 4970 patiënten met overgewicht en diabetes (Williamson 2000). Ook gewichtsreductie door maagverkleinende operaties lijkt het risico op zowel ziekte als sterfte door HVZ te verlagen (Sjostrom 2007).

Volgens internationale richtlijnen (National Institutes of Health 2010) en zoals beschreven in het rapport 'Overgewicht en obesitas' van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2003) wordt vanuit het oogpunt van gezondheidswinst een blijvend gewichtsverlies van 10% tot 15% als een succesvolle behandeling beschouwd voor patiënten met obesitas. Het risico op DM2 is al verminderd bij 5% gewichtsverlies.

Dieetmaatregelen zijn onmisbaar bij het bereiken van gewichtsreductie. Hier is vermindering van het aantal kilojoules de belangrijkste determinant voor gewichtsverlies en niet, zoals in diverse populaire diëten wordt geadviseerd, het aanpassen van de samenstelling van de macronutriënten (Bravata 2003; Freedman 2001). Er zijn aanwijzingen dat het combineren van dieetmaatregelen met lichaamsbeweging effectiever is dan dieetmaatregelen of lichaamsbeweging alleen (Shaw 2006). De multidisciplinaire richtlijn *Diagnostiek en Behandeling van Obesitas bij volwassenen en kinderen* (bijlage 1) beschrijft een combinatie van interventies (energierestrictie, verhogen lichamelijke activiteit en psychologische interventies) als behandeling van eerste keus voor zowel volwassenen als kinderen met obesitas.

## **Noot 22. Intensieve ondersteuning ter bevordering gezonde leefstijl**

In het algemeen geldt dat eenmalige leefstijladvisering al effectief kan zijn (Ashenden 1997; Lancaster 2004). De effectiviteit neemt toe naarmate de interventie intensiever is, langer duurt of meer contacten omvat (Fiore 2000; Lancaster 2004).

Wat betreft de behandeling van obesitas liet een Zweedse evaluatie van 20 onderzoeken geen duidelijke conclusie toe over de additionele effectiviteit van behandeling door een gedragstherapeut naast dieetmaatregelen en verhoging van de lichamelijke activiteit (Asp 2002). Wel bleek dat cognitieve gedragstherapie de effecten van een dieet en beweging op het lichaamsgewicht kan versterken wanneer de behandeling wordt gecontinueerd gedurende langere tijd.

In een meta-analyse van de effecten van gezondheidsvoorlichtingsprogramma's bij hartpatiënten gecombineerd met stressmanagement, werd geconcludeerd dat dergelijke programma's de mortaliteit met 34% reduceerden en het risico op een recidief hartinfarct met 29% deden afnemen (Dusseldorp 1999).

De beperkt beschikbare onderzoeksgegevens wijzen erop dat zelfhulpgroepen waarbij lotgenotencontact en zelfcontroletechnieken werden toegepast, kunnen bijdragen aan het bereiken en handhaven van gewichtsverlies (Latner 2001; Latner 2002; Lowe 2001).

In de Europese richtlijn wordt het schema van de 5 A's aanbevolen, waarmee een patiënt kan worden ondersteund bij het streven naar een gezonde leefstijl, bijvoorbeeld stoppen met roken (Graham 2007):

Ask: Vraag regelmatig en systematisch naar het huidige gedrag.

Assess: Bepaal de mate van 'verslaving' en de bereidheid om tot gedragsverandering te komen.

Advise: Adviseer krachtig om tot gedragsverandering te komen.

Assist: Assisteer waar mogelijk door middel van verwijzingen, ondersteunende therapie of medicamenteuze interventie.

Arrange: Tref voorwaarden voor terugvalpreventie en maak follow-up afspraken.

## **Noot 23. Behandeldrempel en behandelwinst bij patiënten zonder HVZ**

De behandeldrempel voor medicamenteuze behandeling bij patiënten zonder HVZ ligt in deze richtlijn hoger dan in de Europese richtlijn, die behandeling voorstelt als het 10-jaarsrisico op sterfte door HVZ  $\geq 5\%$  is (Graham 2007). Om ongewenste medicalisering van een grote groep relatief gezonde personen zonder klachten te voorkomen en uit haalbaarheidsoverwegingen (werkbaarheid en financiële haalbaarheid (Getz 2005)) is in Nederland gekozen voor een medicamenteuze behandeldrempel als het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ  $\geq 20\%$  is. Bij een sterke clustering van risicoverhogende factoren die niet zijn verwerkt in de risicotabel, kan eerder tot behandeling worden overgegaan.

Voor een inschatting van de behandelwinst kan worden uitgegaan van de verlaging van het risico op ziekte of sterfte door HVZ.

## Noot 24. Behandeling van 70-plussers

Oudere personen hebben op grond van hun leeftijd vaak een risico op ziekte of sterfte door HVZ  $\geq 20\%$ , ook al leven ze gezond. Bij deze groep is een afweging van de voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling noodzakelijk, vooral als zij ook al medicatie voor andere aandoeningen gebruiken.

De risicotabel bevat geen cijfers voor personen ouder dan 70 jaar. Het lijkt aannemelijk dat het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ bij 70-plussers minimaal even hoog is als het risico van 70-jarigen, maar er is minder duidelijkheid over de effectiviteit van de behandeling bij deze leeftijdsgroep.

*Antihypertensiva.* In een meta-analyse naar het effect van antihypertensieve behandeling bij 80-plussers (gemiddeld 83 jaar) (Gueyffier 1999), werden significante positieve effecten gevonden ten opzichte van een controlegroep ten aanzien van het krijgen van een CVA (relatief risico (RR): 0,66), HVZ (RR: 0,78) en hartfalen (RR: 0,61).

In de SYST-EUR studie (Staessen 1998) bleek dat behandeling van 1000 patiënten gedurende 5 jaar met een calciumantagonist resulteerde in een daling van het aantal sterfgevallen (25), cardiovasculaire events (54) en CVA's (29).

De HYVET-trial was een gerandomiseerde internationale multicenter trial bij 80-plussers (gemiddelde leeftijd 83,5 jaar), waarin een diureticum (zo nodig met toevoeging van een ACE-remmer bij het niet bereiken van de streefwaarde) werd vergeleken met placebobehandeling gedurende  $\pm 2$  jaar (Beckett 2008). In de behandelgroep daalde de sterfte met 21%, het aantal cardiovasculaire events daalde met 34%, en hartfalen met 64% (alle significant). Er werd geen effect gevonden op dementie en CVA (Peters 2008).

Een meta-analyse waarin de gegevens uit HYVET, SYST-EUR, PROGRESS en SHEP werden samengevoegd, liet een klein significant effect van antihypertensieve behandeling op de incidentie van dementie zien (Peters 2008).

In ALLHAT (ruim 24.000 personen) en ONTARGET (ruim 25.000 personen), trials waarin vergelijkingen tussen verschillende antihypertensiva werden gemaakt, bleken antihypertensiva bij ouderen even effectief als bij jongeren (ALLHAT 2002; Yusuf 2008).

In een internationale multicenter trial werd bij 70-plussers (gemiddelde leeftijd 76 jaar) behandeling met een bètablokker vergeleken met placebobehandeling (Flather 2005). In de behandelgroep was het risico op sterfte of ziekenhuisopname door HVZ iets lager, maar bij de 75-plussers was dit effect niet meer significant.

Een meta-analyse naar antihypertensieve therapie bij personen  $\geq 80$  jaar waarin de gegevens van verschillende randomised trials (SHEP, SHPP, SYST-EUR, EWPHE, STOP, HYVET-pilot, HYVET) werden samengevoegd, liet zien dat reductie in mortaliteit vooral optrad bij milde daling van de SBD. Antihypertensieve therapie bij personen  $> 80$  jaar was overigens zeer effectief: het risico op ziekte door CVA's daalde met 35%, hartfalen met 50%, cardiovasculaire ziekte met 27%, maar er was geen significant effect op totale sterfte (Bejan-Angoulvant 2010).

Op basis van de literatuur blijkt behandeling van hypertensie effectief te beschermen tegen HVZ bij 70-plussers. Uit de vele meta-analyses is niet te destilleren welk antihypertensivum de voorkeur heeft. Wel geven meerdere artikelen aanleiding tot het advies te starten met een thiazidediureticum (hydrochloorthiazide (Staessen 1997), chloorthalidon (Davis 2008) of indapamide (Beckett 2008). Eventueel kan een ACE-remmer worden toegevoegd. De resultaten zijn zowel bij primaire als bij secundaire preventie beschreven. De streefwaarde voor de SBD lijkt met het ouder worden iets op te lopen. En de sterkte waarmee hypertensie een risicofactor vormt voor HVZ verandert met het toenemen van de leeftijd (Casiglia 2002); het relatieve risico neemt af, maar het absolute risico neemt toe (Lewington 2002; Lewington 2007). Gevolg is dat het aantal oudere personen dat behandeld dient te worden om 1 geval van HVZ te voorkomen daalt. Een iets hogere SBD lijkt bij 80-plussers zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis enigszins gerelateerd aan een hogere overlevingskans (De Ruijter 2009). Behandeling van een SBD > 160 mmHg is dan ook zinvol, maar de SBD moet niet veel lager worden dan 150 mmHg (Beckett 2008).

Orthostatische hypotensie is geen reden om af te zien van behandeling van hypertensie. Behandeling van hypertensie vermindert juist orthostatische hypotensie (Gupta 2007; Saez 2000; Masuo 1996). Bij ouderen zonder orthostatische hypotensie is er een lichte voorkeur voor behandeling met een thiazidediureticum en/of een calciumantagonist. Indien orthostatische hypotensie een probleem vormt lijken ACE-remmers, al dan niet met een calciumantagonist, minder klachten te geven. In alle gevallen geldt: 'Start low, go slow' (Beckett 2008; Bejan-Angoulvant 2010).

Statines. De resultaten van behandeling met statines tonen in alle onderzochte categorieën patiënten een vergelijkbaar gunstig effect. Dit gunstige effect wordt voor oudere patiëntengroepen bevestigd door de resultaten uit de HPS- (Anon 2002b) en PROSPER-studies (Shepherd 2002). In deze studies bleek de effectiviteit van behandeling met statines vergelijkbaar met die bij jongere patiënten. Een statine bij mannen en vrouwen in de leeftijd van 70 tot 82 jaar toonde een daling van coronaire events van 19% tot 25% (Anon 2002b; Shepherd 2002); er werd geen duidelijk effect op CVA gevonden (Shepherd 2002). Verlaging van het TC leidt tot wisselende effecten bij patiënten met hartfalen (Corona 2007; Horwich 2008; Tavazzi 2008). Extrapolatie van de effectiviteit van statines naar ouderen in het algemeen is daarom verdedigbaar, maar de effectiviteit is niet rechtstreeks aangetoond bij ouderen zonder HVZ. De meeste oudere patiënten lijken baat te kunnen hebben van behandeling met statines, waarbij moet worden aangetekend dat de verbetering van de prognose van de met statine behandelde patiënten in de verschillende onderzoeken pas tot uiting komt na 1 à 2 jaar en dat de winst van de behandeling bij patiënten met een beperkte levensverwachting gering is. Statines verlagen de mortaliteit niet evident bij oudere patiënten met hartfalen of CVA.

### **Noot 25. Overwegingen voor behandeling van hypertensie bij jongere personen**

De in het algemeen gebruikte absolute grens voor behandeling van hypertensie, ongeacht de risicoschatting, vanaf een systolische bloeddruk > 180 mmHg lijkt bij jongere personen rijkelijk hoog. Er wordt aangenomen dat langdurige belasting van het vaatstelsel schadelijk zal zijn. Daarom wordt geadviseerd om bij personen jonger dan 50 jaar een herhaald gemeten systolische bloeddruk > 160 mmHg als grens voor behandeling te nemen. De behandeling start met leefstijlmaatregelen. Indien na > 3 maanden de verhoogde bloeddruk persisteert, kan eventueel met medicamenteuze therapie worden gestart (Mancia 2007; Mancia 2009).

Er dient rekening mee te worden gehouden dat stress, lichamelijke klachten en sommige medicatie of voedingsstoffen kunnen leiden tot (voorbijgaande) hoge bloeddruk. De na verloop van tijd opnieuw gemeten bloeddruk kan dan normaal blijken. Gestarte therapie dient dan ook goed te worden geëvalueerd, en kan eventueel na verloop van tijd worden gestaakt. Het is overigens aannemelijk dat personen die op jongere leeftijd een tijdelijk verhoogde bloeddruk hebben, een reële kans lopen om op latere leeftijd alsnog werkelijk hypertensie te krijgen.

### **Noot 26. Antitrombotische profylaxe bij patiënten met HVZ**

Na een eerste HVZ dient altijd antitrombotische profylaxe ter voorkoming van nieuwe complicaties overwogen te worden (Tijssen 1998). In een meta-analyse van de Antithrombotic Trialists' Collaboration (Anon 2002a) werd het effect van het gebruik van trombocytenaggregatieremmers onderzocht bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een niet-fataal hartinfarct, een niet-fataal herseninfarct of sterfte door HVZ. De totale risicoreductie van alle genoemde uitkomsten was 25%. De risicoreductie voor een niet-fataal hartinfarct was 33%, voor een niet-fataal herseninfarct 25% en voor sterfte door HVZ 17%. De absolute risicoreductie was 36 per 1000 patiënten met een doorgemaakt hartinfarct gedurende 2 jaar, 38 per 1000 patiënten in de eerste maand na een acuut hartinfarct, 36 per 1000 patiënten met een eerder doorgemaakt herseninfarct of TIA gedurende 2 jaar, en 9 per 1000 patiënten tijdens de eerste 3 weken direct na een acuut herseninfarct.

Van de trombocytenaggregatieremmers is acetylsalicylzuur het meest onderzocht en effectief gebleken bij patiënten met HVZ. Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van acetylsalicylzuur na een herseninfarct wees uit dat het middel als monotherapie geschikt is voor secundaire preventie (Niessen 2000). Hoewel acetylsalicylzuur is geassocieerd met dosisgerelateerde bijwerkingen zoals gastro-intestinale symptomen, bloedingen in de hoge tractus digestivus en hersenbloedingen, weegt in dit geval het beschermende effect ter voorkoming van HVZ op tegen de risico's. Het aantal extra gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van acetylsalicylzuur is ongeveer 4 per 1000 gebruikers per jaar (Derry 2000) en het aantal extra hersenbloedingen bedraagt 1 per 2500 gebruikers per jaar (He 1998).

Direct vergelijkend onderzoek tussen acetylsalicylzuur en andere trombocytenuitremmers is schaars. De grootste vergelijkende trial is het CAPRIE-onderzoek (n = 19.985, gemiddelde follow-up 2 jaar), waarin een dagelijkse dosis acetylsalicylzuur van 325 mg werd vergeleken met clopidogrel 75 mg (Anon 1996; He 1998). Hieruit bleek dat patiënten die waren behandeld met clopidogrel een jaarlijks risico op fatale en niet-fatale HVZ hadden van 5,32% vergeleken met 5,83% bij patiënten die waren behandeld met acetylsalicylzuur, zonder verschillen in bijwerkingen. Hoewel het verschil statistisch significant was ( $p = 0,043$ ), is de klinische relevantie van deze uitkomst beperkt (absolute risicoreductie 0,51%, NNT = 200 gedurende 2 jaar). De kosten van clopidogrel zijn vele malen hoger dan die van acetylsalicylzuur, zodat routinematig voorschrijven moet worden ontraden. De Europese richtlijn stelt dat clopidogrel of een andere trombocytenuitremmer kan worden overwogen, indien acetylsalicylzuur niet wordt verdragen (Graham 2007). De combinatie van aspirine en clopidogrel als secundaire preventie heeft geen toegevoegde waarde boven aspirine alleen (Bhatt 2006).

