

Multidisciplinaire richtlijn

Cardiovasculair risicomanagement 2006

Colofon

Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement 2006

ISBN-10: 90-8523-131-0

ISBN-13: 978-90-8523-131-8

© 2006, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 20064, 3502 LB Utrecht

Tel. 030 284 39 00; fax. 030 294 36 44; e-mail: mwr@cbo.nl; internet: www.cbo.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

www.richtlijnonline.nl



De multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)', met subsidies van ZonMw en de Nederlandse Hartstichting en met cofinanciering van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Deze eerste uitgave is mogelijk gemaakt dankzij financiering door de Orde van Medisch Specialisten, het Internistisch Vasculair Genootschap en de Nederlandse Hartstichting, zodat deze eenmalig gratis kan worden verstrekt aan alle internisten, cardiologen, neurologen, vaatchirurgen en diëtisten, fysiotherapeuten, psychologen en verpleegkundigen die te maken hebben met patiënten met hart- en vaatziekten.

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 veeleevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

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.

Multidisciplinaire richtlijn

Cardiovasculair risicomanagement 2006

Organisatie

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Participerende verenigingen/instaties

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandsche Internisten Vereniging
- Nederlandse Hartstichting
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Vereniging voor Epidemiologie

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	8
Inleiding	9
1. Begrippen, uitgangspunten en vragen	15
1.1 Begrippen	15
1.2 Uitgangspunten	16
1.3 Uitgangsvragen	16
2. Identificatie van patiënten met een verhoogd risico van HVZ	17
2.1 Patiënten met HVZ of DM2	17
2.2 Patiënten zonder HVZ en DM2	17
3. Diagnostiek	19
3.1 Opstellen van het risicoprofiel	19
3.1.1 Bepaling van de bloeddruk	19
3.1.2 Laboratorium- en aanvullend onderzoek	20
3.2 Risicoschatting	21
4. Beleid	23
4.1 Niet-medicamenteuze behandeling	23
4.2 Medicamenteuze behandeling	24
4.2.1 Patiëntencategorieën	24
4.2.1.1 Patiënten met HVZ	24
4.2.1.2 Patiënten met DM2	25
4.2.1.3 Patiënten zonder HVZ en DM2	25
4.2.2 Geneesmiddelgroepen	26
4.2.2.1 Trombocytenaggregatieremmers	26
4.2.2.2 Antihypertensiva	26
4.2.2.3 Cholesterolverlagers	27
5. Follow-up	29

Kennisdocument	30		
Noot 1. Cijfers over hart- en vaatziekten in Nederland	30		
Noot 2. Pathofysiologie van hart- en vaatziekten	31		
Noot 3. Uitgangspunten voor medicamenteuze behandeling	32		
Noot 4. Ondergrens voor medicamenteuze behandeling	33		
Noot 5. Hoog risico van HVZ bij patiënten met HVZ	33		
Noot 6. Verhoogd risico van HVZ bij patiënten met DM2	33		
Noot 7. Indicatie van risicoschatting bij patiënten zonder HVZ en DM2	34		
Noot 8. Patiënten met metabool syndroom	35		
Noot 9. (Alleen) systolische bloeddruk voor schatten van risico van HVZ	36		
Noot 10. TC/HDL-ratio voor schatten van risico van HVZ	36		
Noot 11. Definitie van belaste familieanamnese voor HVZ	36		
Noot 12. Body mass index en middelomtrek als risicofactor voor HVZ	37		
Noot 13. (Beperkte) rol van andere risicofactoren	37		
Noot 14. Instructies voor bepalen van de bloeddruk	38		
Noot 15. Instructies voor bepalen van het lipidenspectrum	39		
Noot 16. Aanvullend onderzoek bij verhoogde bloeddruk	39		
Noot 17. Diagnostiek van familiale hypercholesterolemie	40		
Noot 18. Risicofuncties met betrekking tot HVZ: SCORE versus Framingham	40		
Noot 19. Risicoschatting van HVZ bij patiënten met DM2	41		
Noot 20. Geleidelijke risicodaling na start behandeling	41		
Noot 21. Stoppen met roken	42		
Noot 22. Lichaamsbeweging	42		
Noot 23. Gezonde voeding	43		
Noot 24. Matig alcoholgebruik	44		
Noot 25. Gewichtsreductie	44		
Noot 26. Intensieve ondersteuning ter bevordering gezonde leefstijl	44		
Noot 27. Hartrevalidatieprogramma's	45		
Noot 28. Antitrombotische profylaxe bij patiënten met HVZ	45		
Noot 29. Bloeddrukverlagende middelen bij patiënten met hartaandoeningen	46		
Noot 30. Bloeddrukverlaging bij patiënten na herseninfarct of TIA	47		
Noot 31. Cholesterolverlaging bij patiënten met HVZ	47		
Noot 32. Bloeddruk- en cholesterolverlaging bij patiënten met DM 2	48		
Noot 33. Behandeldrempel en behandelwinst bij patiënten zonder HVZ	49		
Noot 34. Geen leeftijdsgrenzen voor behandeling met statinen	50		
Noot 35. Optimale dosering van acetylsalicylzuur	51		
Noot 36. (Geen) antitrombotische profylaxe bij patiënten zonder HVZ	51		
Noot 37. Aanbevolen antihypertensiva	53		
Noot 38. Streefwaarde voor bloeddruk	54		
Noot 39. Aanbevolen cholesterolverlagers	54		
Noot 40. Bijwerkingen van statinen	55		
Noot 41. Streefwaarde voor cholesterol	56		
Noot 42. Therapietrouw	56		
		Noot 43. Controlefrequentie	57
		Noot 44. Poging tot staken van medicatie wordt niet geadviseerd	57
		Bijlagen	59
		1. Recente richtlijnen met aanbevelingen over cardiovasculair risicomanagement voor specifieke aandoeningen of patiëntencategorieën	59
		2. Aanpassing van de SCORE-risicofunctie naar risico van sterfte plus morbiditeit voor patiënten zonder HVZ en DM2	61
		3. Kosteneffectiviteit en budget-impact-analyse van medicamenteuze therapie bij patiënten met verhoogd risico van HVZ	65
		4. Stappenplan voor de eerste lijn: behandeling van verhoogde bloeddruk bij patiënten zonder HVZ en DM2	71
		5. Adressen van instanties op gebied van gezonde leefstijl	75
		6. Literatuur	77

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. W.A.B. Stalman, huisarts, VU medisch centrum Amsterdam (voorzitter)
- Drs. T. Scheltens, huisarts-onderzoeker (secretaris), Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. J.S. Burgers, programmaleider richtlijnen, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht (adviseur vanaf 1 maart 2005)
- Dr. ir. C.W.P.M. Hukkelhoven, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht (adviseur van 1 november 2003 tot 1 maart 2005)
- Dr. S.M. Smorenburg, arts, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht (adviseur tot 1 november 2003)
- Dr. J.D. Banga, internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. D.W.J. Dippel, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Ir. S.J. van Dis, epidemioloog, Nederlandse Hartstichting, Den Haag
- Prof. dr. D.E. Grobbee, klinisch epidemioloog, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. dr. A.W. Hoes, klinisch epidemioloog, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. dr. B.A. van Hout, econoom, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. dr. J.W. Jukema, cardioloog, Leids Universitair Medisch Centrum (vanaf 1 januari 2006)
- Prof. dr. P.J.E.H.M. Kitslaar, vaatchirurg, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. D. Kromhout, epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- Prof. dr. R.J. Peters, cardioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (vanaf 1 januari 2006)
- Prof. dr. M.L. Simoons, cardioloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Prof. dr. Y.M. Smulders, internist, VU Medisch Centrum, Amsterdam (vanaf 1 januari 2006)
- Prof. dr. C. D.A. Stehouwer, internist, Academisch Ziekenhuis Maastricht (vanaf 1 januari 2006)
- Prof. dr. S. Thomas, huisarts, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Dr. E.P. Walma, huisarts, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (vanaf 1 januari 2006)
- Dr. Tj. Wiersma, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

Inleiding

Aanleiding

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn de belangrijkste oorzaak van sterfte in Nederland en de westerse wereld. In 2003 stierven er bijna 50.000 Nederlanders aan HVZ. Dit is ongeveer eenderde van alle sterfte. Coronaire hartziekten en beroerten komen in Nederland het meest voor en zorgen samen voor 18% van het totaal aantal verloren levensjaren. Van de volwassen Nederlandse bevolking van 20 tot 60 jaar heeft ongeveer één op de acht een verhoogd cholesterolgehalte ($\geq 6,5$ mmol/l), één op de vijf een verhoogde bloeddruk ($\geq 140/90$) en één op de drie rookt (*noot 1*). Beïnvloeding van deze risicofactoren kan de cardiovasculaire sterfte en morbiditeit aanzienlijk doen verminderen.

In verschillende Nederlandse richtlijnen worden uitspraken gedaan over de preventie van HVZ. Zo wordt het beleid bij hoge bloeddruk en hypercholesterolemie in aparte richtlijnen behandeld. De aanbevelingen uit deze richtlijnen sluiten echter niet geheel op elkaar aan, hetgeen in de praktijk soms verwarring geeft. In 2003 is een Europese richtlijn verschenen, ontwikkeld door de *Third Joint Task Force of European and other societies*, waarin een geïntegreerde benadering wordt voorgesteld (Third Joint Task Force 2003). In navolging van deze richtlijn heeft de Medisch Wetenschappelijke Raad van het CBO het initiatief genomen om ook voor Nederland een geïntegreerde, multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement te ontwikkelen. Deze richtlijn is daarmee ook een update van de CBO-richtlijnen over cholesterol (1998) en hoge bloeddruk (2000) en de daarmee samenhangende NHG-Standaarden *Cholesterol* en *Hypertensie* (Thomas 1999, Walma 2003). Los van deze richtlijn verschijnen een nieuwe herziening van de NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2* (Rutten 2006) en een multidisciplinaire richtlijn *Diabetische nefropathie* (Bilo 2006), waarin het cardiovasculaire risicomanagement bij patiënten met diabetes in meer detail wordt besproken. De verschillende richtlijnen sluiten op elkaar aan.

Onderwerp en doel

Deze richtlijn behandelt de preventie van HVZ veroorzaakt door atherotrombotische processen. Daartoe behoren onder meer: myocardinfarct, angina pectoris, herseninfarct, *transient ischaemic attack* (TIA), aneurysma aortae en perifere arterieel vaatlijden (*noot 2*).

Het doel van deze richtlijn is het bevorderen van een optimaal beleid ten aanzien van de behandeling van patiënten met een verhoogd risico van HVZ. Hierdoor kan de kans op eerste of nieuwe manifestaties van HVZ en de kans op complicaties als gevolg van HVZ worden verminderd.

In de richtlijn wordt aangegeven op welke wijze patiënten met een verhoogd risico van 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. Omdat het risico van HVZ multifactorieel is bepaald, moeten de risicofactoren in samenhang worden beoordeeld. De behandeling van patiënten met een verhoogd risico van HVZ is dan ook gebaseerd op een beoordeling van alle belangrijke risicofactoren bij de betreffende patiënt, het zogenoemde risicoprofiel.

De richtlijn richt zich op patiënten met een (mogelijk) verhoogd risico van HVZ en gaat daarbij uit van patiënten die om de een of andere reden in contact treden met de huisarts, specialist of andere zorgverleners.

De richtlijn richt zich niet op de opsporing of screening van risicofactoren bij de algemene bevolking. Daarnaast valt het beleid bij de volgende specifieke afwijkingen, aandoeningen of groepen patiënten buiten het bestek van deze richtlijn:

- totaal cholesterolgehalte > 8 mmol/l en/of totaal cholesterol/HDL-ratio > 8;
- familiale hypercholesterolemie;
- hypertriglyceridemie (> 5 mmol/l);
- verminderde glucosetolerantie;
- specifieke aandoeningen, zoals nierziekten, als oorzaak van verhoogde bloeddruk;
- specifieke interventies bij patiënten met HVZ;
- patiënten met diabetes mellitus type 2 jonger dan 18 jaar;
- patiënten met diabetes mellitus type 1.

In *bijlage 1* is een overzicht opgenomen van recente, *evidence-based*-richtlijnen over specifieke cardiovasculaire aandoeningen of problemen, diabetes mellitus en tabaksverslaving, die ook aanbevelingen en passages bevatten over cardiovasculair risicomanagement bij deze specifieke patiëntcategorieën.

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven ten behoeve van zorgverleners die patiënten met een verhoogd risico van HVZ adviseren over maatregelen om HVZ te voorkomen of de progressie van HVZ tegen te gaan. Hieronder vallen artsen (cardiologen, huisartsen, internisten, neurologen, vaatchirurgen, vasculair geneeskundigen) maar ook paramedici, zoals diëtisten, fysiotherapeuten, gespecialiseerde verpleegkundigen in ziekenhuizen en praktijkondersteuners in de huisartspraktijk. Daar waar het specifieke situaties betreft die op het terrein van de medisch specialist liggen, wordt verwezen naar desbetreffende specialistische richtlijnen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2001 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit de voorzitters van eerdere CBO-richtlijnwerkgroepen, vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die te maken hebben met cardiovasculair risicomanagement en epidemiologen. Tevens nam een gezondheidseconoom aan de werkgroep deel voor het uitvoeren van kosteneffectiviteits- en budgetimpactanalyses. Bij het samenstellen van de werkgroep is zo veel mogelijk gestreefd naar een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen. De werkgroepleden waren gemandateerd door hun vereniging en hebben een belangenverklaring ingevuld en ondertekend.

Werkwijze werkgroep

Bij de ontwikkeling van de richtlijn is zo veel mogelijk gewerkt volgens de methodiek van *evidence-based*-richtlijnontwikkeling, waarbij op basis van een aantal uitgangsvragen gezocht wordt naar antwoorden (*evidence*) in de literatuur (Van Everdingen 2004). Startdocumenten waren de eerdergenoemde *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice* (Third Joint Task Force 2003) en de bestaande Nederlandse richtlijnen over cholesterol en hypertensie. De Europese richtlijn heeft een uitgebreide literatuurlijst (776 referenties) waarin de belangrijkste reviews en onderzoeken zijn opgenomen. Om de uitgangsvragen te beantwoorden is uitgegaan van deze referenties, alsmede van de literatuur in de Nederlandse richtlijnen en zijn er aanvullende literatuursearches verricht met het oog op de update van de literatuur. Voor de aanpassing van de Europese gegevens en modellen over cardiovasculaire risico's naar de Nederlandse situatie is medewerking verleend door een statisticus van de *Third Joint Task Force of European and other societies*. Ook is gebruikgemaakt van een recente Nieuw-Zeelandse richtlijn over cardiovasculair risicomanagement (New Zealand Guidelines Group 2003).

De aanbevelingen zijn mede totstandgekomen op basis van meningsvorming en discussies binnen de werkgroep. Een belangrijk aspect hierbij was de vertaling van de literatuur naar de context van de Nederlandse gezondheidszorg. De wetenschappelijke onderbouwing van de aanbevelingen is beschreven in het kennisdocument in de vorm van een notenapparaat. In navolging van de Europese richtlijn is vooralsnog gekozen voor een narratieve onderbouwing zonder niveau's van bewijsvoering (*levels of evidence*). Bij een eerstvolgende revisie zullen deze niveau's alsnog worden toegevoegd om de lezer duidelijk te maken welke adviezen zijn gebaseerd op consistente resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken of andere onderzoeken en welke uitsluitend op consensus binnen de werkgroep. De bijlagen bevatten achtergrondinformatie, onder meer met schattingen van de kosten van medicamenteuze behandeling van patiënten met een verhoogd risico van HVZ op populatieniveau.

De conceptrichtlijn is in een hoorzitting op 23 juni 2005 besproken. Hiervoor zijn vertegenwoordigers van alle relevante beroepsgroepen, alsmede patiëntorganisaties en zorgverzekeraars uitgenodigd. Ook konden zij schriftelijk commentaar op de richtlijn leveren. De commentaren van de hoorzitting en de aanvullende schriftelijke commentaren gaven aanleiding om de werkgroep uit te breiden met enkele experts op gebied van cardiovasculair risicomanagement ten einde het draagvlak voor de richtlijn te vergroten. De commentaren zijn besproken in de uitgebreide werkgroep en verwerkt in de definitieve richtlijn. De richtlijn werd in mei en juni 2006 goedgekeurd door de besturen van de participerende wetenschappelijke verenigingen.

Verschillen met eerder ontwikkelde richtlijnen

In vergelijking met eerdere Nederlandse richtlijnen op gebied van HVZ, zoals de NHG-Standaarden *Hypertensie* (2003) en *Cholesterol* (1999) en CBO-richtlijnen *Hoge bloeddruk* (2000) en *Cholesterol* (1998) zijn er een aantal wijzigingen. De belangrijkste wijzigingen zijn:

- Vrijwel alle patiënten met HVZ komen in aanmerking voor behandeling met statines.
- De leeftijdsgrens waarboven geen behandeling met statines meer wordt geadviseerd, is vervallen. Bij een beperkte levensverwachting wordt een afweging gemaakt van de voor- en nadelen van preventieve behandeling.
- De schatting van het risico van HVZ is gebaseerd op de SCORE-risicofunctie in plaats van de Framingham-risicofunctie; hierbij wordt gekeken naar sterfte in plaats van sterfte plus morbiditeit, zoals bij de Framingham-risicofunctie.
- De drempels en streefwaarden voor behandeling met cholesterolverlagende middelen (statines) zijn verlaagd.
- Bij het controleren van het cholesterolgehalte wordt het LDL-cholesterolgehalte en niet meer het totaal cholesterolgehalte gebruikt.
- Het controleschema is na het bereiken van de streefwaarden niet meer gelijk voor alle patiënten maar wordt individueel opgesteld.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, zo veel mogelijk op *evidence* gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gericht zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van individuele patiëntkenmerken zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de individuele patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn kan worden gezien als een papieren weergave van een *best practice*. Als van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit gedocumenteerd en beargumenteerd te doen.

Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een (nog samen te stellen) multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden 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. Uiterlijk in 2008 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

Hoofdstuk 1

Begrippen, uitgangspunten en -vragen

1.1 Begrippen

Cardiovasculair risicomanagement is de diagnostiek, behandeling en follow-up van risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ), inclusief leefstijladviezen en begeleiding, bij patiënten met een verhoogd risico van eerste of nieuwe manifestaties van HVZ.

Met HVZ worden in deze richtlijn door atherotrombotische processen veroorzaakte hart- en vaatziekten met klinische manifestaties bedoeld, zoals myocardinfarct, angina pectoris, herseninfarct, *transient ischaemic attack* (TIA), aneurysma aortae en perifere arterieel vaatlijden (noot 2).

Bij cardiovasculair risicomanagement bestaat de diagnostiek uit het vaststellen van het risicoprofiel en de schatting van het risico van 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, bloeddruk, glucosegehalte, cholesterolgehalte, familieanamnese, voedingspatroon, lichamelijke activiteit, *body mass index* en middelomtrek.
- Een **risicofunctie** is een wiskundige vergelijking, gebaseerd op longitudinaal bevolkingsonderzoek, waarmee op basis van een risicoprofiel de kans op een bepaalde uitkomst – zoals de sterfte en morbiditeit ten gevolge van HVZ binnen 10 jaar – kan worden voorspeld.
- Een **risicoschatting** is een berekening van de hoogte van het absolute risico van HVZ met behulp van een risicofunctie binnen een bepaalde periode voor één patiënt aan de hand van de diverse risicofactoren. In deze richtlijn worden hiervoor gebruikt: leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en TC/HDL-ratio.
- De **body mass index** (of Quetelet-index) is het lichaamsgewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte in meters (kg/m^2). In deze richtlijn wordt hiervoor de afkorting BMI gebruikt.
- Waar in deze richtlijn de termen SBD, DBD, TC, HDL, LDL en DM2 staan, worden respectievelijk bedoeld: systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, totaal cholesterolgehalte, *high density lipoprotein cholesterol*, *low density lipoprotein cholesterol* en diabetes mellitus type 2.

1.2 Uitgangspunten

- Aan alle patiënten met een verhoogd risico van HVZ worden adviezen gegeven met betrekking tot de voeding, alcoholgebruik en lichamelijke activiteit. Bij rokende patiënten is stoppen met roken veruit de belangrijkste maatregel.
- De indicatie voor medicamenteuze behandeling wordt individueel en in gezamenlijk overleg met de patiënt bepaald, waarbij rekening wordt gehouden met de hoogte van het risico van HVZ, de leeftijd en levensverwachting, familieanamnese, leefstijl en motivatie voor gedragsverandering, comorbiditeit, comedicatie en de te verwachten baat van de behandeling (noot 3).
- Bij een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ lager dan 5% is medicamenteuze behandeling van licht tot matig verhoogde bloeddruk (SBD 140-180 mmHg) en/of licht tot matig verhoogd cholesterolgehalte (TC/HDL-ratio 5-8) meestal niet zinvol (noot 4).
- Patiënten met HVZ en patiënten met DM2 die ook andere risicofactoren voor HVZ hebben, worden het meest intensief behandeld en gecontroleerd.