Bij atriumfibrilleren is cumarine geïndiceerd bij een CHAD-score  $\geq 2$  (zie richtlijnen Atrium fibrilleren (bijlage 1)). Dabigatran als antistolling bij atriumfibrilleren is niet in deze richtlijn opgenomen, omdat het in Nederland nog niet wordt vergoed en er nog onvoldoende wetenschappelijk onderzoek is gedaan naar de effecten van dabigatran. In de looptijd van deze richtlijn zullen er waarschijnlijk meer publicaties verschijnen, waarin dabigatran als mogelijk alternatief voor cumarine wordt genoemd (Gage 2009).

### **Noot 27. Bloeddrukverlagende middelen bij patiënten met HVZ**

De voorkeur voor bepaalde groepen antihypertensiva is afhankelijk van de aandoening. Sommige van deze middelen verlagen het risico op HVZ, onafhankelijk van hun bloeddrukverlagende werking.

Van bètablokkers is in meta-analyses aangetoond dat ze de overleving verbeteren van patiënten met cardiale aandoeningen, zoals een doorgemaakt hartinfarct of hartfalen. In een meta-analyse van trials bij patiënten met een hartinfarct in de voorgeschiedenis bleek de relatieve vermindering van het risico op sterfte 23% (95%-BI 15-31%) en de vermindering van het risico op een nieuw (niet-fataal) hartinfarct 24% (95%-BI 11-36%) in vergelijking met placebobehandeling. Bètablokkers voorkomen vooral plotse hartdood, die meestal wordt veroorzaakt door ventriculaire aritmie bij HVZ (Freemantle 1999). Ook leidt het gebruik van bètablokkers tot een vermindering van het aantal episoden van angina pectoris (Heidenreich 1997).

Op basis van het aangetoonde effect op mortaliteit en morbiditeit in grote onderzoeken worden voor patiënten met hartfalen diuretica en RAS-remmers aanbevolen. De effectiviteit van onderhoudsbehandeling met diuretica bij chronisch hartfalen is in klinisch onderzoek overtuigend aangetoond (Faris 2002). Daarnaast is in een

meta-analyse van RCT's aangetoond dat ACE-remmers bij hartfalen een aanzienlijk effect hebben op de totale sterfte (OR = 0,77; 95%-BI 0,67-0,88) en het gecombineerde eindpunt van sterfte of hospitalisatie ten gevolge van het hartfalen (OR = 0,65; 95%-BI 0,57-0,74) (Garg 1995). Ook bij patiënten met HVZ zonder hoge bloeddruk of hartfalen, in het bijzonder na een hartinfarct, bypassoperatie of percutane revascularisatie, verlagen ACE-remmers en ARB's het risico met ongeveer 20% (Yusuf 2000; Fox 2003). Dit effect is deels onafhankelijk van de bloeddruk. Behandeling met ACE-remmers (als deze niet verdragen worden ARB's) bij patiënten met coronairlijden zonder hartfalen is dan ook geïndiceerd als ondanks een normale bloeddruk en andere interventies (leefstijl, medicatie) klachten (dreigen te) recidiveren.

### **Noot 28. Cholesterolverlaging bij patiënten met HVZ**

Omdat statines bij patiënten met HVZ effectief zijn gebleken, ongeacht de initiële hoogte van het cholesterolgehalte (Anon 2002b; Dahlof 2005), is in deze richtlijn onveranderd de streefwaarde voor LDL  $\leq 2,5$  mmol/l bij patiënten die al een hart-vaatziekte hebben doorgemaakt.

### **Noot 29. Dipyridamol na TIA of herseninfarct**

Geruime tijd was de meerwaarde van de toevoeging van dipyridamol aan acetylsalicylzuur bij patiënten met een TIA of onbloedig CVA niet overtuigend aangetoond. Tegenover de gunstige resultaten van de combinatiebehandeling ten opzichte van behandeling met acetylsalicylzuur alleen (Diener 1996) stonden de neutrale resultaten uit 4 eerdere kleinere onderzoeken (Anon 1985; Bousser 1983; Guiraud-Chaumeil 1982; Kaye 1990).

De European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT), waarin de combinatiebehandeling van tweemaal daags 200 mg dipyridamol met 30 tot 325 mg acetylsalicylzuur werd vergeleken met gebruik van 30 tot 325 mg acetylsalicylzuur alleen, wierp nieuw licht op deze materie (Halkes 2006). Een TIA of een herseninfarct, maximaal resulterend in geringe hulp bij ADL en zelfstandige mobiliteit gold als een inclusiecriteria. De gemiddelde follow-upduur was 3,5 jaar. De primaire uitkomstmaat was vasculaire sterfte, niet-fataal CVA, niet-fataal hartinfarct of ernstige bloeding. De behandeling was niet geblindeerd, de beoordeling van de uitkomsten wel. De primaire uitkomstmaat werd bereikt door 173 patiënten (13%) uit de combinatiegroep en 216 patiënten (16%) uit de acetylsalicylzuurgroep. De hazardratio was daarmee 0,80 (95%-BI 0,66-0,91) in het voordeel van de combinatiegroep. In de combinatiegroep stopten 470 patiënten (34%), aanzienlijk meer patiënten dan de 184 patiënten (13%) die met de medicatie stopten, voornamelijk vanwege bijwerkingen van dipyridamol (vooral hoofdpijn).

De meerwaarde van de combinatiebehandeling is inmiddels ook beschreven in diverse meta-analyses (Halkes 2006; Thijs 2008; Verro 2008). Deze meta-analyses



schatten het relatieve risico op overlijden aan een hartvaatziekte of het krijgen van een CVA of hartinfarct op circa 0,80. Dit additionele effect van dipyridamol ligt in dezelfde orde van grootte als het effect van aspirine vergeleken met het effect van een placebo-behandeling. Het risico op bloedingen was in beide studies in de combinatiegroep niet groter dan in de groep die aspirine alleen kreeg. De ESPRIT-studie betrof alleen patiënten met een niet-invaliderend herseninfarct. In de ESPS-2-studie werden ook patiënten met een invaliderend herseninfarct geïnccludeerd (17% van alle patiënten). Er is daarom geen reden om de behandeling aan patiënten met een invaliderend herseninfarct te onthouden.

In de PROFESS-studie (Sacco 2003) kon geen effect worden aangetoond van de combinatiebehandeling van tweemaal daags 25 mg aspirine en 200 mg dipyridamol ten opzichte van clopidogrel, bij een gemiddelde follow-upduur van 2,5 jaar (het risico op een beroerte bedroeg respectievelijk 9,0% en 8,8%). Eerder was in de CAPRIE-studie een klein maar statistisch significant effect van clopidogrel ten opzichte van aspirine aangetoond (relatieve risicoreductie 8,7% [95%-BI 0-16,5%]), overeenkomend met een absolute risicoreductie van 1,3% in 2,5 jaar (vergeleken met 3% in 3,5 jaar voor dipyridamol plus aspirine versus aspirine alleen). Voor de subgroep patiënten met een herseninfarct was het effect ongeveer even groot, maar zoals verwacht, niet statistisch significant (Anon 1996).

In een netwerkanalyse, waarin werd getracht resultaten van deze trials aan elkaar te relateren en consistent te maken, kon niet worden aangetoond dat clopidogrel effectiever is dan aspirine alleen. In deze analyse werd als uitkomst echter 'stroke' gebruikt, en niet de klinisch relevantere gecombineerde uitkomst 'niet-fataal CVA, hartinfarct of vasculaire sterfte' (Kent 2008). Daardoor blijft de paradox onopgehelderd dat na een TIA of herseninfarct: 1) aspirine plus dipyridamol effectiever is dan aspirine alleen, 2) aspirine plus dipyridamol-equivalent lijkt aan clopidogrel, terwijl 3) clopidogrel niet duidelijk effectiever lijkt dan aspirine.

Dit betekent voor de praktijk dat patiënten na een TIA of een herseninfarct die niet het gevolg zijn van een cardiale emboliebron voortaan, behalve voor acetylsalicylzuur, tevens in aanmerking komen voor tweemaal daags 200 mg dipyridamol met gereguleerde afgifte, rekening houdend met de bijwerkingen. De hoofdpijn die geregeld optreedt bij gebruik van dipyridamol, waarschijnlijk door het vaatverwijdende effect van dit middel, lijkt deels voorkomen te kunnen worden door de dosering geleidelijk (in enkele weken) op te bouwen. Men dient vooral bij geïncvalideerde patiënten met een beroerte, die zich soms minder gemakkelijk uiten, attent te zijn op deze bijwerking.

Aan patiënten die dipyridamol niet verdragen, kan aspirine alléén worden voorgeschreven. Aan patiënten met een allergie voor aspirine is clopidogrel een goede keuze. Na een TIA of herseninfarct door een cardiale emboliebron, in het bijzonder atriumfibrilleren, blijft een cumarinederivaat aangewezen.

### **Noot 30. Bloeddrukverlaging bij patiënten na herseninfarct of TIA**

Antihypertensiva reduceren bij patiënten na een herseninfarct of TIA het risico op een nieuw herseninfarct in de eerste 4 jaar met gemiddeld 28% (95%-BI 17-38%) (Anon 2001). Uit het PROGRESS-onderzoek bleek de recidiefkans ook te worden verlaagd bij patiënten met een normale bloeddruk. Hierbij dient te worden aangekend dat verhoogde bloeddruk in dit onderzoek werd gedefinieerd als een SBD  $\geq$  160 mmHg of een DBD  $\geq$  90 mmHg. Meer dan een derde van de patiënten had echter bij randomisatie een SBD  $<$  140 mmHg en een DBD  $<$  90 mmHg, terwijl slechts een kwart van de patiënten een SBD  $\geq$  160 mmHg had en een vijfde een DBD  $\geq$  95 mmHg. Er kan dus worden geconcludeerd dat niet de absolute hoogte van de bloeddruk, maar vooral de mate van bloeddrukverlaging van belang is. Het absolute risico van de patiënt bepaalt dan hoe groot de gezondheidswinst door antihypertensieve behandeling zal zijn. Dit absolute risico is niet alleen afhankelijk van de bloeddruk zelf, maar ook van de leeftijd van de patiënt en andere cardiovasculaire risicofactoren. Het lijkt dus zinvol om patiënten na een beroerte te behandelen met een antihypertensivum, zelfs als zij een 'normale' bloeddruk hebben (Dipfel 2004).

### **Noot 31. Bloeddruk- en cholesterolverlaging bij patiënten met DM**

Het CVRM bij patiënten met DM is in essentie identiek aan dat bij patiënten zonder HVZ, DM of RA, en gebaseerd op hun individuele risicoscore. De in paragraaf 3.2.1.3 en noot 6 aanbevolen verhoging van de 'vasculaire leeftijd' met 15 jaar houdt in dat DM-patiënten ouder dan 55 jaar buiten het bereik van de risicotabel vallen. Het 10-jaarsrisico op HVZ is dan al groter dan 20% en behandeling is dus geïndiceerd bij een SBD  $>$  140 mmHg of een LDL-cholesterolgehalte  $>$  2,5 mmol/l.

Jonge patiënten met DM ( $<$  40 jaar), met name de niet-rokers, komen daarentegen aan een verhoging van de actuele leeftijd met 15 jaar zelden aan de behandeldrempel van 20%. Voor deze groep geldt hetzelfde als voor jonge personen zonder DM, namelijk dat preventieve behandeling kan worden overwogen als het 10-jaarsrisico op HVZ tussen 10% en 20% ligt en meerdere risico(verhogende)factoren aanwezig zijn (zie tabel 4), met de aanvulling dat ook slechte metabole controle en microalbuminurie als risico-verhogende factoren worden beschouwd.

Preventie van (macrovasculaire) HVZ is overigens niet het enige argument om antihypertensieve behandeling bij patiënten met DM aan te bevelen. Om microvasculaire complicaties (nier- of oogschade) te voorkomen wordt in meerdere internationale richtlijnen (onder andere Mancia 2007) aanbevolen om alle patiënten met DM met een SBD  $>$  140 mmHg antihypertensieve behandeling te geven. Wanneer een patiënt al microvasculaire schade heeft, wordt aanbevolen om antihypertensieve behandeling te starten bij een systolische bloeddruk  $>$  130 mmHg tot een streefwaarde van 120 mmHg. Tegen deze adviezen bestaan echter bezwaren, aangezien

er na de totstandkoming van deze richtlijnen grote RCT's zijn verschenen die geen meerwaarde lieten zien van een lagere streefwaarde (Anon 2007; Mancía 2010): patiënten die een SBD  $\leq 130$  mmHg of  $\leq 120$  mmHg bereikten, toonden weliswaar een kleine daling van de incidentie van CVA's (NNT = 89 gedurende 5 jaar), maar geen nierprotectie, terwijl er meer ernstige bijwerkingen optraden en het risico op ziekte en sterfte door HVZ niet verder daalde. Beide studies bevatten echter zowel patiënten met als patiënten zonder microvasculaire schade, en waren niet ontworpen om effecten aan te tonen op primaire of secundaire preventie van microvasculaire schade door lagere streefwaarden dan 140 mmHg.

Vrijwel alle studies waarop de aanbevelingen in de internationale richtlijnen zijn gebaseerd, hebben patiënten met DM geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd  $\geq 50$  jaar én een hoog risico op HVZ. Om die reden maakt het voor de preventie van microvasculaire schade bij de individuele diabetespatiënt weinig verschil of er wordt behandeld op basis van het geschatte risico met een correctie van 15 jaar, of dat er bij aanwezige microvasculaire schade altijd antihypertensiva gegeven worden bij een SBD  $> 140$  mmHg. Alleen niet-rokende vrouwen met DM van 50 jaar hebben nu geen indicatie meer voor antihypertensieve behandeling, tenzij ze zowel een verhoogde bloeddruk als een verhoogde TC/HDL-ratio hebben. Dit is verdedigbaar, aangezien zij inderdaad de laagste risico's op HVZ hebben.

Indien striktere behandeling van de bloeddruk door een patiënt met DM met microvasculaire schade en een bloeddruk  $> 130$  mmHg goed wordt verdragen, kan een streefwaarde voor de SBD van  $\leq 130$  mmHg overigens zonder veel bezwaren blijvend worden nagestreefd.