1.3 Uitgangsvragen

Bij het opstellen van deze richtlijn is uitgegaan van de volgende vragen:

- Bij welke patiënten wordt geadviseerd het cardiovasculaire risicoprofiel in kaart te brengen en welke risicofactoren dienen hiertoe te worden geïnventariseerd?
- Welke risicofunctie voor schatting van het absolute risico van HVZ is het best toepasbaar in de Nederlandse situatie?
- Welke patiënten komen in aanmerking voor niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling gericht op het verlagen van het risico van (nieuwe manifestaties van) HVZ en op welke gronden is hiervoor gekozen?
- Welke niet-medicamenteuze en medicamenteuze interventies zijn op grond van (kosten)effectiviteit aangewezen bij patiënten met een verhoogd risico van HVZ?
- Wat zijn de streefwaarden voor bloeddruk en cholesterol bij medicamenteuze interventie?
- Op welke wijze en met welke frequentie dienen patiënten met een verhoogd risico van HVZ te worden gecontroleerd?

Hoofdstuk 2

Identificatie van patiënten met een verhoogd risico van HVZ

In de klinische praktijk kunnen patiënten met een verhoogd risico van HVZ zich op allerlei manieren aandienen. In deze richtlijn onderscheiden we twee categorieën.

2.1 Patiënten met HVZ of DM2

Patiënten met doorgemaakte HVZ hebben een duidelijk verhoogd risico van progressie van de ziekte en nieuwe manifestaties van HVZ (noot 5). Ook patiënten met DM2 hebben een risico van HVZ dat aanzienlijk hoger is dan patiënten zonder DM2 van dezelfde leeftijd en geslacht, maar gewoonlijk lager dan patiënten met HVZ (noot 6). Bij deze patiënten worden de risicofactoren vastgelegd, zodat de uitgangswaarden bekend zijn en veranderingen kunnen worden gevolgd.

2.2 Patiënten zonder HVZ en DM2

Bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2 kunnen klachten, een belaste familieanamnese, zichtbaar overgewicht of de wens van de patiënt aanleiding zijn om naar het rookgedrag te informeren of om de bloeddruk of het cholesterolgehalte te bepalen. Ook kan een verhoogde bloeddruk of verhoogd cholesterolgehalte elders (bijvoorbeeld bij een bedrijfskeuring) zijn vastgesteld, of al langere tijd bekend zijn. Een risicoprofiel wordt opgesteld bij patiënten die bekend zijn met (noot 7):

- SBD \geq 140 mmHg;
- TC \geq 6,5 mmol/l;
- roken bij man \geq 50 jaar of vrouw \geq 55 jaar.

Ook bij patiënten die al worden behandeld met antihypertensiva of statines wordt het risicoprofiel bepaald om de hoogte van het risico van HVZ te schatten.

Patiënten met het metabool syndroom worden in deze richtlijn niet als een aparte risicogroep behandeld omdat het metabool syndroom kan worden beschouwd als een combinatie van afzonderlijke risicofactoren (noot 8).

Hoofdstuk 3

Diagnostiek

3.1 Opstellen van het risicoprofiel

Het risicoprofiel is een overzicht van de volgende factoren:

- leeftijd;
- geslacht;
- roken;
- systolische bloeddruk (*noot 9*);
- lipidspectrum (TC, HDL, TC/HDL-ratio, LDL, triglyceriden) (*noot 10*);
- glucosegehalte;
- familieanamnese (vader, moeder, broer of zus met HVZ voor het zestigste levensjaar) (*noot 11*);
- voeding (gebruik van verzadigd vet, vis, groente en fruit, zout);
- alcoholgebruik;
- lichamelijke activiteit;
- *body mass index* en middelomtrek (*noot 12*).

Andere risicofactoren, bijvoorbeeld het homocysteïnegehalte, geven weinig additionele informatie over het risico van HVZ en maken geen deel uit van het risicoprofiel (*noot 13*).

3.1.1 Bepaling van de bloeddruk

De bloeddruk wordt gemeten bij de zittende patiënt, na enkele minuten rust, met een geijkte manometer met een manchet van adequate afmetingen (bij een armomtrek van maximaal 33 cm is een luchtzak nodig van ten minste 12 x 26 cm en bij een armomtrek tot 50 cm één van ten minste 12 x 40 cm). Bij de meting moet de manchet zich ter hoogte van het midden van het sternum bevinden. Tijdens de meetprocedure wordt niet gesproken. De bloeddruk wordt met een nauwkeurigheid van 2 mmHg afgelezen. De manchetdruk moet daarom rond de verwachte bloeddrukwaarden langzaam dalen, met een snelheid van 2 mmHg per seconde. De SBD wordt afgelezen op het moment dat de tonen voor het eerst hoorbaar worden, de DBD op het moment dat de tonen geheel verdwijnen.

Voor het vaststellen van de waarde van de bloeddruk wordt per consult steeds tweemaal volgens de standaardprocedure gemeten, met een tussenpoos van minimaal 15 seconden, steeds aan dezelfde arm. De uiteindelijke bloeddrukwaarde is het gemiddelde van beide metingen. Tijdens het eerste consult wordt de bloeddruk aan beide armen gemeten. Bij een verschil van 10 mmHg of meer wordt bij volgende consulten de bloeddruk gemeten aan de arm waar de hoogste waarde werd gevonden. Bij een SBD \geq 140 mmHg wordt

in een tweede consult, ten minste 24 uur later, de bloeddruk opnieuw gemeten. Indien de gemiddelde waarde van het tweede consult meer dan 10 mmHg hoger is dan die van het eerste consult, wordt een derde consult overwogen. Het gemiddelde van het laatste consult is de uitgangswaarde voor de risicoschatting (noot 14).

3.1.2 Laboratorium- en aanvullend onderzoek

Zowel het lipidspectrum als het glucosegehalte worden nuchter bepaald in veneus bloed. Het lipidspectrum omvat het TC, HDL, LDL en triglyceridgehalte. Herhaald meten is bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2 zinvol als op basis van een eenmalige meting de risicoschatting juist rond de behandelgrens uitkomt (noot 15). De TC/HDL-ratio wordt gebruikt voor de risicoschatting, het LDL voor de monitoring van de behandeling.

Er wordt aanbevolen voor de start van behandeling wegens verhoogde bloeddruk het serumcreatinine- en het serumkaliumgehalte te bepalen. Tevens wordt overwogen de urine te onderzoeken op de aanwezigheid van microalbuminurie en een ECG te laten maken (noot 16).

Een sterk verhoogde bloeddruk kan wijzen op onderliggende ziektebeelden, zoals secundaire hypertensie (bijvoorbeeld ten gevolge van nierfunctiestoornissen). Nader onderzoek naar secundaire oorzaken van een verhoogde bloeddruk wordt overwogen bij:

- klinische aanwijzingen, zoals tekenen van het syndroom van Cushing;
- sterk verhoogde bloeddruk (SBD > 180 mmHg);
- hypokaliëmie (< 3,5 mmol/l);
- vermoeden van een nierfunctiestoornis op grond van het serumcreatininegehalte en met behulp van de formule van Cockcroft-Gault* geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min (bij patiënten jonger dan 60 jaar < 90 ml/min);
- therapieresistentie (niet halen van streefwaarde ondanks gebruik van adequate dosering (ten minste één doseerstap hoger dan de laagst aanbevolen dosis) van ten minste drie middelen uit verschillende klassen.

Bij sterk verhoogde cholesterolwaarden (TC > 8 mmol/l of TC/HDL-ratio > 8) wordt aanbevolen nadere diagnostiek te verrichten, bijvoorbeeld naar familiale vetstofwisselingsziekten (noot 17).

Indien sprake is van een nuchter glucosegehalte > 6,9 mmol/l bestaat er een vermoeden van diabetes mellitus. De diagnose diabetes mellitus mag pas worden gesteld nadat het vermoeden daarvan is bevestigd door een afwijkende nuchtere bepaling enkele dagen later. Voor aanvullende diagnostiek na vaststelling van de diagnose DM2 wordt verwezen naar de NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2*.

* formule van Cockcroft-Gault: voor mannen: $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (in kg)} \times 1,23 / \text{serumcreatininegehalte}$, voor vrouwen: $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (in kg)} \times 1,05 / \text{serumcreatininegehalte}$

3.2 Risicoschatting

Bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2 worden de gegevens uit het risicoprofiel gebruikt om de hoogte van het 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ van de patiënt te schatten. Hiervoor zijn diverse risicofuncties beschikbaar. In eerdere richtlijnen werd met behulp van de Framingham-risicofunctie het risico van sterfte en morbiditeit door HVZ geschat. In navolging van de Europese richtlijn worden in deze richtlijn de SCORE-risicofunctie en de daarop gebaseerde tabellen gebruikt (noot 18). Dit is een recent ontwikkelde functie, gebaseerd op longitudinaal onderzoek onder ruim 200.000 personen zonder coronaire hartziekten in twaalf Europese cohortonderzoeken. In de SCORE-risicofunctie wordt de hoogte van het risico van sterfte door HVZ in tien jaar geschat. In diverse landen in Europa, waaronder Nederland, is de risicofunctie aangepast met behulp van specifieke nationale cijfers. In Nederland is dit gedaan met de gegevens uit het Regenboogproject (zie ook noot 7).

In de SCORE-risicofunctie zijn de volgende factoren uit het risicoprofiel verwerkt: leeftijd, geslacht, roken, SBD en TC/HDL-ratio (tabel 1). Voor de schatting van het risico kan worden uitgegaan van de actuele bloeddruk- en cholesterolwaarden, ook als de patiënt al medicamenteus wordt behandeld. De cijfers in de risicotabel betreffen het risico van sterfte ten gevolge van HVZ en gelden specifiek voor Nederland.

De SCORE-risicofunctie is niet ontworpen voor gebruik bij patiënten met DM2. Voor deze categorie patiënten is het gebruik van absolute behandelgrenzen voor bloeddruk en cholesterol verdedigbaar (zie paragraaf 4.2.1.2) (noot 19, noot 6).

De SCORE-risicofunctie geeft geen informatie over het 10-jaarsrisico van morbiditeit ten gevolge van HVZ. Een van SCORE afgeleide berekening van het risico van morbiditeit is gepresenteerd in bijlage 2.

Toelichting bij het gebruik van de risicotabel

- Het 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ wordt uitgedrukt in een percentage en afgelezen op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus en actuele SBD en TC/HDL-ratio.
- Bij additionele risicofactoren, zoals een belaste familieanamnese, ongezond voedingspatroon, weinig lichamelijke activiteit en een BMI > 30 kg/m² of middelomtrek > 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen, is het risico van HVZ hoger dan in de tabel is aangegeven. Hoeveel hoger is niet bekend voor de Nederlandse populatie.
- De tabel kan worden gebruikt om het effect van wijzigingen in het risicoprofiel globaal te schatten, bijvoorbeeld indien zou worden gestopt met roken of als andere risicofactoren zouden worden gereduceerd. Dit effect wordt echter niet direct maar geleidelijk in de loop der jaren bereikt (noot 20).
- Het verloop van een risico in de tijd wordt duidelijk door het huidige risico van een jonge patiënt met een bepaalde TC/HDL-ratio en SBD te vervolgen naar een hogere leeftijdsgroep.

- De kleurcodering kan tevens worden gebruikt om de globale indicaties voor medicamenteuze behandeling te stellen (zie *paragraaf 1.2* en *4.2.1.3*):
 - = leefstijladviezen; doorgaans geen medicamenteuze behandeling.
 - = leefstijladviezen; overweeg medicamenteuze behandeling bij additionele risicofactoren.
 - = leefstijladviezen; meestal medicamenteuze behandeling.

Tabel 1 Sterfterisico voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2

De cijfers geven een schatting van de hoogte van het 10-jaarsrisico (%) van sterfte door HVZ in Nederland voor niet-rokende en rokende vrouwen en mannen van 65, 60, 55, 50 en 40 jaar met behulp van de SCORE-risicofunctie.

SBD	Vrouwen		Mannen		Leeftijd
	Niet-rookster	Rookster	Niet-roker	Roker	
180	8 10 11 13 14	15 18 20 23 26	13 15 17 20 22	23 27 31 35 38	65
160	6 7 8 9 10	11 13 15 17 19	9 11 13 14 16	17 20 23 26 29	
140	4 5 6 7 7	8 9 11 12 14	6 8 9 10 12	12 15 17 19 21	
120	3 3 4 5 5	5 7 8 9 10	5 6 7 7 8	9 11 12 14 16	
180	4 5 6 7 8	8 10 11 13 14	7 9 10 12 13	14 16 19 21 24	60
160	3 4 4 5 5	6 7 8 9 10	5 6 7 8 9	10 12 14 16 17	
140	2 3 3 3 4	4 5 6 7 7	4 5 5 6 7	7 9 10 11 13	
120	1 2 2 2 3	3 3 4 5 5	3 3 4 4 5	5 6 7 8 9	
180	2 3 3 4 4	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8	8 10 11 13 15	55
160	2 2 2 3 3	3 4 4 5 5	3 4 4 5 6	6 7 8 9 11	
140	1 1 2 2 2	2 3 3 3 4	2 3 3 4 4	4 5 6 7 8	
120	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3	2 2 2 3 3	3 4 4 5 5	
180	1 1 2 2 2	2 3 3 4 4	3 3 4 4 5	5 6 7 8 9	50
160	1 1 1 1 2	2 2 2 3 3	2 2 3 3 3	4 4 5 6 6	
140	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	1 2 2 2 2	3 3 4 4 5	
120	0 1 1 1 1	1 1 1 1 2	1 1 1 2 2	2 2 3 3 3	
180	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	1 1 1 1 2	2 2 2 3 3	40
160	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1	1 2 2 2 2	
140	0 0 0 0 1	1 1 1 1 1	0 1 1 1 1	1 1 1 1 2	
120	0 0 0 0 0	0 0 1 1 1	0 0 0 1 1	1 1 1 1 1	

- 0-4% risico van sterfte door HVZ
- 5-9% risico van sterfte door HVZ
- ≥ 10% risico van sterfte door HVZ

Hoofdstuk 4

Beleid

Het vaststellen van het beleid vindt plaats in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van de hoogte van het risico van HVZ, de specifieke omstandigheden van de patiënt en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid. Het is van belang een goed gemotiveerde keuze te maken, omdat het gewenste effect van de behandeling alleen bij langdurige therapietrouw haalbaar is.

4.1 Niet-medicamenteuze behandeling

Aan alle patiënten met HVZ, DM2 of een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ ≥ 5% worden de volgende leefstijladviezen gegeven:

- Niet roken. Methoden om te stoppen met roken staan beschreven in de CBO-richtlijn *Behandeling van tabaksverslaving* uit 2004 (*noot 21*). Het wordt aanbevolen het rookgedrag regelmatig te bespreken met de patiënt.
- Voldoende bewegen, bij voorkeur ten minste vijf dagen per week 30 minuten per dag fietsen, stevig wandelen, tuinieren enzovoort (*noot 22*).
- Gezond eten, waarbij de volgende punten van belang zijn (*noot 23*):
 - Gebruik minder dan 10 energieprocenten verzadigd vet en minder dan 1 energieprocent transvet.
 - Eet minimaal eenmaal en bij voorkeur tweemaal per week (vette) vis.
 - Gebruik per dag minimaal 200 gram groente en 2 stuks fruit.
 - Beperk het gebruik van zout tot maximaal 6 gram per dag.
- Beperk het gebruik van alcohol. Voor vrouwen geldt een maximum van twee glazen per dag, voor mannen een maximum van drie glazen per dag (*noot 24*).
- Zorg voor een optimaal gewicht, dat wil zeggen een BMI < 25 kg/m² of middelomtrek van < 80 cm voor vrouwen en < 94 cm voor mannen (*noot 25*). Voor een effectieve gewichtsreductie is zowel uitbreiding van lichamelijke activiteiten als aanpassing van het voedingspatroon van belang.

Voor het aanpassen van de leefstijl en het voedingspatroon worden met de patiënt concrete, haalbare veranderdoelen geformuleerd. Hoe de patiënt daarbij het best kan worden ondersteund hangt af van de behoefte van de patiënt en de lokale mogelijkheden. In het algemeen is intensieve ondersteuning van patiënten ter bevordering van een gezonde leefstijl effectiever dan minder intensieve of geen ondersteuning (*noot 26*). In de huisartsenpraktijk kan begeleiding worden aangeboden door praktijkondersteuners (POH). Gemotiveerde patiënten kunnen worden verwezen naar gespecialiseerde verpleegkundigen (*nurse practitioners*), fysiotherapeuten, diëtisten, gedragstherapeuten, stoppen-met-rokenprogramma's, cursussen van de thuiszorg of zelfhulpgroepen.

Voor patiënten met manifeste hartziekten zijn hartrevalidatieprogramma's beschikbaar. Hier wordt met ondersteuning van een multidisciplinair team gedurende een aantal weken intensief gewerkt aan conditieverbetering en het aanleren van een gezonde leefstijl (*noot 27*).

Daarnaast kan men de patiënt voor meer informatie wijzen op relevante instanties, zoals de Nederlandse Hartstichting, Stivoro, het Voedingscentrum en de stichting Hoofd Hart en Vaten (*bijlage 5*).

4.2 Medicamenteuze behandeling

Voor het bepalen van de indicatie voor medicamenteuze behandeling wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met HVZ, patiënten met DM2 en patiënten zonder HVZ en DM2. Meer specifieke aanbevelingen over de keuze en dosering van de medicatie betreffen de trombocytenuitstroomremmers, antihypertensiva en cholesterolverlagers (zie *paragraaf 4.2.2*).

4.2.1 Patiëntencategorieën

4.2.1.1 Patiënten met HVZ

- Aan alle patiënten met HVZ wordt acetylsalicylzuur voorgeschreven, tenzij er een indicatie is voor orale antistollingstherapie (bijvoorbeeld bij boezemfibrilleren of structurele hartafwijkingen). Bij patiënten met overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur kan clopidogrel worden voorgeschreven (*noot 28*).
- Patiënten met HVZ en verhoogde bloeddruk ($SBD \geq 140$ mmHg) worden behandeld met antihypertensiva, waarbij de voorkeursgroep afhangt van de aandoening (*noot 29*).
- Bij patiënten met angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct of hartfalen op basis van coronaire hartziekte zijn bètablokkers geïndiceerd.
- Bij patiënten na coronaire revascularisatie (door percutane coronaire interventie of coronaire chirurgie), na een hartinfarct en patiënten met hartfalen op basis van coronaire hartziekten wordt de prognose verbeterd met angiotensineconverterend-enzymremmers (ACE-remmers). Dit effect wordt deels verklaard door de bloeddrukverlagende werking en deels door andere mechanismen (*noot 29*). Behandeling met ACE-remmers bij deze patiënten is ook geïndiceerd als de bloeddruk normaal is.
- Bij patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgemaakt wordt ook bij een normale bloeddruk overwogen een bloeddrukverlagende behandeling in te stellen (*noot 30*).
- Bij patiënten met HVZ en een LDL $> 2,5$ mmol/l wordt behandeling met een cholesterolverlager (statine) geadviseerd (*noot 31*).
- Bij patiënten met HVZ en een LDL $< 2,5$ mmol/l kan een sterk verhoogd risico (bijvoorbeeld recidiverend hartinfarct, sterk belaste familieanamnese of clustering van risicofactoren) toch voldoende reden zijn om een statine te overwegen.

4.2.1.2 Patiënten met DM2

- Patiënten met DM2 en verhoogde bloeddruk ($SBD \geq 140$ mmHg) worden behandeld met antihypertensiva, met als doel zowel het risico van HVZ als het risico van nefropathie te verlagen.
- Bij patiënten met DM2 en een LDL $> 2,5$ mmol/l (of TC $> 4,5$ mmol/l als het LDL door een hoog triglyceridegehalte niet te berekenen is) wordt behandeling met een statine geadviseerd. Bij jonge patiënten met een gunstig risicoprofiel en een goede glykemische instelling ($HbA_{1c} < 7\%$) kan worden overwogen een hogere behandelgrens te hanteren of de behandeling, in overleg met de patiënt, uit te stellen tot latere leeftijd (*noot 32*).
- Bij patiënten met DM2 en een LDL $< 2,5$ mmol/l kan een sterk verhoogd risico (bijvoorbeeld slechte metabole controle, nierfunctiestoornis, sterk belaste familieanamnese of clustering van risicofactoren) toch voldoende reden zijn om een statine te overwegen (*noot 32*).
- Wat betreft de glucoseregulatie worden patiënten met DM2 behandeld volgens de vigerende richtlijnen voor huisartsen en specialisten (*bijlage 1*). Adequate glucoseregulatie is bij hen vooral van belang om microvasculaire complicaties te voorkomen.