### **Noot 32. (Geen) antitrombotische profylaxe bij patiënten zonder HVZ**

Hoe hoger het risico op HVZ is, hoe groter het voordeel van de behandeling met acetylsalicylzuur. Meta-analyses naar de preventie van arteriële trombo-embolie door acetylsalicylzuur ten opzichte van een verhoogd bloedingsrisico bij patiënten zonder HVZ of DM laten maar weinig positieve resultaten zien (Berger 2006; Hayden 2002; Sanmuganathan 2001). Het risico op hersenbloedingen en gastro-intestinale bloedingen lijkt ongeveer in dezelfde orde van grootte te liggen als de kans op preventie van HVZ. Dit geldt ook voor patiënten met DM (Anon 1989; Anon 1992; Anon 2002a; Belch 2008; Ogawa 2008; Sacco 2003). Op dit moment zijn er onvoldoende eensluidende aanwijzingen dat acetylsalicylzuur effectief en veilig is bij patiënten (met of zonder DM) die geen HVZ hebben. Daarom wordt preventieve behandeling met acetylsalicylzuur niet aanbevolen. In individuele gevallen kan tot preventieve behandeling met aspirine worden besloten, bijvoorbeeld bij ouderen ( $> 65$  jaar) met moeizaam te reguleren DM (Nicolucci 2008; Ogawa 2008).

### **Noot 33. Optimale dosering van acetylsalicylzuur**

Uit de meta-analyse van de Antithrombotic Trialists' Collaboration (Anon 2002a) bleek dat de meest effectieve dosis acetylsalicylzuur tussen 75 en 150 mg ligt en dat verhogen van de dosis de effectiviteit niet verbetert.

### **Noot 34. Aanbevolen antihypertensiva**

Op dit moment zijn er 5 groepen bloeddrukverlagende middelen waarvan het effect op klinische eindpunten, zoals hartinfarcten, is aangetoond: diuretica (Psaty 2003), bètablokkers, ACE-remmers (Hansson 2000), calciumantagonisten (Brown 2000; Hansson 2000) en ARB's (Dahlof 2002). Van alle genoemde klassen antihypertensiva is aangetoond dat ze het risico op HVZ verlagen en dat de mate van risicoverlaging proportioneel is aan de mate van bloeddrukverlaging; ze worden goed verdragen en zijn veilig gebleken (ALLHAT 2002; Neal 2000).

Daarnaast zijn er andere klassen antihypertensiva beschikbaar, waaronder centraal werkende middelen (bijvoorbeeld moxonidine), alfablokkers (bijvoorbeeld doxazosine) en directe vaatverwijders (bijvoorbeeld hydralazine), evenals directe renineremmers (aliskiren). Laatstgenoemde middelen zijn minder goed onderzocht en komen thans niet als middel van eerste keus in aanmerking voor de behandeling van hypertensie.

Meestal is een combinatie van meerdere middelen nodig om de bloeddruk adequaat te verlagen. Verhoging van de dosis heeft namelijk meestal weinig effect op de bloeddruk, terwijl het risico op bijwerkingen wel wordt vergroot (Mourad 2004). Via het combineren van verschillende typen antihypertensiva in lage dosering kunnen de bijwerkingen beperkt worden gehouden (Hansson 1998; Law 2003a; Mancina 1997a). Combinatietherapie is inmiddels een fundamenteel onderdeel van de behandeling van verhoogde bloeddruk. De Europese richtlijn geeft aan dat het toevoegen van een tweede of derde middel van een andere groep de voorkeur heeft boven het verhogen van de dosis van het al gebruikte middel (Graham 2007). De Europese richtlijn adviseert om alleen bij ernstige bijwerkingen of bij totale afwezigheid van bloeddrukverlaging over te schakelen naar een ander antihypertensivum. In principe kunnen alle groepen antihypertensiva met elkaar worden gecombineerd (Anon 2003). Alleen bij een hoog risico op ontwikkeling van DM dient de combinatie van diuretica met bètablokkers, vanwege het relatief sterke glucoseverhogende effect, te worden vermeden (zie hierna). Bij sterk verhoogde bloeddruk (> 180 mmHg), kan worden overwogen te starten met combinatietherapie. Combinatietherapie gaat gepaard met betere compliantie als de middelen in 1 tablet worden gecombineerd (Bangalore 2007; Waeber 1999). Het reduceren van de hoeveelheid tabletten per dag is waarschijnlijk de effectiefste manier om compliantie te bevorderen (Schroeder 2004).

### **Overwegingen bij het maken van een keuze**

**Effectiviteit.** Een netwerkmeta-analyse, die ook indirecte vergelijkingen tussen medicamenten in beschouwing nam, kwam tot de conclusie dat diuretica licht in het voordeel zijn ten opzichte van andere klassen antihypertensiva (Psaty 2003). Daarentegen werd in een RCT (ASCOT-BPLA-trial) bij de nieuwere middelen een groter gunstig effect op de incidentie van CVA gezien dan bij de klassieke combinatie van diuretica met bètablokkers (Dahlof 2005). Twee meta-analyses betwistten de gelijkwaardigheid van bètablokkers aan andere antihypertensiva, de eerste bij de algemene populatie met hypertensie (Lindholm 2005), de tweede bij ouderen met hypertensie en bètablokkers als monotherapie (Messerli 1998). Hierbij werden echter vooral studies naar atenolol meegewogen, dat eerder al minder effectief leek dan andere bètablokkers (Carlberg 2004). Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft mede op grond daarvan een voorkeur uitgesproken voor metoprolol boven atenolol (Wiersma 2004). Omdat er echter voldoende bewijs is dat bètablokkers voor grote groepen patiënten met verhoogde bloeddruk een goede keus zijn (Hansson 1999), blijven bètablokkers een volwaardige optie bij de medicamenteuze behandeling van verhoogde bloeddruk.

Een meta-analyse naar variaties in effectiviteit bij verschillende groepen patiënten gaf aan dat er ten aanzien van risicoreductie geen significante verschillen aantoonbaar zijn tussen de verschillende klassen antihypertensiva (Turnbull 2008). Een uitzondering hierop vormt de effectiviteit bij relatief jonge (niet-negroïde) patiënten, bij wie de hypertensie vaak meer renineafhankelijk is, en die daardoor effectievere bloeddrukverlaging bereiken met bijvoorbeeld ACE-remmers, ARB's en bètablokkers (Deary 2002; Dickerson 1999; NICE 2006). Bij negroïde personen zijn calciumantagonisten en diuretica doorgaans het meest effectief (Brewster 2004).

Toepassing van een middel uit een andere dan de 5 gangbare klassen antihypertensiva valt te overwegen bij patiënten met intolerantie voor deze klassen antihypertensiva, in geval van specifieke comorbiditeit, verdenking op mineralocorticoïd-excess (aldosteronantagonist) of als middel van vierde en/of vijfde keus bij therapieresistente hypertensie. Alertheid op bijwerkingen is geboden, vooral bij gelijktijdig gebruik van medicamenten met kaliumverhogende effecten.

**Bijwerkingen.** Behalve effectiviteit kan het bijwerkingenprofiel de keuze voor antihypertensieve therapie mede bepalen. Bètablokkers gaan relatief vaak gepaard met bijwerkingen. ARB's hebben de minste bijwerkingen, maar zijn relatief minder onderzocht bij ongecompliceerde hypertensie en zijn doorgaans (behalve losartan) kostbaar. Diuretica en bètablokkers verhogen in geringe mate de glucoseconcentratie (Aksnes 2005; Mancia 2006), maar de prognostische betekenis hiervan is omstreden. De combinatie ARB's, diuretica en bètablokkers dient te worden vermeden bij patiënten met een extra verhoogd risico op DM, bijvoorbeeld in geval van obesitas en/of een gestoorde glucosespiegel (nuchter glucose 6,1 tot 6,9 mmol/l) (Aksnes 2005; Mancia 2006), maar ook de prognostische betekenis hiervan is omstreden.

*Prijverschillen.* In alle genoemde klassen zijn inmiddels generieke middelen tegen relatief lage kosten beschikbaar.

*Voorkeurscombinaties.* In algemene zin kunnen de antihypertensiva worden ingedeeld in RAS-afhankelijke bloeddrukverlagers (bètablokkers, ACE-remmers, ARB's) en RAS-onafhankelijke bloeddrukverlagers (diuretica en calciumantagonisten). Op pathofysiologische gronden hebben combinaties van RAS-afhankelijke en RAS-onafhankelijke middelen de voorkeur (Brown 2003). Er bestaat bijvoorbeeld veel ervaring met de combinatie van RAS-remmers met diuretica. Ook de combinatie ACE-remmer met calciumantagonist liet recent goede resultaten zien (Jamerson 2008). Overigens wordt de combinatie van de calciumantagonisten verapamil en diltiazem met bètablokkers afgeraden vanwege het verhoogde risico op prikkelgeleidingsstoornissen.

Op grond van de beschikbare literatuur kan geen specifieke behandelstrategie overtuigend als beste worden aangewezen. Op grond van de verschillende overwegingen, waaronder effectiviteit, bijwerkingen, pathofysiologische kennis en kosten is de hierna genoemde strategie verdedigbaar bij patiënten die niet onder een van de in paragraaf 4.2.2.2 genoemde specifieke klinische condities (tabel 6) vallen.

*Stappenplan.* De meeste patiënten met hypertensie zijn ouder dan 50 jaar. Bij ongecompliceerde hypertensie bij niet-negroïde patiënten ouder dan 50 jaar kan doorgaans worden gestart met een diureticum, bijvoorbeeld chloortalidon of hydrochloorthiazide 12,5 tot 25 mg, dan wel indapamide 2,5 mg. Een calciumantagonist als middel van eerste keuze is vermoedelijk gelijkwaardig en heeft in geval van bijwerkingen van diuretica dus de voorkeur. Als tweede stap kan een combinatietablet van diureticum met ACE-remmer worden overwogen, bij bijwerkingen (prikkelhoest) te vervangen door een combinatietablet met een ARB. Als derde stap kunnen de 3 genoemde klassen (diureticum / ACE-remmer of ARB / calciumantagonist) worden gecombineerd. Bij intolerantie voor een van de eerder genoemde middelen is een bètablokker een redelijk alternatief (tabel 5). Dit stappenplan is grotendeels gebaseerd op de Britse aanbevelingen bij hypertensie (National Institute for Health and Clinical Excellence 2006). In deze aanbevelingen wordt weliswaar de leeftijd van 55 jaar gebruikt, maar deze leeftijdsgrens is arbitrair; in overeenstemming met de leeftijdsgrens voor jongere patiënten en de risicoschatting voor rokers is ervoor gekozen om in deze richtlijn de leeftijd van 50 jaar te hanteren. In de buurt van deze leeftijd gaat hypertensie met hoge reninewaarden over in hypertensie met lage reninewaarden (Deary 2002; Dickerson 1999; NICE 2006).

*Voorkeursmedicatie bij specifieke patiëntengroepen.* Bij relatief jonge patiënten (< 50 jaar) kan vanwege de hogere reninewaarden het best worden gestart met een ACE-remmer, bij bijwerkingen te vervangen door een ARB of een bètablokker. Bij onvoldoende effect kan een diureticum of calciumantagonist worden toegevoegd, of beide middelen als toevoeging van één van deze middelen nog steeds onvoldoende effect heeft.

Bij ouderen (> 70 jaar) is er een lichte voorkeur voor behandeling met een diureticum en/of een calciumantagonist. Indien orthostatische hypotensie een probleem vormt, lijken ACE-remmers – al dan niet met een calciumantagonist – minder klachten te geven. In alle gevallen geldt bij ouderen ‘start low, go slow’ (Beckett 2008; Bejan-Angoulvant 2010). Bij negroïde personen is de hypertensie juist vaak ongevoelig voor renine en zijn calciumblokkers en diuretica doorgaans het meest effectief (Brewster 2004). Bij diverse aandoeningen is er sprake van voorkeursmedicatie voor hypertensie en kunnen de vigerende richtlijnen worden gehanteerd (zie ook tabel 6 in paragraaf 4.2.2.2). Een uitvoerige toelichting is elders te vinden (Mancia 2007). Bij vrouwen gaan overgangsklachten vaak gepaard met hypertensie. Een aantal studies heeft laten zien dat behandeling met antihypertensiva de overgangsklachten doet verminderen (Gast 2008; Maas 2009).

### **Noot 35. Aanbevolen cholesterolverlagers**

In meerdere grootschalige gerandomiseerde trials werd aangetoond dat statines het risico op (nieuwe) manifestaties van HVZ verminderen, zowel bij patiënten met HVZ (Anon 1994; Armitage 2010; Colhoun 2004; De Lemos 2004; Downs 2001; Heart Protection Study Collaborative Group 2002; Koren 2004; Kushiro 2009; LaRosa 2005; Pedersen 2005; Ridker 2005; Serruys 2002; Sever 2003; Shepherd 1995; Shepherd 2002; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998) als bij personen zonder HVZ met een hoog risico op HVZ (Baigent 2005; Baigent 2010; Dahlof 2005; Ridker 2008). In de meeste trials en richtlijnen wordt LDL als controlemaat gebruikt voor het preventieve effect van statines. Statines waarvan de effectiviteit en veiligheid is bewezen, zijn simvastatine (Anon 1994; Baigent 2005; Heart Protection Study Collaborative Group 2002), atorvastatine (Amarencu 2007; Colhoun 2004; Dahlof 2005; Sever 2003), rosuvastatine (Ridker 2008), pravastatine (Sacks 1996; Shepherd 1995; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998) en fluvastatine (Serruys 2002). Gegevens over de effectiviteit van statines bij ouderen (> 65 jaar) en bij vrouwen zijn relatief schaars. De beschikbare gegevens (Baigent 2005; Mizuno 2008; Ridker 2008; Shepherd 2002) laten echter zien dat de effectiviteit van statines bij deze groepen vergelijkbaar is met die bij jongeren en bij mannen. Extrapolatie van de effectiviteit van statinegebruik naar ouderen en naar vrouwen in het algemeen is daarom verdedigbaar.

Alle in Nederland geregistreerde statines kunnen worden toegepast ter preventie van HVZ. De mate waarin ze de LDL-concentratie verlagen verschilt (Law 2003b). Voor alle statines geldt dat de procentuele daling van het LDL niet afhangt van het uitgangsk- LDL (tabel 11). Hoe hoger de dosering van de statine, des te verder daalt het risico op HVZ; deze daling is echter veel kleiner dan het al bereikte effect van de

lagere statinedosering (Baigent 2005; Pedersen 2005). Het gevolg hiervan is dat iedere verdere verlaging van het LDL steeds minder effectief is ('de eerste klap is een daalder waard').

**Tabel 11. Procentuele afname (95%-BI) van de serumconcentratie LDL-cholesterol van de in Nederland geregistreerde statines per dosiseenheid**

Statinedosis	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
simvastatine	23% (19-25)	27% (25-29)	32% (30-34)	37% (34-39)	42% (38-46)
rosuvastatine	38% (36-40)	43% (41-45)	48% (46-51)	53% (50-56)	
atorvastatine	31% (27-36)	37% (34-41)	43% (39-47)	49% (44-54)	55% (48-62)
pravastatine	15% (11-19)	20% (17-22)	24% (23-26)	29% (27-30)	33% (29-37)
fluvastatine	10% (4-16)	15% (11-19)	21% (19-24)	27% (25-29)	

Gebaseerd op Law 2003b. BI = betrouwbaarheidsinterval.

Simvastatine 40 mg/d wordt als referentie beschouwd. De gemiddelde LDL-daling die hiermee wordt bereikt is 37% (tabel 11). Behandeling dient altijd te starten met simvastatine 40 mg/d, of eventueel een lagere dosis indien het LDL weinig hoger is dan de streefwaarde. Uit de tabel valt af te leiden dat bij een LDL van 4,0 mmol/l ongeveer de helft van de gebruikers de streefwaarde haalt (37% reductie) met simvastatine 40 mg/d. Bij een lagere LDL-uitgangswaarde is die kans groter, bij een hogere LDL-uitgangswaarde kleiner. De individuele variatie in gevoeligheid voor statines is echter niet goed bekend. Een minder grote daling van het LDL dan verwacht kan het gevolg zijn van een verlaagd uitgangs-LDL ten gevolge van een operatie of tijdelijke ziekte (bijvoorbeeld een hartinfarct of onbehandelde hypothyroïdie).

Om deze reden, en op grond van kostenoverwegingen, kan men toch altijd eerst starten met simvastatine 40 mg/d. Indien de LDL-streefwaarde met simvastatine 40 mg/d niet wordt gehaald, komen atorvastatine  $\geq$  20 mg/d of rosuvastatine  $\geq$  10 mg/dag in aanmerking. Andere keuzes zijn gemiddeld niet of nauwelijks effectiever. Uit de economische analyse (bijlage 3) blijkt dat rosuvastatine 20 mg/d kosteneffectiever is dan atorvastatine 40 mg/d. Echter, in 2012 verloopt het patent op atorvastatine, waardoor er wijzigingen in de kosteneffectiviteit kunnen gaan optreden. Gezien de vergelijkbare effectiviteit van genoemde doseringen wordt aanbevolen om de goedkoopste van deze statines voor te schrijven. Het maximaal haalbare effect op het LDL is gemiddeld ongeveer 55% en wordt bereikt met rosuvastatine 40 mg/d en atorvastatine 80 mg/d. Wederom wordt aanbevolen om het goedkoopste middel voor te schrijven. Zie [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl).

### **Noot 36. Streefwaarde voor cholesterol**

In de meeste recente trials en richtlijnen wordt LDL als controlemaat gebruikt voor de behandeling van hypercholesterolemie. De TC-daling door statines is



voor het grootste deel toe te schrijven aan een LDL-daling. In de Europese richtlijn wordt een LDL-streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l gehanteerd voor patiënten met HVZ en voor patiënten met DM (Graham 2007).

De streefwaarde voor LDL is  $\leq 2,5$  mmol/l bij zowel patiënten met HVZ als patiënten zonder HVZ met een verhoogd risico. Het advies in de richtlijn uit 2006 om bij patiënten met een hoog risico op HVZ maar zonder manifeste ziekte te volstaan met 1 mmol/l LDL-daling, komt te vervallen. Dit berust op de overwegingen dat de voordelen (grotere preventie van HVZ met de eraan gekoppelde reductie van ziektekosten) groter zijn dan de nadelen (toename van medicamenteuze kosten en kans op ernstige bijwerkingen):

Net als bij bloeddruk, is er een continu verband tussen het LDL en het risico op HVZ. Dit blijkt zowel uit observationele data, randomised controlled trials en metaregressieanalyses (Anon 1994; Armitage 2010; Baigent 2005; Colhoun 2004; De Lemos 2004; Heart Protection Study Collaborative Group 2002; Koren 2004; LaRosa 2005; Ridker 2005; Ridker 2008; Sever 2003; Shepherd 1995; Staessen 2001; ALLHAT 2002; Yusuf 2004), die alle laten zien dat wie de laagste waarde bereikt, het laagste risico heeft op HVZ (binnen zekere grenzen, maar zeker tot een LDL ruim onder de 2,5 mmol/l). Gemiddeld genomen laten deze studies zien dat iedere mmol/l daling van het LDL ongeveer 20% reductie geeft van het relatieve risico op ziekte of sterfte door HVZ, en 10% daling van het relatieve risico op sterfte in het algemeen, al zijn de verschillen niet in elke studie significant. Dit geldt gelijkelijk voor patiënten mét HVZ en bij patiënten zónder HVZ met een verhoogd risico, al is naar deze tweede groep patiënten een geringer aantal studies verricht en is er niet onderzocht of ophoging van de dosis statines bij hen effectief is. Risicofuncties zoals SCORE, de huidige risicotabel en de Framingham Risk Score zijn gebaseerd op regressieanalyses en laten ook zien dat meer risicofactoren en hogere niveaus van risicofactoren gepaard gaan met een slechtere prognose, ofwel: risicoreductie heeft een continu karakter.

Het hanteren van een LDL-streefwaarde van  $\leq 2,5$  mmol/l is kosteneffectief. Een bedrag van € 20.000 per QALY wordt over het algemeen als kosteneffectief beschouwd. Het hanteren van de streefwaarde van 2,5 mmol/l valt onder die drempel als wordt gekozen voor: 1) simvastatine 40 mg/d, 2) rosuvastatine 20 mg/d en 3) rosuvastatine 40 mg/d. Als de prijs van atorvastatine 40 mg/d zodanig daalt dat deze onder de prijs van rosuvastatine 20 mg/d komt, wordt atorvastatine kosteneffectiever dan rosuvastatine (bijlage 3).

De kans op preventie van HVZ door daling van het LDL tot 2,5 mmol/l is groter dan het risico op ernstige bijwerkingen zoals rhabdomyolyse, myopathie en leverenzymstijging (zie noot 35 en noot 37 (Baigent 2005)).

### **Noot 37. Bijwerkingen van statines**

Het blijkt dat niet iedereen statines even goed verdraagt.

De meest gevreesde bijwerking rabdomyolyse (ernstige myopathie met spierafbraak en myoglobinemie en myoglobulinurie waardoor urine bruin kleurt en nierschade kan ontstaan) is uiterst zeldzaam: 0,44% per 100 patiëntjaren (Graham 2004). In de meta-analyse van de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators werden de gegevens verzameld uit 14 gerandomiseerde trials (n = 90.056) met statines. Rabdomyolyse trad op bij 0,023% van de 39.884 patiënten in de statinegroep en bij 0,015% van de 39.817 patiënten in de controlegroep. Het 5-jaars 'excess' risico op rabdomyolyse met statines bedroeg 0,01% (Baigent 2005). Genetische varianten bij de eliminatie van statines kunnen leiden tot een forse toename van de plasmaconcentratie van een statine (Neuvonen 2008) en maken het moeilijk om te voorspellen bij wie rabdomyolyse zal optreden.

Myopathie, gedefinieerd als een serumcreatinekinas (CK) gehalte van meer dan 10 keer de normale waarde (Armitage 2007), is als bijwerking beschreven in klinische trials en postmarketingrapporten (Pasternak 2002), en komt bij 0,1% tot 0,5% van de patiënten voor. CK-stijging tot 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde treedt in 1% tot 2% van gebruikers op en is klinisch niet relevant (Armitage 2007). Het risico op myopathie hangt waarschijnlijk samen met de statinedosis (Sheikh-Ali 2007).

Lichte stijging van de serumtransaminasen treedt op bij 0,1% tot 1,5% van de statinegebruikers (meestal tot maximaal 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde). Deze stijgingen lijken klinisch niet relevant te zijn (Armitage 2007). Leverfalen waarbij een relatie met statinegebruik niet kan worden uitgesloten, lijkt een extreem zeldzaam fenomeen: minder dan 1 (0,69) per miljoen prescripties (FDA database genoemd in (Davidson 2007)). Het risico op transaminasestijging lijkt toe te nemen bij hogere doseringen statine en hogere plasmaconcentratie, niet met de mate van LDL-verlaging (Josan 2008; Sheikh-Ali 2007). Er zijn geen aanwijzingen dat de enzymstijging gepaard gaat met een verhoogd risico op blijvende leverschade (Armitage 2007; Charles 2005). Verhoogde transaminasen normaliseren in het algemeen na staken van de statinebehandeling (Armitage 2007; Charles 2005; Davidson 2007).

Spierpijn of spierstijfheid zonder CK-stijging bij statinegebruikers komt vaker voor. De gerapporteerde incidentie van spierklachten bij statinegebruik varieert enigszins. In een meta-analyse van 119 studies met meer dan 86.000 personen was het risico op spierklachten (zonder een verhoogd CK) 9% groter bij statinegebruikers dan bij controlepersonen (McClure 2007). In een narratieve review van observationele studies wordt vermeld dat 5 tot 18% van de statinegebruikers spierklachten krijgt (Joy 2009).

Bij spierklachten of een stijging van de transaminasen die groter is dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde kan men de statinetoediening staken, en eventueel hervatten in een lagere dosering, of een andere statine voorschrijven na evaluatie

van de spierpijn en/of normalisatie van de leverenzymen. Hierbij lijkt fluvastatine de minste bijwerkingen te geven, maar een willekeurige andere statine kan ook goed worden verdragen (Joy 2009).

Het risico op hinderlijke tot ernstige bijwerkingen neemt toe bij interacties met sommige comedicaatie. Interactie met zulke medicijnen kan tot myotoxiciteit en uiteindelijk rhabdomyolyse leiden (noot 38).

In het verleden werd statinegebruik in verband gebracht met een toegenomen incidentie van maligne tumoren. In de meta-analyse van de CTT deden zich 5103 gevallen van kanker voor tijdens een gemiddelde follow-up van 4,7 jaar. Er werd geen verschil gevonden tussen de interventie- en de controlegroep (relatieve risico (RR) 1,0 (95%-BI 0,95 tot 1,06)) (Baigent 2005). Er is discussie over het optreden van DM tijdens statinegebruik. Het optreden van DM is echter een klein effect dat niet opweegt tegen de preventieve effectiviteit van statines (Sattar 2010).

Uit een meta-analyse van gegevens van 4 dubbelblind gerandomiseerde trials die aan strenge selectiecriteria voldeden, kunnen NNT (number needed to treat) en NNH (number needed to harm) worden afgeleid (Silva 2007) (tabel 12). Uit deze meta-analyse blijkt dat hogere statinedoseringen meer kans geven op bijwerkingen. Tevens blijkt in deze studie dat vooral patiënten met een instabiele HVZ (recent acuut coronaire syndroom) baat hebben bij een hoge dosering statine. Bij patiënten met stabiele HVZ is nauwelijks sprake van extra risicoreductie door een hogere statinedosis. Het is dus van beperkt nut om bij stabiele HVZ of bij personen zonder HVZ hoge dosis statines voor te schrijven.

**Tabel 12. Effecten en bijwerkingen van hogere doseringen statines bij patiënten met instabiele of stabiele HVZ (27.548 patiënten, 108.049 patiëntjaren)**

	Absolute risicoreductie	NNT	95%-BI
cardiovasculaire sterfte	0,4%	229	119-2844
hartinfarct	1,0%	99	63-224
beroerte	0,6%	166	98-526
	Absolute risicotoename	NNH	95% BI
ongewenste bijwerking	3,4%	30	24-37
afbreken medicatie door ongewenste bijwerking	2,1%	47	35-69
ASAT of ALAT $\geq$ 3x ULN	1,2%	86	72-106
CK $\geq$ 10x ULN	0,1%	1534	890-5528

Gebaseerd op Silva 2007. ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; BI = betrouwbaarheidsinterval; CK = creatininekinase; ULN = upper limit of normal.

NNT (number needed to treat) en NNH (number needed to harm) = het aantal patiënten dat gedurende gemiddeld 3,5 jaar moet worden behandeld om 1 cardiovasculair eindpunt te voorkomen respectievelijk 1 ongewenste bijwerking te veroorzaken.

### **Noot 38. Relevante interacties met statines**

Omdat hogere statinedoseringen geassocieerd zijn met bijwerkingen zoals myopathie en rhabdomyolyse, is het van belang inzicht te hebben in het gebruik van geneesmiddelen die kunnen leiden tot stijgingen van de statinespiegels. Het is eveneens ongewenst dat patiënten geneesmiddelen gebruiken die kunnen leiden tot een sterke daling van de statinespiegels, omdat dit kan resulteren in onderbehandeling en een verhoogd risico op HVZ.

Statinespiegels kunnen onder andere veranderen door beïnvloeding van de eliminatie of van het transport in de lever en de darmwand. Eliminatie van statines geschiedt in het algemeen via oxiderende leverenzymen (onder andere de enzymen van cytochroom P<sub>450</sub> (CYP)-enzymstelsel). Het meest voorkomende metaboliserende enzym in de lever en in de darmwand is CYP<sub>3A4</sub>. Simvastatine en atorvastatine worden via dit enzym omgezet. Omdat veel frequent voorgeschreven geneesmiddelen dit CYP<sub>3A4</sub> enzym (sterk) kunnen remmen of versnellen, komen farmacokinetische interacties met simvastatine en atorvastatine in de praktijk veelvuldig voor. Fluvastatine en rosuvastatine worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen die voor interacties minder relevant zijn. Pravastatine wordt niet of nauwelijks door CYP-enzymen afgebroken (Neuvonen 2006).

Zeer sterke remmers van CYP<sub>3A4</sub> zijn de antimycotica itraconazol, ketoconazol en voriconazol, de proteaseremmer ritonavir en grapefruitsap. Gelijktijdig gebruik met simvastatine (en atorvastatine) kan leiden tot 10- tot 20-voudige stijgingen van de simvastatinespiegels (Jacobson 2004; Lilja 1998; Neuvonen 1998). Rekening houdend met het feit dat de normale maximale dagdosering al een verhoogd risico op myopathie geeft in vergelijking met lagere doseringen, is het duidelijk dat gebruik van sterke CYP<sub>3A4</sub>-remmers met atorvastatine en simvastatine geheel moet worden vermeden. Minder sterke remmers van CYP<sub>3A4</sub> zijn de macrolide antibiotica azitromycine, claritromycine en erytromycine, de calciumantagonisten diltiazem en verapamil, het antimycoticum fluconazol en het anti-aritmicum amiodaron. Hoewel de farmacokinetische interactie-effecten geringer zijn (spiegelstijgingen met een factor 3-5) (Kantola 1998), kan ook combinatie met deze middelen beter worden vermeden. In elk geval dienen atorvastatine en simvastatine laag te worden gedoseerd als ze met matig sterke CYP<sub>3A4</sub>-remmers worden gecombineerd en moet de voorschrijver in een dergelijke situatie extra alert zijn op klachten van spierpijn.

Omdat het enzym CYP<sub>3A4</sub> sterk te versnellen is door bepaalde geneesmiddelen, is het ook mogelijk dat de werkzaamheid van atorvastatine en simvastatine door andere geneesmiddelen sterk wordt verlaagd. Vooral de enzyminductoren rifampicine en carbamazepine (Kyrklund 2000; Ucar 2004), maar ook middelen als fenobarbital, fenytoïne, efavirenz en nevirapine kunnen de simvastatinespiegels met 70% tot 95% reduceren. Pravastatine is hier aanzienlijk minder gevoelig voor dan atorvastatine en simvastatine (Kyrklund 2004). Ciclosporine geeft sterke interacties met statines,

omdat het een stijging van de plasmaspiegel kan veroorzaken via een transporter enzym dat de opname van statines in de lever reguleert (Asberg 2003).

### **Noot 39. Beleid bij therapieresistente hypertensie**

TRH komt veel voor; in klinische trials is de prevalentie van ongecontroleerde hypertensie ondanks behandeling 20% tot zelfs 47% (Benner 2008). Ongecontroleerde hypertensie is echter niet hetzelfde als TRH. Alvorens de diagnose TRH wordt gesteld, dient therapietrouw te worden gecontroleerd en moeten bloeddrukverhogende medicatie en middelen (paragraaf 3.1.1) zo mogelijk worden gestaakt. Secundaire hypertensie (noot 15, tabel 10) speelt relatief vaak een rol bij het ontstaan van TRH.