4.2.1.3 Patiënten zonder HVZ en DM2

Voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2 is de beslissing al dan niet medicamenteuze behandeling te adviseren vooral afhankelijk van de hoogte van het geschatte risico van HVZ en van de hoogte van de SBD en de TC/HDL-ratio (*tabel 1*). Daarnaast worden de voordelen van preventieve behandeling afgewogen tegen de nadelen, zoals bijwerkingen, interacties en kosten van geneesmiddelgebruik. De patiënt wordt betrokken bij de besluitvorming. Bij jonge patiënten moet extra aandacht worden besteed aan de motivatie voor het (meestal levenslang) gebruik van medicatie en de behandelwinst (absolute risicodaling) die daarmee wordt bereikt.

- Bij rokers heeft stoppen met roken de voorkeur boven het direct starten met antihypertensiva en/of cholesterolverlagers, omdat daarmee het risico van HVZ al aanzienlijk wordt verlaagd.
- Bij patiënten met een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ $\geq 10\%$ wordt behandeling met antihypertensiva en/of statine geadviseerd, tenzij de SBD < 140 mmHg respectievelijk het LDL $< 2,5$ mmol/l bedragen (*noot 33*). Indien de SBD > 140 mmHg en het LDL $> 2,5$ mmol/l zijn, worden zowel antihypertensiva als cholesterolverlagers voorgeschreven.
- Bij patiënten met een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ $< 10\%$ (op grond van de risicotabel), wordt medicamenteuze behandeling overwogen bij:
 - belaste familieanamnese (eerstegraads familieleden met HVZ voor het zestigste levensjaar);
 - obesitas (BMI > 30 kg/m² of middelomtrek > 88 cm voor vrouwen en > 102 cm voor mannen);
 - aanwijzingen voor eindorgaanschade, zoals (micro-)albuminurie, nierfunctiestoornissen, of linkerventrikelhypertrofie (*noot 16*);
- Patiënten met een SBD > 180 mmHg komen in aanmerking voor behandeling met antihypertensiva ongeacht de hoogte van het risico van HVZ.

Het risico van HVZ neemt toe met de leeftijd. Sommige jonge patiënten hebben op grond de risicotabel een 10-jaarsrisico van HVZ < 5%, maar komen bij een verder onveranderd risicoprofiel op latere leeftijd alsnog in aanmerking voor behandeling. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar waaruit blijkt dat de prognose belangrijk verbetert door langdurige behandeling in de fase waarin het 10-jaars sterfterisico nog kleiner dan 5% is. Toch kan in bijzondere gevallen worden besloten, in overleg met de patiënt, al op jongere leeftijd te starten met medicamenteuze behandeling (naast het leefstijladvies), bijvoorbeeld bij een sterk belaste familieanamnese of clustering van risicofactoren.

De in eerdere richtlijnen gehanteerde leeftijdsgrenzen (bijvoorbeeld mannen > 70 jaar en vrouwen > 75 jaar in de CBO-richtlijn *Cholesterol* uit 1998) zijn niet meer van toepassing, omdat uit recent onderzoek is gebleken dat preventieve medicamenteuze behandeling ook zinvol is bij ouderen (noot 34). Oudere mensen hebben op grond van hun leeftijd echter vaak een risico van sterfte door HVZ hoger dan 10%, ook al leven ze gezond. Vooral bij deze groep is een afweging van de voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling noodzakelijk, waarbij polyfarmacie en medicalisering moeten worden voorkomen. Dat geldt ook voor patiënten met een beperkte levensverwachting, bijvoorbeeld bij ernstig hartfalen, invaliderend herseninfarct of andere ziekten die blijvende opname in een verpleeghuis noodzakelijk maken.

4.2.2 Geneesmiddelgroepen

4.2.2.1 Trombocytenaggregatieremmers

Aan alle patiënten met HVZ die niet op grond van comorbiditeit, zoals atriumfibrilleren of structurele hartafwijkingen, in aanmerking komen voor antistolling, wordt acetylsalicylzuur (1 dd 80 mg) voorgeschreven (noot 35). Voor doseringen in de acute fase direct na het ontstaan van een hartinfarct, herseninfarct of TIA, wordt verwezen naar de vigerende richtlijnen voor huisartsen en specialisten over deze onderwerpen (bijlage 1). Voor patiënten zonder HVZ is er onvoldoende bewijs om standaardbehandeling met acetylsalicylzuur te adviseren (noot 36).

4.2.2.2 Antihypertensiva

Alle in Nederland geregistreerde bloeddrukverlagende geneesmiddelen hebben gemiddeld een vergelijkbaar bloeddrukverlagend effect (noot 37). Bij de keuze voor een specifiek middel wordt vooral rekening gehouden met de comorbiditeit, specifieke kenmerken van de patiënt en voorgaande ervaringen van de patiënt met bloeddrukverlagende middelen en verder uiteraard met potentiële bijwerkingen, interacties en contra-indicaties. Bij gelijkwaardige alternatieven moeten ook de kosten van het geneesmiddel bij de keuze worden betrokken (bijlage 3).

Bloeddrukverlaging kan het best geleidelijk gebeuren (in enkele maanden), met name bij ouderen en patiënten met een geïsoleerde verhoogde SBD, ernstige HVZ of diabetes

mellitus. Er wordt gestreefd naar een SBD < 140 mmHg. Voor patiënten met DM2 is verder verlagen van de SBD zinvol (noot 38).

De keuze van de geneesmiddelgroep(en) wordt als volgt bepaald:

- Bij patiënten met HVZ en/of DM2 is de voorkeur voor een bepaalde geneesmiddelgroep afhankelijk van de aandoening (zie ook paragraaf 4.2.1.1). Voor vrijwel alle patiëntcategorieën zijn recente, *evidence-based*-richtlijnen beschikbaar, waarin het beleid in meer detail wordt uitgewerkt (bijlage 1).
- Bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2 wordt uit kostenoverwegingen geadviseerd te starten met een diureticum in een lage dosering. Bij aanwezigheid van (micro)-albuminurie of een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid wordt behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten overwogen. Bij hypokaliëmie zijn thiaziden gecontra-indiceerd als monotherapie. Indien wordt gekozen voor een niet-kaliumsparend diureticum, wordt na twee weken het serumkaliumgehalte gecontroleerd. Bij een kaliumgehalte < 3,5 mmol/l moet in principe onderzoek naar de oorzaak daarvan worden verricht. Bij ouderen wordt monotherapie met een bètablokker niet aanbevolen.

Indien de streefwaarde niet wordt bereikt (bij voldoende therapietrouw), wordt aanbevolen een middel uit een andere groep toe te voegen. Pas daarna worden de doseringen van de genoemde middelen één voor één verhoogd. De voorkeur voor het starten in lage doseringen en het combineren van verschillende geneesmiddelen is gebaseerd op het feit dat de kans op bijwerkingen door een dergelijk beleid aanzienlijk wordt verlaagd. Effectieve combinaties met een gunstig bijwerkingenprofiel zijn:

- een diureticum met een bètablokker, ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist;
- een bètablokker met een (nifedipineachtige) calciumantagonist;
- een ACE-remmer met een calciumantagonist (noot 37).

Bij ouderen heeft een combinatie met een diureticum de voorkeur.

In bijlage 4 is een stappenplan voor de eerste lijn opgenomen voor de behandeling van patiënten zonder HVZ en zonder DM2 met antihypertensiva.

Tijdens de instelling van de antihypertensieve therapie wordt de bloeddruk twee- tot vierwekelijks gecontroleerd. Mocht de SBD, ondanks voldoende therapietrouw en ondanks toediening van de toegestane dosering aan geneesmiddelen, toch nauwelijks dalen, dan wordt nadere evaluatie overwogen.

4.2.2.3 Cholesterolverlagers

Voor simvastatine, pravastatine, atorvastatine en in mindere mate fluvastatine is aange-toond dat zij het risico van (nieuwe manifestaties van) HVZ verminderen (noot 39). Als bijwerking van statines is myopathie gerapporteerd, hoewel dit niet vaak (0,1-0,5%) voorkomt (noot 40). Waakzaamheid bij het voorschrijven van statines wordt geadviseerd bij ouderen, kleine en magere patiënten, patiënten met chronische ziekten die diverse

organen aantasten (zoals chronische renale insufficiëntie) en patiënten die veel verschillende medicijnen gebruiken.

Geadviseerd wordt de behandeling te starten met simvastatine (40 mg) of pravastatine (40 mg). Na enkele weken tot ten hoogste drie maanden wordt het LDL gecontroleerd. Bij de instelling (titratie) worden voor patiënten met HVZ of DM2 en patiënten zonder HVZ en zonder DM2 verschillende behandeldoelen gesteld (noot 41):

- Bij patiënten met HVZ of DM2 is de LDL-streefwaarde < 2,5 mmol/l. Indien deze waarde niet haalbaar is, kan bij patiënten met een sterk verhoogd risico (zie paragraaf 4.2.1.1) worden overwogen (initieel of in tweede instantie) atorvastatine of eventueel rosuvastatine voor te schrijven. Van de laatstgenoemde statine zijn nog geen gegevens beschikbaar die aantonen dat hiermee ook een vermindering van de cardiovasculaire sterfte en morbiditeit wordt bereikt. Het LDL kan ook worden verlaagd met een cholesterolresorptieremmer. Er zijn echter nog geen gegevens beschikbaar die aantonen dat hiermee ook een vermindering van de cardiovasculaire sterfte en morbiditeit wordt bereikt. Daarnaast zijn er geneesmiddelen verkrijgbaar (fibraten, nicotinezuur) die het HDL verhogen. Ook hiervoor geldt dat er nog geen consistent gunstig effect op HVZ is aangetoond. In voorkomende gevallen, bijvoorbeeld bij patiënten met een HDL < 0,8 mmol/l, kan toch medicamenteuze behandeling worden overwogen.
- Bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2 (en een LDL > 2,5 mmol/l) wordt gestreefd naar een LDL < 2,5 mmol/l of een LDL-daling van ten minste 1,0 mmol/l, tenzij er sprake is van een fors verhoogd LDL, TC/HDL-ratio of 10-jaarsrisico van HVZ. Andere statines dan simvastatine en pravastatine worden bij hen vooralsnog niet aanbevolen, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de effecten op harde klinische eindpunten en over de veiligheid bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2.