Van belang is dat TRH vaak multifactorieel is bepaald. De belangrijkste risicofactor voor TRH is leeftijd ( $\geq 60$  jaar). TRH komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Leefstijlfactoren spelen een belangrijke rol: obesitas, excessief zoutgebruik en alcoholgebruik verhogen het risico op TRH. Hoe obesitas de bloeddruk verhoogt, is niet precies bekend, maar bemoeilijkt natriumexcretie en toegenomen activiteit van het sympathisch zenuwstelsel en van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem spelen een rol. Zogenoemde zoutgevoelige hypertensie komt vooral voor bij ouderen, negroïde mensen, en bij patiënten met DM of chronisch nierfalen. Overmatig alcoholgebruik kan ook leiden tot TRH. Ook genetische factoren zouden bij TRH een grotere rol kunnen spelen dan bij 'gewone' hypertensie. Er zijn aanwijzingen dat varianten in genen die een rol spelen bij de natriumterugresorptie in de nier, zoals die voor het epitheliale natriumkanal en voor het  $\alpha$ -hydroxysteroiddehydrogenase type 2, geassocieerd zijn met TRH.

Naar TRH is nog weinig systematisch onderzoek verricht. De prognose is niet goed bekend, maar het cardiovasculaire risico is waarschijnlijk hoog door vaak langdurig aanwezige ernstige hypertensie en frequent aanwezige comorbiditeit, zoals DM, slaapapnoe, chronisch nierfalen en linkerventrikelhypertrofie. De mate waarin de prognose verbetert door adequate behandeling is onbekend. Patiënten met TRH door een wittejas-effect lijken een lager risico op HVZ te hebben dan patiënten met 'echte' TRH.

### **Noot 40. De plaats van medicamenten anders dan statines bij de behandeling van dyslipidemie indien de streefwaarde LDL-cholesterol niet wordt gehaald**

Als medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie is geïndiceerd, hebben statines uitdrukkelijk de voorkeur. Er zijn niettemin situaties waarin andere lipidenverlagende middelen dan statines in de praktijk worden overwogen:

- Bij een LDL  $> 2,5$  mmol/l ondanks behandeling met een statine, of als een statine is gecontraïndiceerd of niet wordt verdragen.
- Bij hypertriglyceridemie boven een zekere grenswaarde (de literatuur noemt  $> 6$ ,  $> 11$  en  $> 17$  mmol/l (Brunzell 2007)) is verlagings van het triglyceridgehalte geïn-

diceerd vanwege het risico op pancreatitis. In navolging van de Europese CVRM-richtlijn (Graham 2007) wordt de grens van triglyceriden > 10 mmol/l gehanteerd. Raadpleeg in individuele gevallen eventueel een internist.

De belangrijkste andere lipidenverlagende middelen zijn 1) acipimox, 2) ezetimibe, 3) fibraten, 4) galzuurbindende harsen, 5) nicotinezuur en 6) omega-3-vetzuren.

*Acipimox.* Dit middel verlaagt het triglyceridgehalte en verhoogt het HDL-gehalte. Effecten van acipimox op HVZ zijn niet onderzocht.

*Ezetimibe.* Deze cholesterolabsorptieremmer wordt in de praktijk goed verdragen. Het middel verlaagt het LDL (met ongeveer 20%). Er zijn echter geen RCT's bekend naar de effecten op HVZ van ezetimibe alleen of ezetimibe in combinatie met statines.

*Fibraten.* Bezafibraat, ciprofibraat, fenofibraat en gemfibrozil verlagen het triglyceridgehalte. Het HDL stijgt enigszins en het LDL daalt enigszins. Twee RCT's hebben laten zien dat gemfibrozil als monotherapie de incidentie van HVZ verlaagt (Rubins 1999; Frick 1987; Anon 2000). Voor bezafibraat bleek in één RCT geen duidelijk effect op de incidentie van HVZ (Anon 2000). Bij DM2 bleek fenofibraat geen significant effect te hebben op de incidentie van HVZ (Keech 2005). Bovendien is fenofibraat in Nederland niet geregistreerd. Er zijn geen RCT's over HVZ gerapporteerd waarin de combinatie van een statine met een in Nederland geregistreerd fibraat werd vergeleken met een statine alleen.

*Galzuurbindende harsen.* Colestyramine en colesevelam onderbreken de enterohepatische kringloop van galzuren. De lever reageert met verhoogde synthese van cholesterol en verhoogde expressie van LDL-receptoren. Het netto-effect is daling van het LDL (met 10-20%). Er is beperkt bewijs (bij mannen zonder HVZ) dat cholestyramine als monotherapie de incidentie van HVZ verlaagt (Anon 1984). Er zijn geen RCT's verricht naar de effecten op HVZ van een statine plus een hars vergeleken met een statine alleen. In de praktijk wordt cholestyramine vaak slecht verdragen; dit geldt in mindere mate voor colesevam.

*Nicotinezuur* verlaagt het triglyceriden- en LDL-gehalte en verhoogt het HDL-gehalte. In de praktijk wordt nicotinezuur vaak slecht verdragen (flushing). Er is een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte beschikbaar die minder bijwerkingen (vooral flushing) geeft dan de vorm zonder gereguleerde afgifte. Er is beperkt bewijs (opnieuw alleen bij mannen) dat nicotinezuur (als monotherapie) de incidentie van HVZ verlaagt (Canner 1986). Er zijn geen RCT's verricht naar de effecten op HVZ van een statine plus nicotinezuur vergeleken met een statine alleen.

*Omega-3-vetzuren ethylesters.* 'Omega-3-vetzuren', eicosapentaenzuur en docosapentaenzuur verlagen in een dosering van 2 tot 4 g/d het triglyceridgehalte. Effecten van deze doseringen op HVZ zijn niet aangetoond, noch als monotherapie noch in combinatie met statines.

Indien een statine wordt verdragen, maar het LDL blijft hoger dan 2,5 mmol/l en/of de triglyceriden > 10 mmol/l is terughoudendheid geboden met toevoeging van LDL-verlagende middelen (ezetimibe, galzuurbindende harsen en nicotinezuur) en triglyceridenverlagende middelen (acipimox, fibraten, nicotinezuur en omega-3-vetzuren), want er is geen bewijs dat de combinatie van één van deze middelen met een statine een groter effect heeft op de incidentie van HVZ dan een statine alleen. Indien een combinatie in enkele gevallen toch wordt voorgeschreven ter preventie van pancreatitis, dient niet gemfibrozil aan simvastatine of atorvastatine te worden toegevoegd.

Indien een statine niet wordt verdragen of is gecontraïndiceerd en medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie gewenst is:

- Bij een LDL > 2,5 mmol/l: er is slechts beperkt (cholestyramine, nicotinezuur) of geen (colesevelam, ezetimibe) bewijs dat LDL-verlagende middelen de incidentie van HVZ verlagen. Sterke terughoudendheid met het toepassen van deze middelen wordt aanbevolen.
- Bij een LDL ≤ 2,5 mmol/l in combinatie met een laag HDL-cholesterol en een hoog triglyceride komen gemfibrozil of nicotinezuur in aanmerking, aangezien in enkele studies is aangetoond dat deze middelen als monotherapie bij mannen de incidentie van HVZ verlagen (zie hiervoor). Van de overige triglyceriden-verlagende middelen (acipimox, de overige fibraten, nicotinezuur en omega-3-vetzuren) is er geen bewijs dat deze middelen het risico op HVZ verminderen.

#### **Noot 41. Therapietrouw**

Bij onvoldoende effect van bloeddruk- en cholesterolverlagende medicatie is het van belang de therapietrouw na te gaan. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de therapietrouw bij preventief gebruik van medicatie matig is. Na opname in het ziekenhuis in verband met een hartinfarct bleek dat na 6 maanden het percentage patiënten dat de bij ontslag voorgeschreven medicatie niet meer innam aanzienlijk was: 12% van de patiënten die bètablokkers kregen voorgeschreven, 20% van degenen die ACE-remmers kregen en 13% van degenen die statines zouden moeten innemen (Eagle 2004). Onderzoek bij patiënten die antihypertensiva kregen voorgeschreven, toonde aan dat op lange termijn een derde van de patiënten dit middel altijd inneemt, een derde dit soms inneemt en een derde het middel helemaal niet inneemt (Krousel-Wood 2004; McInnes 1999).

Ook de cholesterolverlaging die in klinische onderzoeken met behulp van statines wordt bereikt, blijkt in de praktijk vaak niet haalbaar vanwege onvoldoende therapietrouw (Frolkis 2002). Van statines is bekend dat na een periode van 5 jaar de helft van de patiënten met de medicatie is gestopt (Avorn 1998). Aspirine werd door 10% tot 50% van de patiënten niet dagelijks ingenomen en 30% van de patiënten stopte uiteindelijk helemaal met slikken ervan. Hierbij bleken factoren als DM, depressie, comorbiditeit en opleidingsniveau een rol te spelen (Herlitz 2010).

Mogelijk beïnvloedende factoren bij onvoldoende therapietrouw zijn de doseringsfrequentie en de bijwerkingen (Pettinger 1999). Het aantal malen per dag dat medicatie moet worden ingenomen is omgekeerd evenredig met de therapietrouw (Claxton 2001). Ook depressie, polyfarmacie en de mate van medicatievergoeding hebben negatieve invloed op de therapietrouw (Briesacher 2007; Garner 2010; Piette 2006). Cognitieve stoornissen kunnen mogelijk ook een rol spelen bij (onbedoelde) therapieontrouw. Patiëntvoorlichting en -motivatie kunnen waarschijnlijk de therapietrouw bevorderen. Ontwikkelingen op het gebied van zelfmanagement streven hiernaar. Therapietrouw is na te gaan door neutrale vragen te stellen op een liefst neutrale wijze en toon (Haynes 2005):

- 1 Neemt u uw medicijnen in volgens de voorschriften?
- 2 Vergeet u wel eens uw medicijnen in te nemen? Zo ja, hoe vaak bent u dit gisteren en de afgelopen week vergeten?

Bij een positief antwoord op vraag 1 en een negatief antwoord op vraag 2, wordt de patiënt als therapietrouw beschouwd. Is dat niet het geval, dan kunnen aanvullend de volgende vragen worden gesteld om het soort therapieontrouw vast te stellen:

- 3 Neemt u een andere dosering? Zo ja, waarom?
- 4 Hebt u de frequentie van innemen veranderd? Zo ja, waarom?
- 5 Neemt u de pillen in op andere tijden dan is voorgeschreven? Zo ja, waarom?

Een indirecte aanwijzing of patiënten therapietrouw zijn, is of ze hun afspraak op het spreekuur nakomen of niet (Stephenson 1993).

#### **Noot 42. Controlefrequentie**

Er is weinig onderzoek verricht naar de optimale frequentie van het controleren van de bloeddruk en het cholesterolgehalte. Er is een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij huisartsen, waarin gedurende 3 jaar werd bestudeerd of een 3-maandelijkse bloeddrukcontrole gedurende 3 jaar tot betere effecten leidde dan een 6-maandelijkse controle (Birtwhistle 2004). Gemeten effecten betroffen de bloeddrukinstelling, de patiënttevredenheid en de therapietrouw. De onderzoekspopulatie bestond uit 609 patiënten met verhoogde bloeddruk die werden behandeld met minimaal één bloeddrukverlagend medicijn en bij wie de bloeddruk gedurende minimaal 3 maanden voor de start van het onderzoek  $\leq 140$  mmHg was. Beide frequenties van bloeddrukcontrole gaven vergelijkbare resultaten op alle onderzochte effecten. Wel bleek dat bij ongeveer 20% van beide groepen de bloeddruk niet onder controle kon worden gehouden. Dit zou erop kunnen wijzen dat niet alleen de frequentie van de follow-up van belang is, maar bijvoorbeeld ook de relatie tussen arts en patiënt, of het op de juiste wijze toepassen van de richtlijnen. Daarnaast speelt therapietrouw mogelijk een rol. Gezien de beperkte invloed van het aantal bloeddruk- en cholesterolmetingen op de regulatie, wordt bij een stabiele instelling een jaarlijkse controle voldoende geacht.



**Noot 43. Poging tot staken van medicatie wordt niet geadviseerd**

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij 202 oudere patiënten (leeftijd  $\geq 65$  jaar) met goedgereguleerde verhoogde bloeddruk zonder tekenen van hartfalen, volgde na staken van de diuretische medicatie een persisterende gemiddelde bloeddrukstijging van 15 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch (Walma 1997). Ook andere onderzoeken toonden aan dat de meerderheid van de patiënten na een dosisverlaging of een stoppoging reageerde met een verhoging van de bloeddruk (Fletcher 1988; Van Kruijsdijk 1991).

Het effect van staken van statines op het cholesterolgehalte en de mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van HVZ is niet onderzocht. Na staken van statines lopen de cholesterolwaarden spoedig weer op. Wel hebben langetermijnonderzoeken aangetoond dat statines veilig zijn, zodat er weinig argumenten zijn om de medicatie te staken (Pedersen 2000).

# Bijlagen

## Bijlage 1 Richtlijnen met aanbevelingen over cardiovasculair risicomanagement voor specifieke aandoeningen of patiëntencategorieën

Titel/onderwerp richtlijn	Initiërende/organiserende vereniging/instelling (website)	jaar
<b>Huisartsenrichtlijnen</b>		
<i>Acuut coronair syndroom</i>	Nederlands Huisartsen	2003
<i>Atriumfibrilleren</i>	Genootschap ( <a href="http://www.nhg.org">www.nhg.org</a> )	2010
<i>Beleid na doorgemaakt myocardinfarct</i>		2005
<i>Chronische nierschade (Landelijke Transmurale Afspraak)</i>		2009
<i>CVA</i>		2004
<i>Diabetes mellitus type 2</i>		2006
<i>Familiaire hypercholesterolemie (Standpunt)</i>		2006
<i>Hartfalen</i>		2010
<i>Obesitas</i>		2010
<i>Perifeer arterieel vaatlijden</i>		2003
<i>PreventieConsult module Cardiometabool Risico</i>		2010
<i>Stabiele angina pectoris</i>		2004
<i>Stoppen met roken</i>		2007
<i>TIA</i>		2004
<b>Multidisciplinaire &amp; specialistenrichtlijnen</b>		
<i>Obesitas bij volwassenen en kinderen</i>	Kwaliteitsinstituut voor de	2008
<i>Veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose</i>	Gezondheidszorg CBO ( <a href="http://www.cbo.nl">www.cbo.nl</a> )	2008
<i>Tabaksverslaving</i>		2009
<i>Hartfalen</i>	Nederlands Huisartsen Genootschap ( <a href="http://www.nhg.org">www.nhg.org</a> )	2010 2009
<i>Cardiovasculair risicomanagement</i>	Nederlandse Internisten	2005
<i>Chronische nierschade</i>	Vereniging ( <a href="http://www.internisten.nl">www.internisten.nl</a> )	2009
<i>Hypertensieve crisis</i>		2003
<i>Diabetische nefropathie</i>		2006
<i>Diabetische voet</i>		2006
<i>Hypertensieve crisis</i>		2010
<i>Diabetische retinopathie</i>	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap ( <a href="http://www.oogheelkunde.nl">www.oogheelkunde.nl</a> )	2006

Titel/onderwerp richtlijn	Initiërende/organiserende vereniging/instelling (website)	jaar
<b>Multidisciplinaire &amp; specialistenrichtlijnen (vervolg)</b>		
<i>Acuut myocardinfarct met ST-segmentelevatie</i>	Nederlandse Vereniging voor	2008
<i>Acuut myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie</i>	Cardiologie / European	2007
<i>Atriumfibrilleren</i>	Society of Cardiology	2010
<i>Arteriële hypertensie</i>	(www.nvvc.nl)	2007
<i>Hartrevalidatie</i>		2011
<i>Longembolie</i>		2008
<i>Stabiele angina pectoris</i>		2006
<i>Syncope</i>		2009
<i>Valvulaire hartziekte</i>		2007
<i>Arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit</i>	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Radiologie (www.heelkunde.nl)	2005
<i>Beroerte</i>	Nederlandse Vereniging voor Neurologie / Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (www.neurologie.nl)	2008
<i>Diabetes mellitus en zwangerschap</i>	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (www.nvog.nl)	2010
<b>Zorgstandaarden</b>		
<i>Vasculair Risicomanagement</i>	Platform Vitale Vaten (www.vitalevaten.nl)	2009

## **Bijlage 2 Aanpassing van de SCORE-risicotabel met het risico op *sterfte* door HVZ naar een Nederlandse risicotabel met het risico op *ziekte of sterfte* door HVZ voor personen zonder HVZ**

In de multidisciplinaire richtlijn CVRM uit 2006 is de door de SCORE-groep ontwikkelde risicotabel met het risico op *sterfte* door HVZ voor de Nederlandse populatie geïntroduceerd. Deze tabel betrof een aanpassing van de SCORE-risicofunctie voor Europese hoogrisicolanden, waaronder Nederland destijds viel (De Backer 2003). In deze risicotabel is echter de totale ziektelast van HVZ (namelijk zowel *sterfte* als *ziekte*) niet weergegeven. Met het beschikbaar komen van analyses van gegevens uit het cohort van het MORGEN-project van het RIVM<sup>1</sup> (Van Dis 2010) en het cohort van de ERGO-studie<sup>2</sup> werd dit wel mogelijk. De nieuwe tabel met het risico op *ziekte of sterfte* is gebaseerd op deze analyses, in het bijzonder op een omrekening met conversiefactoren afgeleid van deze Nederlandse cohorten, toegepast op de SCORE-risicofunctie voor *sterfte* aan HVZ in Europese laagrisicolanden. Hiertoe zijn de demografische kenmerken en risicofactoren van de deelnemers die waren gemeten bij de start de onderzoeken, gekoppeld aan de Landelijke Medische Registratie (Prismant) en de doodsoorzakenstatistiek van het CBS. In de ERGO-studie werd informatie over *ziekte* en *sterfte* via de huisarts en de medisch specialisten verzameld. In het MORGEN-cohort bleek het 10-jaarsrisico op *sterfte* door HVZ het best voorspeld te worden door de SCORE-risicofunctie voor de laagrisicolanden in Europa (Van Dis 2010).

Om ook het risico op *ziekte* door HVZ aan de risicotabel toe te kunnen voegen, zijn de ziektebeelden gebruikt die het meest betrouwbaar geregistreerd werden en waarvan tevens is aangetoond dat het risico op deze ziektes door cardiovasculair risicomanagement effectief verlaagd kan worden. *Ziekte* is gedefinieerd als 'een eerste ziekenhuisopname voor een hartinfarct, beroerte of hartfalen' (ICD-9 codes I21, I46, I50, I60, I61, I63 en I64). Voor *sterfte* door HVZ zijn alle ICD-codes geïncludeerd die ook in het SCORE-project zijn toegepast.

Op basis van de gemeten risicofactoren en de daaraan gekoppelde *ziekte- of sterftecijfers* door HVZ in een periode van 10 jaar, zijn Nederlandse risicofuncties opgesteld (Cox-modellen). Hiermee zijn risicokaarten opgesteld (alleen gebruikt voor 70-jarigen) en conversiefactoren berekend van *sterfte* naar *ziekte of sterfte* door HVZ. De conversiefactor bleek voor 35- tot 45-jarigen 5 te bedragen, voor 45- tot 65-jarigen 4, en

- 1 Het MORGEN-cohort bestaat uit 14.500 inwoners van Amsterdam, Doetinchem en Maastricht in de leeftijd van 35 tot 65 jaar, van wie gegevens zijn verzameld tussen 1993 en 1997.
- 2 Het Rotterdamse ERGO-cohort bestaat uit 5425 personen in de leeftijd van 55 tot 75 jaar, van wie gegevens zijn verzameld tussen 1989 en 1993.

voor 65-jarigen 3. Hoewel de conversiefactor voor vrouwen in de jongste leeftijdscategorie iets hoger lag, is bij vrouwen voor dezelfde factor gekozen als bij mannen vanwege het lage aantal sterfgevallen onder jonge vrouwen.

Omdat in zowel het MORGEN- als het ERGO-cohort het absolute risico op sterfte door HVZ lager bleek dan het absolute risico op sterfte door HVZ dat in 2006 door de SCORE-groep voor Nederland was berekend, is ervoor gekozen om de SCORE-risicofunctie voor laagrisicolanden als uitgangspunt voor Nederland te nemen zoals beschreven in het artikel van Conroy (Conroy 2003). Op basis hiervan is vervolgens een Nederlandse risicotabel met risico op sterfte door HVZ opgesteld (tabel 3, pagina 29), met gebruik van coëfficiënten voor de functie met de TC/HDL-ratio en een kleine aanpassing in de algoritmen (correspondentie met dr. T. Fitzgerald van de SCORE-groep). Op deze tabel zijn de hiervoor genoemde conversiefactoren toegepast, wat heeft geleid tot de in deze herziene richtlijn CVRM gepresenteerde Nederlandse risicotabel met 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ.

Aangezien de SCORE-tabel slechts tot 65 jaar loopt en er behoefte was om ook de risico's op HVZ bij oudere personen te kunnen schatten, is het absolute risico op ziekte of sterfte aan HVZ in de leeftijdscategorie 70 jaar, op basis van de op de ERGO-data opgestelde risicofunctie, aan de tabel toegevoegd.

In de tabel zijn 10-jaarsrisico's op ziekte of sterfte door HVZ kleiner dan 1% en groter dan 50% weergegeven als < 1% en > 50% uit voorlichtingskundig oogpunt.

### **Bijlage 3 Kosteneffectiviteitanalyse van medicamenteuze therapie bij patiënten met verhoogd risico op HVZ**

Uit de economische analyse bij de voorgaande versie van de richtlijn bleek dat vanaf een 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ van 20% de kosteneffectiviteit van statinetherapie acceptabel was (€ 20.000/ quality-adjusted life year (QALY)). Sinds 2006 zijn de prijzen van de statines, en vooral van simvastatine, drastisch gedaald. In vergelijking met placebo is behandeling met simvastatine, maar ook met de andere statines, kosteneffectief bij alle risicogroepen (Ward 2007). Analyses met het hiernavolgende model laten zien dat een levenslange behandeling met 40 mg/d simvastatine van een 60-jarige man met een 10-jaarsrisico van 10% een besparing oplevert van € 5.000 in vergelijking met geen statine, en dat de krachtigere statines als atorvastatine of rosuvastatine circa € 15.000 per QALY kosten.

Een belangrijke verandering bij deze herziening van de richtlijn die kostenconsequenties met zich meebrengt, is het laten vervallen van het streven naar een LDL-daling van 1 mmol/l bij personen zonder HVZ en het hanteren van een uniforme LDL-streefwaarde van  $\leq 2,5$  mmol/l voor alle populaties. Terwijl het voorheen haalbaar was om bij het merendeel van de personen de LDL-streefdaling van 1 mmol/l te behalen met 40 mg/d simvastatine, zal nu zo nodig worden overgegaan op een krachtiger en duurder statine als atorvastatine of rosuvastatine als de LDL-streefwaarde van  $\leq 2,5$  mmol/l niet wordt behaald. Het was echter niet duidelijk of deze statines nog kosteneffectief zijn ten opzichte van simvastatine. Eerdere publicaties hierover zijn gedateerd als gevolg van de snelle daling van de prijs van simvastatine.

De vraagstelling voor de economische analyse luidde daarom:

*Wat is de kosteneffectiviteit van de volgende drie verschillende behandelstrategieën bij personen zonder HVZ:*

- 1 Behandelen tot een LDL-daling van  $\geq 1$  mmol/l is bereikt.
- 2 Behandelen tot een LDL-streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l is bereikt, waarbij eenmalig een krachtigere statine wordt voorgeschreven als met 40 mg/d simvastatine de streefwaarde niet wordt bereikt.
- 3 Behandelen tot een LDL-streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l is bereikt, waarbij in eerste instantie een lage dosis van een krachtigere statine wordt voorgeschreven, en eventueel een hogere dosis als de LDL streefwaarde niet wordt bereikt.

#### **Methoden**

**Model.** Het model van Markov uit de voorgaande versie van de richtlijn werd uitgebreid en geactualiseerd. In de huidige richtlijn is de risicoschatting en daar-

mee samenhangende behandeldrempel gebaseerd op het voorkomen van acuut hartinfarct (myocardinfarct, MI), beroerte (cerebrovasculair accident, CVA) en hartfalen (HF) als uitingen van HVZ. Daarom is in vergelijking met de analyse uit 2006 in het huidige model naast MI en CVA ook HF opgenomen als event. Het model bevat de volgende gezondheidstoestanden: risicogroep, postinfarct, postberoerte, hartfalen, post-2 cardiovasculaire events en overleden. De cyclus duurt 1 jaar en de tijdshorizon is levenslang. Aan deze gezondheidstoestanden is een 'kwaliteit van leven'-score toegekend (Burstrom 2001; NICE 2008; Stahl 2003).

De drie behandelstrategieën zijn gemodelleerd in een beslisboom, waarin de volgende doses statines zijn vergeleken: simvastatine 40 mg/d, atorvastatine 40 mg/d en 80 mg/d en rosuvastatine 20 mg/d en 40 mg/d. Deze doses zijn gekozen op basis van toenemende effectiviteit. Vanwege het bijwerkingenprofiel is simvastatine 80 mg/d niet berekend. Pravastatine 40 mg/d wordt beschouwd als een goed alternatief voor personen die simvastatine 40 mg/d niet verdragen, maar is ook niet meegenomen in het model. Het effect van de verschillende statines en verschillende doseringen op de LDL-waarde is gebaseerd op de meta-analyse van Law (Law 2003b) (tabel 13). De behaalde LDL-daling is vertaald naar een relatief risico op het optreden van HVZ (Baigent 2005).

Om een populatie zonder voorgeschiedenis te simuleren, beginnen alle personen in de toestand 'risicogroep'. Het model berekent aan de hand van de ingangsvariabelen leeftijd, geslacht, roken, TC (en afgeleid LDL en TC/HDL-ratio) en SBD het jaarlijks risico op ziekte of sterfte door HVZ (bijlage 2). Bij het modelleren zijn de waarden voor triglyceriden en HDL niet gevarieerd, en vastgesteld op 1,6 mmol/l respectievelijk 1,2 mmol/l. Bij elke jaarlijkse cyclus wordt het risico opnieuw berekend aan de hand van de toegenomen leeftijd.

De verdeling van de HVZ (MI, CVA of HF) is afgeleid van de gegevens uit de MORGEN- en ERGO-cohorten. Na een eerste MI of CVA, of na het vaststellen van HF komen deze personen in respectievelijk de postinfarct-, postberoerte- en hartfalen-gezondheidstoestanden. De risico's om opnieuw een hartvaatziekte te krijgen, zijn overgenomen uit de NICE-richtlijn *Lipid Modification* (National Institute for Health and Clinical Excellence 2008). Dit zijn leeftijdsafhankelijke risico's die niet zijn berekend aan de hand van het risicoprofiel. Het leeftijdsafhankelijke risico om te overlijden aan andere oorzaken dan HVZ is afkomstig uit gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

In de analyses zijn voor verschillende risicoprofielen 5000 Monte Carlo simulaties uitgevoerd om de spreiding van de kosteneffectiviteit voor de verschillende groepen in beeld te brengen. Hierbij is een aantal profielen gekozen met een 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ van rond de 20%. Als een behandelstra-

tegie kosteneffectief is voor deze profielen, dan is dat ook het geval voor profielen met een hoger risico.

**Kosten en effecten.** In deze economische analyse zijn de kosten per QALY berekend, waarbij alleen directe medische kosten zijn meegenomen. De doelmatigheid van de strategieën 2 en 3 zijn vergeleken met die van strategie 1, uitgedrukt in een incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER; euro/QALY). Alle kosten zijn geïndiceerd naar het jaar 2008 met de Nederlandse inflatie-indices en verdisconteerd met 4%. De effecten zijn verdisconteerd met 1,5%.

De prijzen van de statines zijn digitaal verzameld via [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) (d.d. 28 mei 2011) en berekend op basis van 365 stuks, inclusief btw en aflevertarief (tabel 11).

**Tabel 13. Kosten van de verschillende statines in euro**

	Kosten per jaar (365 stuks)	Afleverkosten (€ 5,74 / voorschrift)	Totale kosten per jaar	Kosten per dag
simvastatine 40 mg	€ 6,32	€ 24,10	€ 30,42	€ 0,09
atorvastatine 40 mg	€ 545,03	€ 24,10	€ 569,13	€ 1,56
atorvastatine 80 mg*	€ 1090,06	€ 24,10	€ 1.114,16	€ 3,05
rosuvastatine 20 mg	€ 442,56	€ 24,10	€ 466,66	€ 1,28
rosuvastatine 40 mg	€ 616,80	€ 24,10	€ 640,90	€ 1,76

Bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl), geraadpleegd op d.d. 28 mei 2011. \* Tweemaal dosering 40 mg.

Op basis van de beschikbare literatuur zijn schattingen gedaan ten aanzien van de kosten van het event zelf en van de kosten in het eerste jaar en volgende jaren. Daarnaast leidt het optreden van HVZ tot een afname van de kwaliteit van leven en neemt met het toenemen van de leeftijd de baseline kwaliteit van leven af (Burstrom 2001). In tabel 14 en 15 is aangegeven welke kosten en 'kwaliteit van leven'-scores zijn gebruikt voor de huidige economische analyse.