Mocht het LDL, ondanks voldoende therapietrouw en ondanks toediening van de toegestane dosering aan geneesmiddelen, toch nauwelijks (< 1,0 mmol/l) dalen, dan wordt nadere evaluatie overwogen.

Hoofdstuk 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. Het is van groot belang bij elk contact te informeren naar de therapietrouw en daar bij de behandeling rekening mee te houden (noot 42). Bij patiënten die roken is het belangrijk stoppen met roken te bevorderen door hier regelmatig op terug te komen.

Voor alle patiënten geldt dat er na juiste instelling van de medicamenteuze behandeling reguliere controle van het risicoprofiel moet plaatsvinden (noot 43).

- Bij patiënten met HVZ of DM2 is stringenter controle aangewezen dan bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2. Voor het controlebeleid bij patiënten met DM2 wordt verwezen naar de NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2*.
- Voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2 zijn de volgende aanbevelingen van toepassing:
 - 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 angiotensine-II-antagonisten 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 44).
 - Aangezien patiënten met een verhoogd risico van HVZ eveneens een verhoogde kans hebben op diabetes mellitus, wordt aanbevolen eens per drie tot vijf jaar het nuchtere glucose te bepalen.

Kennisdocument

Noot 1. Cijfers over hart- en vaatziekten in Nederland

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland. In 2003 overleden in Nederland 47.787 patiënten aan de gevolgen van een HVZ. Het aandeel van HVZ in de totale sterfte was daarmee 34% (Koek 2004). Het grootste deel van de sterfte binnen de groep HVZ wordt veroorzaakt door ischemische of coronaire hartziekten (32%), gevolgd door cerebrovasculaire aandoeningen of beroerten (24%) en hartfalen (12%).

De prevalentie van coronaire hartziekten is bij mannen hoger dan bij vrouwen (51 respectievelijk 33 per 1.000 personen). De prevalentie van cerebrovasculaire aandoeningen is daarentegen bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk (12 per 1.000 personen). De prevalentie van HVZ neemt sterk toe met de leeftijd (tabel 2). De cijfers in de tabel zijn afgeleid van huisartsenregistraties en gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 2000 (Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2004).

Aneurysma aortae en symptomatisch perifeer vaatlijden komen vooral voor bij 55-plussers (1-2%). De prevalentie van aneurysma aortae is vier- tot zesmaal zo hoog bij mannen (41 per 1.000 personen van 55 jaar en ouder) als bij vrouwen (7 per 1.000 personen van 55 jaar en ouder), die van perifeer vaatlijden ongeveer twee keer zo hoog (Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2004, Koek 2005).

Tabel 2 Prevalentie van coronaire hartziekten en cerebrovasculaire aandoeningen in huisartsenregistraties bij personen van 40 jaar en ouder

leeftijd	Prevalentie van coronaire hartziekten (per 1.000 personen)		Prevalentie van cerebrovasculaire aandoeningen (per 1.000 personen)	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
40-44	14	5	1	2
45-49	30	10	4	3
50-54	60	14	10	8
55-59	105	34	14	9
60-64	152	55	29	17
65-69	201	96	38	24
70-74	274	152	72	50
75-79	322	199	85	67
80-84	326	217	140	85
85+	298	211	126	110

In de periode 1998-2000 had ongeveer één op de acht volwassenen van 20 tot 60 jaar (mannen 14% en vrouwen 11%) een verhoogd totaal serumcholesterolgehalte ($\geq 6,5$ mmol/l) (Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2004). Een verhoogde bloeddruk ($\geq 140/90$ mmHg) komt onder 20- tot 60-jarigen voor bij 24% van de mannen en 19% van de vrouwen. Dit is inclusief patiënten die medicatie voor een verhoogde bloeddruk gebruiken. Bij oudere patiënten (65 tot 85 jaar) heeft 38% van de mannen en 42% van de vrouwen een bloeddruk boven de 160/90 mmHg en/of gebruikt medicatie voor een te hoge bloeddruk (Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2004).

Bij bepaalde allochtone bevolkingsgroepen komt een aantal risicofactoren vaker voor; deze groepen lijken ook gevoeliger te zijn voor de gevolgen van die risicofactoren. Zo lijdt ongeveer 40% van de vrouwen van het negroïde ras aan obesitas (BMI > 30) en komen verhoogde bloeddruk en diabetes mellitus twee- tot driemaal vaker voor bij mensen van het negroïde ras en Hindoestanen (Cappuccio 1997). Diabetes mellitus komt ook acht- tot tienmaal vaker voor bij Marokkanen (op oudere leeftijd) en Turken (bij vrouwen van alle leeftijden, bij mannen boven 45 jaar). Het voorkomen van HVZ en ook het medicijngebruik gerelateerd aan HVZ is bij Marokkanen en Turken lager dan in de autochtone bevolking (*odds ratio* 0,46 respectievelijk 0,85) (Van Leest 2002).

Hart- en vaatziekten zorgen voor veel verlies aan kwaliteit van leven. Zo ondervinden jongvolwassenen en patiënten van middelbare leeftijd beperkingen in het lichamelijke functioneren na het doormaken van een hartinfarct. Ook ervaren zij hun gezondheid als sterk verminderd en hebben ze relatief veel pijn (De Haes 1997). Oudere patiënten hebben daarnaast vaak problemen met de geestelijke gezondheid (Visser 1996), bijvoorbeeld in de vorm van depressies en angsten. In 2000 namen hart- en vaatziekten 22% van alle *disability adjusted life years* (DALY's) voor hun rekening (WHO Europe 2002). DALY's geven het totaal aantal jaren aan dat iemand verliest, waarbij het aantal jaren dat verloren gaat door vroegtijdige sterfte (verloren levensjaren) wordt vermeerderd met het aantal gezonde jaren dat 'verloren' gaat door te leven met een ziekte.

Hart- en vaatziekten leggen een groot beslag op het gezondheidszorgbudget. In 2002 bedroeg het totaal aantal ziekenhuisopnames in Nederland in verband met HVZ 272.275 (Koek 2004). Dit is 18% van het totaal aantal ziekenhuisopnames in Nederland. Binnen de groep van HVZ-patiënten werden de meeste opnames verricht in verband met ischemische hartziekten (31%) en cerebrovasculaire aandoeningen (11%).

Noot 2. Pathofysiologie van hart- en vaatziekten

De hart- en vaatziekten die in deze richtlijn worden besproken zijn het gevolg van atherosclerose. Atherosclerose wordt gekenmerkt door veranderingen van de wand van de bloedvaten met 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 afwisselend stabiele en instabiele fasen (Bertrand 2002).

Bij geleidelijke progressie van atherosclerose zal allereerst de buitendiameter van de vaten toenemen, zonder vermindering van het lumen (Glagov 1987). Pas later zal de inwendige diameter kleiner worden, waardoor de bloedstroom kan worden beperkt.

Angiografisch kunnen dan vaatvernauwingen zichtbaar worden gemaakt, waarbij moet worden aangetekend dat het ziekteproces veel uitgebreider is en zich niet beperkt tot de zichtbare vernauwingen.

Als gevolg van een ontstekingsproces in de vaatwand, dat nog niet geheel wordt begrepen, kan de bindweefselkap die een atherosclerotische plaque afdekt, worden aangetast. Dit gaat samen met en wordt wellicht veroorzaakt door een vermindering van de functie van het endotheel boven de plaque. Endotheelbeschadiging en/of een fissuur dan wel ruptuur van de plaque, als gevolg van dit ontstekingsproces, kan leiden tot plaatjesaggregatie en trombusvorming, waardoor het vat plotseling verder wordt vernauwd of zelfs geheel afgesloten.

Angina pectoris ontstaat als de zuurstofbehoefte van het myocard tijdelijk groter is dan het zuurstofaanbod. Meestal is een belangrijke lokale vernauwing van één of meer kransvaten hiervan de oorzaak. Een acuut coronair syndroom ontstaat door endotheelbeschadiging, plaquefissuur of -ruptuur met lokale trombose. Bij een deel van de patiënten leidt dit tot klachten, veelal in rust, maar zonder beschadiging (necrose) van de hartspier. Er is dan sprake van onstabiele angina pectoris. Bij andere patiënten is er wel necrose van een deel van de hartspier en is sprake van een hartinfarct.

De verschillende risicofactoren voor HVZ beïnvloeden bovenstaande processen en vergroten daarmee de kans op HVZ. Bij de preventie en behandeling van HVZ wordt gepoogd de risicofactoren in gunstige zin te beïnvloeden.

Gezien de complexiteit van het atherosclerotische proces is het begrijpelijk dat er, naast algemene gezondheidbevorderende maatregelen, verschillende geneesmiddelen zijn die de kans op atherosclerotische complicaties kunnen verminderen: middelen die de bloeddruk verlagen, middelen die de hartfrequentie vertragen, middelen die het vasculaire ontstekingsproces remmen, middelen die de ophoping van lipiden tegengaan, middelen die de endotheelfunctie beschermen en middelen die lokale trombose tegengaan.

Noot 3. Uitgangspunten voor medicamenteuze behandeling

Vergeleken met eerdere richtlijnen (NHG-Standaard *Cholesterol* 1999, CBO-richtlijn *Cholesterol* 1998, NHG-Standaard *Hypertensie* 2003) is de drempel voor behandeling weliswaar verlaagd, maar het gaat daarbij in eerste instantie om niet-medicamenteuze advisering en begeleiding. De indicatie voor medicamenteuze behandeling hangt af van de hoogte van het geschatte risico en de afweging van de verwachte winst van de behandeling en de nadelen van potentiële bijwerkingen en medicalisering. Er is geen absolute drempel waarboven medicamenteuze behandeling voor alle patiënten wordt aanbevolen. Het beleid wordt op de individuele patiënt afgestemd, waarbij ook rekening wordt gehouden met de leeftijd, levensverwachting, additionele risicofactoren en motivatie. Bij oude patiënten en patiënten met een verminderde levensverwachting door comorbiditeit is een hogere behandelgrens te verkiezen.