**Tabel 14. Overzicht gebruikte ziektekosten in economische analyse in euro**

Parameter	Event	1e jaar	> 1e jaar	Bron
kosten hartinfarct	€ 6.000	€ 9.000	€ 3.500	Tan 2006, Van Hout 2001, Greving 2008
kosten beroerte	€ 7.600	€ 19.000	€ 16.500	Tan 2006, Van Exel 2003
kosten hartfalen		€ 1.550	€ 1.550	schatting uit Nederlandse gegevens 2005
kosten post-2 events		€ 19.000	€ 16.500	kosten na CVA als schatting van de maximum kosten
kosten sterfte HVZ	€ 4.000			Van Exel 2003; gemiddelde van fataal MI en CVA



**Tabel 15. Overzicht gebruikte 'kwaliteit van leven'-score in economische analyse**

Parameter	Event	1e jaar	> 1e jaar	Bron
kwaliteit van levenscore risicogroep*	0,7257 (0,6850)	+ leeftijdsafhankelijke factor		Burstrom 2001
kwaliteit van levenscore na MI		0,76 (0,56-0,96)	0,88 (0,68-1,00)	National Institute for Health and Clinical Excellence 2008
kwaliteit van levenscore na CVA		0,66 (0,32-0,9)	zie 1e jaar	Stahl 2003
kwaliteit van levenscore na MI		0,68 (0,48-0,88)	zie 1e jaar	National Institute for Health and Clinical Excellence 2008
kwaliteit van levenscore post-2 event		-0,0975	zie 1e jaar	Van Exel 2003; gemiddelde afname na 2e MI/CVA

\* Kwaliteit van leven in de algemene bevolking van man (vrouw).  
 Leeftijdsafhankelijke factor: 20 tot 29 jaar: 0,2202; 30 tot 39 jaar: 0,2104; 40 tot 49 jaar: 0,1897; 50 tot 59 jaar: 0,1624; 60 tot 69 jaar: 0,1335; 70 tot 79 jaar: 0,0967.

## Resultaten

Voor personen met de laagste cholesterolwaarden (cholesterolratio 4) zijn de drie behandelstrategieën vrijwel even duur en even effectief, omdat in bijna alle gevallen kan worden volstaan met simvastatine 40 mg/d. Voor de overige personen is behandelstrategie 1 het goedkoopste. Hoeveel de strategieën 2 en 3 duurder zijn dan strategie 1 is afhankelijk van de uitgangswaarde en het 10-jaarsrisico. Bij de onderzochte profielen varieerden de (levenslange) extra kosten voor strategie 2 en 3 tussen de € 3.000 en € 8.000 per persoon.

Omdat bij strategie 2 en 3 na 40 mg/d simvastatine in veel gevallen een krachtigere statine wordt gegeven, zijn deze strategieën wel effectiever om HVZ te voorkomen dan strategie 1. Personen met een cholesterolratio van 7 of 8 zullen naar verwachting met geen van de strategieën de LDL-streefwaarde halen.

De IKER van strategie 2 en 3 versus strategie 1 is voor alle onderzochte profielen circa € 20.000 per QALY. De IKER is voornamelijk afhankelijk van de uitgangswaarde. Hoe hoger het TC en de TC/HDL-ratio hoe lager de IKER. De IKER van strategie 2 en 3 is vrijwel gelijk.

In alle strategieën is rosuvastatine 20 mg/d de goedkoopste statine als de LDL-streefwaarde niet wordt gehaald met simvastatine 40 mg/d. Bij een drempelwaarde voor kosteneffectiviteit van € 20.000 per QALY wordt het voor de meeste profielen ook kosteneffectief maar wel duurder om te kiezen voor rosuvastatine 40 mg/d.

## Conclusies

Het hanteren van een LDL-streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l (strategie 2 en 3) is kosteneffectief. Hoewel een algemeen geaccepteerde drempelwaarde niet is aan te geven, wordt een bedrag van € 20.000 per QALY vaak als kosteneffectief beschouwd. Het

hanteren van de streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l valt onder die drempel als wordt gekozen voor de goedkoopste statine.

De extra kosten die zijn gemoeid met het hanteren van een LDL-streefwaarde  $\leq 2,5$  mmol/l in plaats van een streefdaling van LDL van 1 mmol/l zijn naar schatting € 3.000 tot € 8.000 per persoon voor een levenslange behandeling, afhankelijk van de uitgangswaarde van het LDL en het totaal risico op HVZ.

De meest kosteneffectieve statine na simvastatine 40 mg/d is momenteel 20 mg/d rosuvastatine. Bij een drempelwaarde voor kosteneffectiviteit van € 20.000 per QALY is het voor personen met een hoog risico ook kosteneffectief, maar wel duurder, om direct rosuvastatine 40 mg/d te geven. Als atorvastatine 40 mg/d goedkoper wordt dan rosuvastatine 20 mg/d, dan wordt atorvastatine kosteneffectiever dan rosuvastatine.

## **Bijlage 4 Instanties op het gebied van voorlichting, leefstijl en zelfmanagement van HVZ**

Meer informatie kan onder meer worden verkregen via de onderstaande organisaties:

### **Nederlandse Hartstichting ([www.hartstichting.nl](http://www.hartstichting.nl))**

De Hartstichting richt zich op wetenschappelijk onderzoek, patiëntenzorg, preventie en voorlichting en werkt hierin samen met zorgprofessionals, patiëntenverenigingen en andere zorginstellingen.

Postbus 300

2501CH Den Haag

Informatielijn: 0900 300 0300, op werkdagen van 9.00-13.00 uur (voor vragen over hartvaatziekten, waaronder beroerte, voor het algemene publiek, patiënten en hun familieleden en beroepsgroepen).

### **Platform Vitale Vaten ([www.vitalevaten.nl](http://www.vitalevaten.nl))**

Dit platform is een samenwerkingsverband van patiëntenorganisaties en beroepsverenigingen van zorgverleners op het terrein van HVZ. Het platform draagt bij aan de implementatie van de Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement door op basis van het patiëntenperspectief aanbevelingen te geven voor de (organisatie van) zorg. Ten behoeve van deze implementatie is in 2009 de Zorgstandaard Vasculair risicomanagement ontwikkeld.

Postbus 133

3769 ZJ Soesterberg

Telefoon: 088 111 16 00

### **Nederlandse CVA-vereniging 'Samen Verder' ([www.samenverder.nl](http://www.samenverder.nl))**

Deze vereniging komt op voor de belangen van mensen die een CVA hebben gehad of die iemand in hun naaste omgeving hebben die door een CVA is getroffen. De CVA-vereniging steunt mensen bij het zo goed mogelijk verder leven met de gevolgen van een beroerte.

Postbus 60097

6800 JB Arnhem

Telefoon: 088 383 83 00

### **Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie ([www.stoeh.nl](http://www.stoeh.nl))**

Deze stichting heeft als doel alle mensen met familiale hypercholesterolemie in Nederland te vinden met behulp van familieonderzoek en DNA-testen. Zij wordt hierbij ondersteund en begeleid door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Paasheuvelweg 15  
1105 BE Amsterdam  
Telefoon: 020 697 10 14

**Stivoro ([www.stivoro.nl](http://www.stivoro.nl))**

Deze organisatie geeft voorlichting over de gezondheidsrisico's van roken en geeft ondersteuning bij het stoppen met roken.

Postbus 16070

2500 BB Den Haag

Informatielijn: 0900 9390 (voor algemene informatie en persoonlijke vragen over onder meer stoppen met roken).

**Voedingscentrum ([www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl))**

Deze organisatie geeft informatie over gezond en veilig eten.

Postbus 85700

2508 CK Den Haag

Voedingstelefoon: 070 306 88 88, op werkdagen bereikbaar van 9.00-17.00 uur (voor het bestellen van folders en brochures met informatie over een gezonde en gevarieerde voeding en diëten).



# Literatuur

- Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. 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;23:1971-7.
- Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006a;24:2169-76.
- Agyemang C, Van Valkengoed I, Koopmans R, Stronks K. Factors associated with hypertension awareness, treatment and control among ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the SUNSET study. *J Hum Hypertens* 2006b;20:874-81.
- Agyemang C, Van Valkengoed I, Van den Born BJ, Stronks K. Prevalence and determinants of prehypertension among African Surinamese, Hindustani Surinamese, and White Dutch in Amsterdam, the Netherlands: the SUNSET study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:775-81.
- Aksnes TA, Reims HM, Kjeldsen SE, Mancia G. Antihypertensive treatment and new-onset diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:298-303.
- ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleisen H, Rudolph AE, Callahan A, III, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-204.
- Anonymus. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
- Anonymus. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia. Part II: Endpoint results. The American-Canadian Co-Operative Study group. *Stroke* 1985;16:406-15.
- Anonymus. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- Anonymus. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992;268:1292-300.

- Anonymus. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Anonymus. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Anonymus. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
- Anonymus. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
- Anonymus. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Anonymus. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002a;324:71-86.
- Anonymus. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002b;360:7-22.
- Anonymus. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Anonymus. ADVANCE trial of great importance in preventing cardiovascular deaths in type 2 diabetes. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:343-4.
- Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331-9.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
- Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
- Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367-78.
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992;86:1475-84.
- Ashenden R, Silagy C, Weller D. A systematic review of the effectiveness of promoting lifestyle change in general practice. *Fam Pract* 1997;14:160-76.
- Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellstrom T, Marcus C. Obesity - problems and interventions. A systematic review (2002). Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2002.

- Assmann G, Schulte H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992;70:10H-13H.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
- Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998;279:1458-62.
- Baan CA, Poos MJJC. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, 2009. <http://www.nationaalkompas.nl> > Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten en immuunstoornissen\Diabetes mellitus.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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;376:1670-81.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1043-7.
- Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366-72.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- Benetos A, Thomas F, Bean K, Gautier S, Smulyan H, Guize L. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med* 2002;162:577-81.
- Benner JS, Smith TW, Petrilla AA, Klingman D, Goel S, Tang SS, et al. Estimated prevalence of uncontrolled hypertension and multiple cardiovascular risk factors and their associated risk of coronary heart disease in the United States. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:44-53.



- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-9.
- Bindraban MR. The cardiovascular risk profile of Hindustani and Creole Surinamese in the Netherlands compared to white Dutch people (proefschrift). Amsterdam: AMC, 2007.
- Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004;328:204.
- Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 2:S48-S53.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
- Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefaucconnier JM, Thibult N, Touboul D, et al. 'AICLA' controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:5-14.
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003;289:1837-50.
- Brechon F, Czernichow P, Leroy M, Blum-Boisgard C. Chronic diseases in self-employed French workers. *J Occup Environ Med* 2005;47:909-15.
- Brewster LM, Van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;141:614-27.
- Brezinka V, Kittel F. Psychosocial factors of coronary heart disease in women: a review. *Soc Sci Med* 1996;42:1351-65.
- Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB. Patients at-risk for cost-related medication nonadherence: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 2007;22:864-71.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-

- channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
- Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003;17:81-6.
- Brueren MM, Van Limpt P, Schouten HJ, De Leeuw PW, Van Ree JW. Is a series of blood pressure measurements by the general practitioner or the patient a reliable alternative to ambulatory blood pressure measurement? A study in general practice with reference to short-term and long-term between-visit variability. *Am J Hypertens* 1997;10:879-85.
- Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
- Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy* 2001;55:51-69.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
- Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329:145.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
- Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.
- Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Pavei A, Privato G, Schenali N, et al. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *J Hum Hypertens* 2002;16:21-31.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
- Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General (1989). Washington DC: US Department of Health and Human Services, 1989. <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/NNBBXT.pdf>
- Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008;29:640-8.
- Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005;118:618-24.

- Chen JD, Cheng TJ, Lin YC, Hsiao ST. Job categories and acute ischemic heart disease: a hospital-based, case-control study in Taiwan. *Am J Ind Med* 2007;50:409-14.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
- Chorus AM, Van Overbeek K, Hopman-Rock M. Reumatische klachten in Nederland. Resultaten Nationale Peiling van het Bewegingsapparaat 2006. Utrecht: NIVEL; 2007.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother* 1999;53:417-23.
- Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-41.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Cooper AR, Moore LA, McKenna J, Riddoch CJ. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract* 2000;50:958-62.
- Corona A. Statin therapy and infection-related mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1635-6.
- Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med (Lond)* 2003;53:83-8.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003041.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8.
- Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur Heart J* 2010;31:1065-70.
- Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.
- Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008;118:2259-67.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
- De Bacquer D, Pelfrene E, Clays E, Mak R, Moreau M, De Smet P, et al. Perceived job stress and incidence of coronary events: 3-year follow-up of the Belgian Job Stress Project cohort. *Am J Epidemiol* 2005;161:434-41.
- De Haes JCJM, Sprangers MAG, De Regt HB, Andries F, Van Agt HME. *Adaptieve opgaven bij chronische ziekten. Onderzoeksprogramma Chronisch Zieken*. Den Haag: NWO, 1997.
- De Hollander AEM, Hoeymans N, Melse JM, Van Oers JAM, Polder JJ. *Zorg voor gezondheid. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006. RIVM rapport 270061003*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2006.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
- De Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, Den Elzen WP, De Craen AJ, Le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009;338:a3083.
- Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock SF, Foo RS, Brown MJ. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2002;20:771-7.
- Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006;114:1140-5.

- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
- Denolle T. Comparaison et reproductibilite de 4 methodes de mesure indirecte de la pression arterielle dans l'hypertension arterielle legere. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88:1165-70.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-11.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kruyer W, Langendorfer A, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol* 2001;87:1074-9.
- Dusseldorp E, Van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506-19.
- Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med* 2004;117:73-81.
- Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998;20:441-8.
- Empana JP, Jouven X, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Rea T, Raghunathan TE, et al. Clinical depression and risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2006;166:195-200.
- 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;324:939-42.

- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997a;15:1493-502.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997b;29:22-9.
- Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:1663-6.
- Fagard RH, Van Den Broecke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801-7.
- Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-58.
- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline (2008). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008. [http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating\\_tobacco\\_use08.pdf](http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf)
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- Fletcher AE, Franks PJ, Bulpitt CJ. The effect of withdrawing antihypertensive therapy: a review. *J Hypertens* 1988;6:431-6.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- Franco OH, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2355-60.
- Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001;9 Suppl 1:1S-40S.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
- Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-60.
- Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med* 2002;113:625-9.

- Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006;164:128-35.
- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200-2.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
- Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol* 2010;105:1495-501.
- Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-8.
- Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G, et al. CD4+. *Circulation* 2004;109:2744-8.
- Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;331:551.
- Gezondheidsraad. Overgewicht en obesitas (2003). Den Haag: Gezondheidsraad, 2003. <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/overgewicht-en-obesitas>
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding (2006). Den Haag: Gezondheidsraad, 2006. <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/richtlijnen-goede-voeding-2006>
- Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, Voet J, Calle P, Taeymans Y, et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:144-50.
- Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-5.
- Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64-9.
- Gordon DJ, Knok J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986;74:1217-25.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth 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 J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113.

- Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. *Circulation* 2008;117:2875-83.
- Grover SA, Palmer CS, Coupal L. Serum lipid screening to identify high-risk individuals for coronary death. The results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort. *Arch Intern Med* 1994;154:679-84.
- Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995;274:801-6.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353:793-6.
- Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, Boneu B, Clanet M, Bierme R. Prevention des recidives des accidents vasculaires cerebraux ischémiques par les anti-agregants plaquettaires. Resultats d'un essai therapeutique controle de 3 ans. *Rev Neurol (Paris)* 1982;138:367-85.
- Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007;120:841-7.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997;11:641-9.
- Halkes PH, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243-50.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.



- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
- Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000011.
- Hays JT, Dale LC, Hurt RD, Croghan IT. Trends in smoking-related diseases. Why smoking cessation is still the best medicine. *Postgrad Med* 1998;104:56-6, 71.
- He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004a;35:1538-42.
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004b;109:2705-11.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:27-34.
- Herlitz J, Toth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:125-41.
- Hillsdon M, Thorogood M. A systematic review of physical activity promotion strategies. *Br J Sports Med* 1996;30:84-9.
- Hirsch A, Verouden NJ, Koch KT, Baan J, Jr., Henriques JP, Piek JJ, et al. Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2009;104:333-7.
- Horwich TB, Hernandez AF, Dai D, Yancy CW, Fonarow GC. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008;156:1170-6.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of

- diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
- Hulshof KFAM, Kruizinga AG. De consumptie van alcohol door Nederlandse bevolkingsgroepen. Resultaten van de drie Voedselconsumptiepeilingen: 1987-1988, 1992 en 1997-1998. TNO Rapport. Zeist: TNO, 1999.
- Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:16-22.
- Iestra JA, Kromhout D, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, Van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;112:924-34.
- Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, I, Satoh H, Nagai K, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1996;1:251-4.
- Jacobs DR, Jr., Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:32-47.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
- Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- Jilek J, Fukushima T. Oscillometric blood pressure measurement: the methodology, some observations, and suggestions. *Biomed Instrum Technol* 2005;39:237-41.
- John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-74.
- Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001800.
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
- Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J, Sarti C, Vartiainen E. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow-up of 14371 middle-aged men and women in Finland. *Stroke* 1997;28:1361-6.

- Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-83.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
- 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.
- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:177-82.
- Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747-52.
- Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:424-30.
- Kaye JA. A trial to evaluate the relative roles of dipyridamole and aspirin in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients (internal report). Bracknell: Boehringer Ingelheim, 1990.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
- Kemper HGC, Ooijendijk WTM, Stiggelbout M. Consensus over de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 2000;78:180-3.
- Kent DM, Thaler DE. Stroke prevention--insights from incoherence. *N Engl J Med* 2008;359:1287-9.
- Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005;45:240-5.
- Kivimaki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimaki H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002;325:857.
- Kivimaki M, Head J, Ferrie JE, Brunner E, Marmot MG, Vahtera J, et al. Why is evidence on job strain and coronary heart disease mixed? An illustration of measurement challenges in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2006a;68:398-401.
- Kivimaki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Vaananen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease--a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2006b;32:431-42.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Koek HL, Grobbee DE, Bots ML. Trends in cardiovasculaire ziekte en sterfte in Nederland, 1980-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:27-32.

- Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Baquer D, Pyorala K, Keil U. 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;16:121-37.
- Kreijl CF, Knaap AGAC, Busch MCM, Havelaar AH, Kramers PGN, Kromhout D, et al. Onset gemeten. Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland. RIVM Rapport. Volksgezondheid Toekomst Verkenning (2004). Bilthoven: RIVM, 2004.
- Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:357-62.
- Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Teramoto T, et al. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension* 2009;53:135-41.
- Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:592-7.
- Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:181-7.
- Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000165.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Latner JD. Self-help in the long-term treatment of obesity. *Obes Rev* 2001;2:87-97.
- Latner JD, Wilson GT, Stunkard AJ, Jackson ML. Self-help and long-term behavior therapy for obesity. *Behav Res Ther* 2002;40:805-12.
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.
- Law MR. Plant sterol and stanol margarines and health. *West J Med* 2000;173:43-7.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003a;326:1427.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003b;326:1423.
- Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.

- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855-60.
- Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, Van Jaarsveld BC, Van Dijk LC, Deinum J, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000;216:78-85.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
- Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:477-83.
- Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972-84.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Levy D. 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.
- Lowe MR, Miller-Kovach K, Phelan S. Weight-loss maintenance in overweight individuals one to five years following successful completion of a commercial weight loss program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:325-31.
- Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J* 2009;17:68-72.
- Macdonald I. Health issues related to alcohol consumption. Oxford: Blackwell Science, 1999.
- Mancia G, Grassi G. Combination treatment in antihypertensive drug trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997a;11:517-8.
- Mancia G, Zanchetti A, Gabiti-Rosei E, Benemio G, De CR, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997b;95:1464-70.

- Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981-9.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
- Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010;122:847-9.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens* 1996;9:263-8.
- McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:132-43.
- McInnes GT. Integrated approaches to management of hypertension: promoting treatment acceptance. *Am Heart J* 1999;138:252-5.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990;323:439-45.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;47:149-54.
- Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by

- regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1677-83.
- Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008;117:494-502.
- Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andrejak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22:2379-86.
- Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
- Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostis B, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000484.
- Myers MG, McInnis NH, Fodor GJ, Leenen FH. Comparison between an automated and manual sphygmomanometer in a population survey. *Am J Hypertens* 2008;21:280-3.
- Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195-200.
- Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
- Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ). Feiten over alcohol. Woerden: NIGZ, 2004.  
<http://www.alcoholinfo.nl/index.cfm?act=winkel.detail&pr=715>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34 (2006). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guidelines CG67 (2008). <http://www.nice.org.uk/CG67>
- National Institutes of Health (NIH). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report (1998). [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_gdlns.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf)
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.

- 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.
- Nederlandse Kankerbestrijding/Stichting Koningin Wilhelmina Fonds (KWF). Signaleringsrapport Kanker 1999. Amsterdam: KWF, 1999.
- Nelson MR, Quinn S, Bowers-Ingram L, Nelson JM, Winzenberg TM. Cluster-randomized controlled trial of oscillometric vs. manual sphygmomanometer for blood pressure management in primary care (CRAB). *Am J Hypertens* 2009;22:598-603.
- Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:332-41.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
- Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:463-74.
- Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008;300:2180-1.
- Nielsen NR, Kristensen TS, Schnohr P, Gronbaek M. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;168:481-91.
- Niessen LW, Dippel DW, Limburg M. Berekening van kosten na een beroerte en kosteneffectiviteit van 'stroke units' en van secundaire preventie, zoals aanbevolen in de herziene CBO-richtlijn 'Beroerte'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1959-64.
- NVAB (Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde). Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met ischemische hartziekten (2006). Utrecht: NVAB, 2006. <http://nvab.artsennet.nl/Artikel-3/Ischemische-hartziekten.htm>
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
- O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2010;15:23-38.
- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
- Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens* 2005;23:1653-60.



- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-5.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
- Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of 'masked' hypertension and 'white-coat' hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-15.
- Oikawa T, Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Characteristics of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study. *J Hypertens* 2006;24:1737-43.
- Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
- Ooijendijk WTM, Hildebrandt VH, Chorus AMJ. Trendrapport Bewegen en Gezondheid 2006/2007. *Bewegen in Nederland*. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven, 2008. <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2008/11/11/trendrapport-bewegen-en-gezondheid-2006-2007.html>
- Orth-Gomer K, Leineweber C. Multiple stressors and coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Biol Psychol* 2005;69:57-66.
- Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Hypertension* 1994;23:211-6.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, 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;26:1505-26.
- Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002;33:2337-41.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.
- Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000;86:257-62.

- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010a;69:325-31.
- Peters MJ, Visman I, Nielen MM, Van Dillen N, Verheij RA, Van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010b;69:579-81.
- Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
- Pettinger MB, Waclawiw MA, Davis KB, Thomason T, Garg R, Griffin B, et al. Compliance to multiple interventions in a high risk population. *Ann Epidemiol* 1999;9:408-18.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
- Piette JD, Heisler M, Horne R, Caleb AG. A conceptually based approach to understanding chronically ill patients' responses to medication cost pressures. *Soc Sci Med* 2006;62:846-57.
- Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043-7.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
- Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81-S84.
- Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002902.
- Revalidatiecommissie Nederlandse Hartstichting/Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NHS/NVVC). Richtlijn Hartrevalidatie (2004). Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2004. <http://www.nvvc.nl/UserFiles/Richtlijnen/NVVC/Richtlijnen%20hartrevalidatie%202004.pdf>
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.

- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.
- Verschuren WMM, Viet AL, Van Leent-Loenen HMJA. Hoeveel mensen hebben een verhoogde bloeddruk? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, 2008. <http://www.nationaalkompas.nl> > Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheidsdeterminanten\Persoonsgebonden\Bloeddruk
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637-51.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
- Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
- Ruwaard D, Kramers PGN. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De som der delen*. Amsterdam: Elsevier/Tijdstroom, 1997.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Saez T, Suarez C, Sierra MJ, Llamas C, Jimenez R, Vega S, et al. Hipotension ortostatica en la poblacion anciana y su relacion con el tratamiento antihipertensivo. *Med Clin (Barc)* 2000;114:525-9.
- Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997;10:798-803.
- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-71.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.

- Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004804.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.
- Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998;16:1585-92.
- Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study). *Circulation* 2001;104:1385-92.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
- Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
- Sesso HD. Alcohol and cardiovascular health: recent findings. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:167-72.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003817.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-75.
- Sheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-18.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007;29:253-60.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993;306:1367-73.
- Smulders YM, Burgers JS, Scheltens T, Van Hout BA, Simoons ML. Clinical Practice Guideline for Cardiovascular Risk Management in the Netherlands: Executive Summary. *NethJMed* 2008;66:169-74.
- Solomon DH, Greenberg JD, Reed G, Kishimoto M, Hinkle K, Abramson S, Kremer JM. Cardiovascular risk among patients with RA in CORRONA: comparing the explanatory value of traditional cardiovascular risk factors with RA (abstract). *Ann Rheum Dis* 2008;67:482.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:1681-91.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282:539-46.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
- Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955-64.
- Stahl JE, Furie KL, Gleason S, Gazelle GS. Stroke: Effect of implementing an evaluation and treatment protocol compliant with NINDS recommendations. *Radiology* 2003;228:659-68.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
- Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. The rational clinical examination. Is this patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993;269:2779-81.

- Stergiou GS, Efstathiou SP, Argyraki CK, Gantzarou AP, Roussias LG, Mountokalakis TD. Clinic, home and ambulatory pulse pressure: comparison and reproducibility. *J Hypertens* 2002;20:1987-93.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
- STIVORO – expertisecentrum voor tabakspreventie en -verslaving. Roken onder volwassenen: de harde feiten (2010). Den Haag: STIVORO, 2010. <http://www.stivoro.nl/Upload/Feiten%20en%20cijfers/Roken%20onder%20volwassenen%202010.pdf>.
- Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.
- Symmons DP. Methodological issues in conducting and analyzing longitudinal observational studies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;69:30-4.
- Tan SS, Oostenbrink JB, Rutten FFH. Costs and prices of healthcare services in the Netherlands: a micro costing approach based on case-vignettes. Report No.: 06.89. Rotterdam: Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC, 2006.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
- Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J* 2008;29:1086-92.
- Tijssen JG. Consensus antitrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patienten met manifeste atherosclerotische vaatziekte. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:83-8.
- Tomiyaama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006;19:880-6.
- Tuchsen F, Hannerz H, Burr H. A 12 year prospective study of circulatory disease among Danish shift workers. *Occup Environ Med* 2006;63:451-5.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, 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;336:1121-3.

- Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mjorndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:879-82.
- Uitenbroek DG, Ujcic-Voortman JK, Janssen AP, Tichelman PJVAP. Gezond zijn en gezond leven in Amsterdam. *Amsterdamse Gezondheidsmonitor Gezondheidsonderzoek* (2004). Amsterdam: GGD Amsterdam, cluster Epidemiologie, Documentatie en Gezondheidsbevordering (EDG), 2004. [http://www.os.amsterdam.nl/pdf/2006\\_gezondheidsmonitor\\_2004.pdf](http://www.os.amsterdam.nl/pdf/2006_gezondheidsmonitor_2004.pdf)
- Vaartjes I, Peters RJG, Van Dis SJ, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2007. Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte (2007). Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2007.
- Vaartjes I, Van Dis SJ, Peters RJG, Visseren FLJ, Van Dis SJ, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2009. Cijfers over ziekte en sterfte (2010). Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2010.
- Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-43.
- Van Bakel AM, Zantinge EM. Neemt het aantal mensen met overgewicht of ondergewicht toe of af? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, 2010. <http://www.nationaalkompas.nl> > Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheidsdeterminanten\Persoonsgebonden\Lichaamsgewicht.
- Van der Lucht F, Polder JJ. Van gezond naar beter. Kernrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2010.
- Van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20,000 Dutch men and women aged 20-65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:729-34.
- Van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Evaluation of cardiovascular risk predicted by different SCORE equations: the Netherlands as an example. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:244-9.
- Van Dixhoorn J, White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:193-202.
- Van Exel J, Koopmanschap MA, Van Wijngaarden JD, Scholte Op Reimer WJ. Costs of stroke and stroke services: Determinants of patient costs and a comparison of costs of regular care and care organised in stroke services. *Cost Eff Resour Alloc* 2003;1:2.
- Van Halm V, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.

- Van Halm V, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
- Van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Eur Heart J* 2001;22:751-61.
- Van Kruijsdijk M. Hypertensie opnieuw gemeten (proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1991.
- Van Langen I, Hofman N, Tan HL, Wilde AA. Family and population strategies for screening and counselling of inherited cardiac arrhythmias. *Ann Med* 2004;36 Suppl 1:116-24.
- Van Valkengoed I, Stronks K. Hart- en vaatziekten bij niet-Westerse allochtonen in Nederland. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2007.
- Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, Lenders JW, Thien T, Van Montfrans GA, et al. The optimal scheme of self blood pressure measurement as determined from ambulatory blood pressure recordings. *J Hypertens* 2006;24:1541-8.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- Verouden NJ, Haec JD, Kuijt WJ, Koch KT, Henriques JP, Baan J, et al. Early ST-segment recovery after primary percutaneous coronary intervention accurately predicts long-term prognosis after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;159:1005-11.
- Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358-63.
- Verschuren WMM, Viet AL, Van Leent-Loenen HMJA. Hoeveel mensen hebben een verhoogde bloeddruk? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2008. <http://www.nationaalkompas.nl> > Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheidsdeterminanten\Persoonsgebonden\Bloeddruk.
- Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, Van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1730-5.
- Visser MC. Measurement of quality of life in patients with ischemic disease of the heart or brain (proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1996.
- Visseren FL, De Jaegere PP, Banga JD, Kappelle LJ, Eikelboom BC, Mali WP, et al. Ziekenhuisbreed vasculair screeningsprogramma in het Universitair Medisch Centrum Utrecht: prevalentie van risicofactoren en asymptomatisch vaatlijden in 1996/'02. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2376-82.
- Vliet AL, Van den Hof S, Elvers LH, Ocke MC, Vossenaar M, Seidell JC, et al. Risicofactoren en GezondheidsEvaluatie Nederlandse Bevolking, een Onderzoek Op GGD'en (Regenboogproject) (2001). Bilthoven: RIVM, 2003. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260854004.html>



- Vrijkotte TGM. *Workstress and Cardiovascular Disease Risk* (proefschrift). Amsterdam: Vrije Universiteit, 2001.
- Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973-85.
- Walma EP, Hoes AW, Van Dooren C, Prins A, Van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ* 1997;315:464-8.
- Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 2006;49:202-4.
- Ward S, Lloyd JM, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-iv.
- Waugh JJ, Gupta M, Rushbrook J, Halligan A, Shennan AH. Hidden errors of aneroid sphygmomanometers. *Blood Press Monit* 2002;7:309-12.
- Wiersma T, Walma EP, Thomas S, Assendelft WJ. Samenvatting van de standaard 'Hypertensie' (derde herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:923-31.
- Wijnhoud AD, Maasland L, Lingsma HF, Steyerberg EW, Koudstaal PJ, Dippel DW. Prediction of major vascular events in patients with transient ischemic attack or ischemic stroke: a comparison of 7 models. *Stroke* 2010;41:2178-85.
- Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754-61.
- Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-504.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
- WHO (World Health Organization) Europe. *The European health report 2002*. Copenhagen: WHO, 2002.
- WHO (World Health Organization). *Global Database on Body Mass Index (2011)*. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997;10:58-67.
- Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.