Noot 4. Ondergrens voor medicamenteuze behandeling

In de Europese richtlijn is een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ van 5% of meer onderdeel van de definitie van verhoogd risico van HVZ (*Third Joint Task Force* 2003). Beneden deze grens wordt medische behandeling in het algemeen niet zinvol geacht, omdat de absolute risicovermindering dan hooguit 2% bedraagt. Dat wil zeggen dat er, uitgaande van een relatieve risicoreductie van 25-30%, ten minste vijftig patiënten gedurende 10 jaar zouden moeten worden behandeld om één cardiovasculair *event* te voorkomen (NNT=50-67). Gezonde, niet rokende mannen ouder dan 65 jaar en vrouwen ouder dan 70 jaar hebben alleen al op grond van hun leeftijd een risico van sterfte door HVZ van meer dan 5%.

Noot 5. Hoog risico van 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 herseninfarct met beperkte restverschijnselen hebben doorgemaakt, onbehandeld een kans van 12% op een herseninfarct met blijvende uitval in het eerste jaar, gevolgd door 7% in latere jaren. Dat is ongeveer zevenmaal het risico van mensen van dezelfde leeftijd zonder een dergelijke voorgeschiedenis (Warlow 1992, Adams 1984).

Uit Nederlands onderzoek naar de prognose van patiënten met een eerste ziekenhuisopname wegens een acuut hartinfarct (n=21.565) bleek na vijf jaar 68% van de mannen en 55% van de vrouwen nog in leven te zijn (Koek 2004). In bijna de helft van de gevallen was het acute hartinfarct de belangrijkste doodsoorzaak (46%). Een voorgeschiedenis met HVZ (vóór het optreden van het acute hartinfarct), ging gepaard met een 47% hogere kans op sterfte in de periode van vijf jaar na het hartinfarct. Ook bij personen met angina pectoris is het risico van een nieuw (cardio)vasculair incident hoog; op basis van de gegevens van het Framingham-onderzoek wordt het 10-jaarsrisico voor het optreden van een hartinfarct en/of cardiale sterfte geschat op 45% voor mannen en 25% voor vrouwen (Orencia 1993). Het is waarschijnlijk dat de huidige situatie in Nederland gunstiger is, omdat de prognose van coronaire hartziekten sinds begin jaren negentig is verbeterd als gevolg van preventieve behandeling met aspirine, bètablokkers, ACE-remmers en statines en door coronaire revascularisatie.

Noot 6. Verhoogd risico van HVZ bij patiënten met DM2

Patiënten met diabetes mellitus hebben een twee- tot vijfmaal hogere mortaliteit als gevolg van atherosclerose dan patiënten zonder diabetes mellitus (DECODE 1999, Stamler 1993a, Manson 1991, Rastenyte 1996, De Vegt 1999). Dit is de reden dat in de Europese richtlijn patiënten met diabetes mellitus als een hoogrisicogroep worden beschouwd, net als de patiënten met HVZ (*Third Joint Task Force* 2003).

Toch is het risico van (cardio)vasculaire aandoeningen bij diabetespatiënten zonder HVZ gemiddeld lager dan bij patiënten met HVZ. In een Schots cohort van 13.393 patiënten was het risico van cardiovasculaire sterfte bij diabetespatiënten zonder doorgemaakte

hartziekten ongeveer eenderde van dat van patiënten met doorgemaakte coronaire hartziekten. Het risico van totale sterfte was minder verlaagd (0,75) (Evans 2002). Dit werd bevestigd in het ARIC-onderzoek (cohortonderzoek, n=13.790), waaruit bleek dat het risico van zowel sterfte als morbiditeit door HVZ bij diabetespatiënten zonder een eerder doorgemaakt myocardinfarct ongeveer de helft was van dat bij niet-diabetespatiënten met een doorgemaakt hartinfarct (Lee 2004).

Om voor Nederlandse patiënten met diabetes mellitus een inschatting te maken van het gemiddelde risico van HVZ zijn de gegevens van het Hoorn-onderzoek nader geanalyseerd. Dit was een bevolkingsonderzoek naar diabetes mellitus bij 2.848 patiënten van 50 tot 75 jaar, dat van 1989 tot 1992 in de gemeente Hoorn werd uitgevoerd. Met behulp van de Framingham-risicofunctie bleek het geschatte 10-jaarsrisico van sterfte of morbiditeit door HVZ minder dan 20% te zijn bij 13% van de mannen en 26% van de vrouwen met diabetes (schriftelijke mededeling, Dekker). Bij jongere patiënten met diabetes zal de proportie met een lager risico hoger zijn. Het relatief weinig verhoogde risico van HVZ bij mensen met diabetes werd onlangs ook vastgesteld in een cohort van ruim 1.000 diabetespatiënten in Zwolle met een bredere leeftijdsverdeling (20-100 jaar). Hierbij werd op grond van de verhouding tussen het aantal overleden diabetespatiënten (n=335) en het verwachte aantal overledenen (n=180) het mortaliteitsrisico van diabetespatiënten geschat op 1,86 (95%-BI 1,66-2,06) in vergelijking met personen zonder diabetes (schriftelijke mededeling Bilo).

Noot 7. Indicatie van risicoschatting bij patiënten zonder HVZ en DM2

De Europese richtlijn geeft geen grenswaarden (van leeftijd, bloeddruk, cholesterol) waarboven risicoschatting wordt geadviseerd (Third Joint Task Force 2003). Wel is duidelijk dat het kosteneffectiever is alleen bij patiënten die al bekend zijn met een of meer risicofactoren het risico te bepalen dan bij iedereen. Diagnose- en behandelstrategieën die patiënten prioriteren op basis van de hoogte van hun risico van HVZ, kunnen de benodigde tijd zodanig reduceren dat, tegen dezelfde kosten, meer patiënten behandeld en meer HVZ kunnen worden voorkomen (Marshall 2002). Daarnaast hebben risicoverlagende interventies, zoals medicamenteuze behandeling, het meeste effect bij patiënten met een hoog risico van HVZ (Smith 1993).

Op grond van haalbaarheidsoverwegingen heeft de werkgroep gekozen voor grenswaarden voor bloeddruk (SBD ≥ 140 mmHg) en cholesterol (TC $\geq 6,5$ mmol/l) die boven het landelijk gemiddelde in Nederland liggen en voor de combinatie van leeftijd (mannen ≥ 50 jaar, vrouwen ≥ 55 jaar) en roken. Patiënten met risicofactoren hoger dan deze grenswaarden zullen gemiddeld een hoger risico van HVZ hebben dan de rest van de bevolking en in aanmerking kunnen komen voor preventieve behandeling.

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

voor vrouwen. Voor het bepalen van de grenswaarde van de leeftijd in combinatie met roken werd gebruikgemaakt van de risicotabel in deze richtlijn (tabel 1). Hieruit kan worden opgemaakt dat het 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ de grens van 5% kan gaan overschrijden bij rokende mannen van 50 jaar en ouder en bij rokende vrouwen van 55 jaar en ouder.

Noot 8. Patiënten met metabool syndroom

De term 'metabool syndroom' wordt gebruikt om aan te geven dat er vaak een clustering van risicofactoren is. Er is echter geen algemeen geaccepteerde definitie van metabool syndroom, dat ook wel 'insulineresistentiesyndroom' wordt genoemd. De meest gebruikte definitie, zoals in de richtlijnen van de Nederlandsche Internisten Vereniging (Banga 2005), is die van het *Adult Treatment Panel III* (ATP3) van het Amerikaanse *National Cholesterol Education Program* (NCEP 2001). Volgens deze definitie wordt de diagnose metabool syndroom gesteld, als sprake is van drie of meer van de volgende criteria:

- abdominale obesitas, gedefinieerd als een middelomtrek > 102 cm (mannen) of > 88 cm (vrouwen);
- hypertriglyceridemie, een serumtriglyceridegehalte $> 1,7$ mmol/l;
- een HDL-serumcholesterolgehalte $< 1,0$ mmol/l (mannen) of $< 1,3$ mmol/l (vrouwen);
- hypertensie, gedefinieerd als bloeddruk $> 130/85$ mmHg;
- een nuchter serumglucosegehalte $> 6,1$ mmol/l.

Door de hoge prevalentie van overgewicht en inactieve levensstijl komt het metabool syndroom veel voor bij de westerse bevolking. Bij de Finse bevolking wordt de prevalentie bij patiënten boven de 40 jaar geschat op 10% (Lakka 2002, Ford 2002). Geschat wordt dat in Nederland de prevalentie van het metabool syndroom (volgens de ATP3-definitie) bij 50- tot 75-jarigen zonder diabetes en HVZ op 23% ligt (De Vegt 2001).

In een prospectief Fins cohortonderzoek met een follow-up van 11 jaar was het relatief risico van cardiovasculaire mortaliteit bij mannen tussen de 42 en 60 jaar met het metabool syndroom 2,9 tot 4,2 (afhankelijk van de gebruikte definitie), na correctie voor conventionele cardiovasculaire risicofactoren (Lakka 2002). De verhoogde cardiovasculaire mortaliteit was ook aanwezig bij mannen met het metabool syndroom zonder diabetes of HVZ (Lakka 2002, Liese 1998, Selby 1991).

Door behandeling van de bloeddruk en het cholesterolgehalte tot het aanbevolen niveau kan ongeveer 50% van de HVZ bij mensen met het metabool syndroom worden voorkomen, zoals is aangetoond in een cohortonderzoek van 16,5 miljoen patiënten met het metabool syndroom die gedurende 10 jaar zijn gevolgd (Wong 2003).

Hoewel de definitie van het metabool syndroom qua risicofactoren en afkappunten niet geheel overeenkomt met de ingangscriteria voor de bepaling van het risicoprofiel, bestaat er ook overlap, met name met betrekking tot de risicofactoren bloeddruk en cholesterol. Naar verwachting komen de meeste patiënten met het metabool syndroom volgens deze criteria in aanmerking voor het bepalen van het risico van HVZ. Indien vervolgens de risicofactoren worden behandeld, leidt dit tot een aanzienlijke daling van het aantal HVZ. Daarom heeft het apart onderscheiden van patiënten met metabool syndroom

in het kader van cardiovasculair risicomanagement weinig meerwaarde (Kahn 2005). De diagnose metabool syndroom leidt naar verwachting niet tot specifieke interventies anders dan vermeld in de richtlijn.

Noot 9. (Alleen) systolische bloeddruk voor schatten van risico van HVZ

Als ingangsrisicofactor voor het opstellen van het risicoprofiel geldt een systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg. Voor het schatten van de hoogte van het risico van HVZ wordt eveneens alleen de SBD gebruikt. Hiervoor zijn twee redenen aan te wijzen. Ten eerste 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). Daarnaast toonden diverse onderzoeken aan dat de SBD het risico van HVZ beter voorspelt dan de DBD (Kannel 1971, Stamler 1993b, Neaton 1992), ook bij patiënten van middelbare leeftijd (Benetos 2002).

Noot 10. TC/HDL-ratio voor schatten van risico van HVZ

Een verhoogd TC, met name een verhoogd LDL, is een belangrijke risicofactor voor het optreden van HVZ. Daarnaast werd in diverse prospectieve epidemiologische onderzoeken een sterk omgekeerd verband gevonden tussen de concentratie van HDL en het risico van HVZ (MRFIT 1986, Gordon 1986, Castelli 1986, Jacobs 1990, Assman 1992). Vooral indien, naast een verlaagde HDL, de LDL- of triglycerideconcentratie in het bloed verhoogd is, is het risico van HVZ sterk verhoogd. (Assman 1992, Manninen 1992). Daarom wordt voor het opstellen van het risicoprofiel het lipidenspectrum bepaald, dat wil zeggen TC, LDL, HDL en triglyceriden (niet de apolipoproteïnen).

Het SCORE-model biedt twee mogelijkheden voor het creëren van een risicotabel voor HVZ: één op basis van het TC en één op basis van de TC/HDL-ratio. In deze richtlijn is gekozen voor de TC/HDL-ratio. Deze reflecteert immers het hoge risico bij de combinatie van een hoog TC of hoog LDL met een laag HDL. Dit werd bevestigd in een onderzoek naar de sensitiviteit en specificiteit van beide parameters ten aanzien van het ontwikkelen van coronaire hartziekten. Hoewel beide parameters dezelfde specificiteit hadden (76%), was de sensitiviteit van de ratio beduidend hoger (58% versus 47% voor het TC) (Grover 1995). 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 het LDL (noot 41).

Noot 11. Definitie van belaste familieanamnese voor HVZ

Een belaste familieanamnese is geassocieerd met een toename van het risico van HVZ ($RR=1,4-2,1$), dat groter wordt naarmate de HVZ bij het familielid op jongere leeftijd is opgetreden (Sesso 2001, Jousilahti 1997). Er bestaat echter geen algemeen geaccepteerde definitie van een belaste familieanamnese. De meeste definities gaan uit van twee criteria: familie-

leden hebben een HVZ gekregen voor een bepaalde leeftijd en de aangedane patiënten zijn familie in een bepaalde graad. In deze richtlijn wordt een familieanamnese gedefinieerd als belast indien een vader, moeder, broer of zus voor het 60^e levensjaar een HVZ heeft gekregen.

Noot 12. Body mass index en middelomtrek als risicofactor voor HVZ

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt de *body mass index* (BMI) aan voor classificatie van overgewicht (BMI 25,0-29,9 kg/m²) en obesitas (BMI $\geq 30,0$ kg/m²) (WHO 2000). Daarentegen lijkt bij mensen ouder dan 55 jaar de middelomtrek een betere voorspeller van het sterfterisico (Visscher 2001). Deze is een maat voor de hoeveelheid abdominaal (visceraal plus subcutaan) vet, die naast de BMI een additioneel gezondheidsrisico weergeeft (Depres 2001). Bij vrouwen spreekt men van een toegenomen middelomtrek indien deze > 80 cm is, bij mannen > 94 cm. Bij een middelomtrek > 88 cm bij vrouwen en > 102 cm bij mannen is het risico van morbiditeit duidelijk verhoogd (Lean 1995). Bij de identificatie van cardiovasculaire risicofactoren hebben zowel de BMI als de middelomtrek een plaats (Snijder 2006).

Het relatieve risico van obesitas op het optreden van myocardinfarct en herseninfarct wordt bij vrouwen geschat op 3,2 respectievelijk 1,3 en bij mannen op 1,5 respectievelijk 1,3 (National Audit Office 2001). Obesitas draagt vooral bij aan het ontstaan van DM2: het relatieve risico bij vrouwen is 12,7 en bij obese mannen 5,2.

Noot 13. (Beperkte) rol van andere risicofactoren

In het risicoprofiel is een aantal factoren niet opgenomen. Hieronder worden de overwegingen besproken.

Een verhoogd plasmahomocysteïnegehalte wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van HVZ, waarbij het risico vergelijkbaar lijkt met dat van een verhoogd cholesterolgehalte en roken (Graham 1997). Een plasmahomocysteïnebepaling kan dus worden gebruikt om het risico van HVZ te preciseren. Men moet zich echter realiseren dat recente onderzoeken hebben aangetoond dat verlaging van het plasmahomocysteïnegehalte met foliumzuur of andere B-vitaminen geen vermindering geeft van het risico van HVZ (Bønaa 2006, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators 2006, Lange 2004, Toole 2004, Baker 2002, Schnyder 2002).

Voor het *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) geldt iets vergelijkbaars. Verhoogde gehaltenes hs-CRP zijn geassocieerd met een verhoogd risico van HVZ (Ridker 1998). Gesuggereerd wordt dat statines naast het cholesterol ook het hs-CRP kunnen verlagen (Ridker 2005, Ridker 2001). Specifieke maatregelen gericht op het hs-CRP zijn niet beschikbaar (Third Joint Task Force 2003).

Nierfunctiestoornissen en verhoogde albumine-excretie gaan gepaard met een verhoogd risico van nierinsufficiëntie en van HVZ (zie ook noot 16). Gebruik van deze factoren voor risicoschatting in het algemeen wordt niet aanbevolen, maar bij aanwezigheid van verhoogde bloeddruk of DM2 wel.

De enkel-armindex is een maat die informatie geeft over perifere arterieel vaatlijden. Hoewel de aanwezigheid van perifere arterieel vaatlijden sterk gerelateerd is aan de ontwikkeling van angina pectoris, myocardinfarct of herseninfarct (Hiatt 2001, Newman 1993, Ogren 1993, Vogt 1993, Criqui 1992, McKenna 1991), is de aanvullende waarde van de enkel-armindex voor risicostratificatie nog onvoldoende helder voor toepassing in deze generieke richtlijn (Third Joint Task Force 2003).

Linkerventrikelhypertrofie (LVH) is een onafhankelijke risicofactor voor HVZ (Kannel 1992, Levy 1990). Echocardiografie is sensitiever dan een ECG om LVH vast te stellen en het risico van HVZ te voorspellen (Third Joint Task Force 2003).

Naast de bovengenoemde factoren spelen ook trombogene factoren een rol. Het complexe, dynamische proces van hemostase, stolling en fibrinolyse is uitgebreid onderzocht. Afwijkingen van belangrijke componenten van dit proces worden in verband gebracht met het ontstaan van HVZ, bijvoorbeeld fibrinogeen, D-dimeerantigeen en plasminogeen (Salomaa 2002, Danesh 2001, Yarnell 1991). Er is meer onderzoek nodig om te bepalen in hoeverre deze trombogene risicofactoren daadwerkelijk bijdragen aan het cardiovasculaire risico.

Noot 14. Instructies voor bepalen van de bloeddruk

In vorige hypertensierichtlijnen werd veel nadruk gelegd op een nauwkeurige vaststelling van de bloeddruk om overbehandeling zo veel mogelijk te voorkomen. Om die reden werd geadviseerd de bloeddrukmeting diverse malen te herhalen. Herhaald meten van de bloeddruk geeft een nauwkeuriger beeld van de werkelijke bloeddruk dan eenmalig meten. Een eenmalige meting van de bloeddruk zonder correctie voor *within person variability* geeft een gemiddelde overschatting van 29% van het aantal patiënten met verhoogde bloeddruk (Klungel 2000). Uit een onderzoek naar herhaald meten van de bloeddruk blijkt dat indien de bloeddruk negenmaal wordt gemeten zonder tot behandeling over te gaan, er vooral een groot verschil bestaat tussen de eerste en de tweede meting. Tussen de rest van de metingen zijn geen significante verschillen aangetoond. Hoe hoger de waarde van de eerste meting was, hoe kleiner het verschil met de andere metingen (Brueren 1997).

Bij medicamenteuze behandeling is niet zozeer de exacte hoogte van de afzonderlijke risicofactoren van belang, maar juist het totale risico van HVZ (Conroy 2003, Anderson 1991a). Aangezien dit risico wordt bepaald aan de hand van diverse risicofactoren, zullen eventuele meetfouten bij een individuele risicofactor het totale geschatte risico van HVZ slechts beperkt beïnvloeden. Tot slot is het op zijn minst aannemelijk dat ook verlaging van normale waarden gezondheidswinst oplevert (Heart Protection Study Collaborative Group 2002, Lewington 2002); er zijn derhalve geen aanwijzingen dat eventuele overbehandeling vanwege een enigszins te hoog geschatte bloeddruk schadelijke effecten zou hebben. Om die reden is besloten het aantal metingen dat nodig is voor een bloeddrukbeoordeling te reduceren.

Desgewenst kan de patiënt zelf zijn bloeddruk meten, mits hij daarbij gebruikmaakt van een gevalideerde en gekalibreerde bloeddrukmeter. Bij zelfmeting gelden drempel-

waarden die vijf mmHg lager liggen dan de spreekkamerbloeddruk, dus 135/85 mmHg in plaats van 140/90 mmHg (Walma 2003, Banga 2005). Een grote discrepantie tussen de thuis- en spreekkamermeting kan een indicatie zijn voor 24 uur ambulante meting. Dat geldt ook voor een ongebruikelijke variatie van de spreekkamerbloeddruk of een hoge spreekkamerbloeddruk in afwezigheid van eindorgaanschade (Banga 2005).

Noot 15. Instructies voor bepalen van het lipidspectrum

Voor correcte risicoclassificatie en controle van patiënten dient de bepaling van het lipidspectrum te worden uitgevoerd door gestandaardiseerde laboratoria. De systematische analysefout dient te worden geminimaliseerd, bij voorkeur door standaardisatie ten opzichte van de referentiemethoden van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC 2004). Periodieke controle van de lipidenbepalingen is in Nederland structureel geregeld in het externe kwaliteitscontroleprogramma van de Stichting Kwaliteitszorg Medische Laboratoria (Baadenhuijsen 2005), waarvan juistheidsverificatie een vast onderdeel uitmaakt.

De biologische intra-individuele variatie voor TC, HDL en LDL is gemiddeld 6-8% (met uitersten van 2-15%). Voor de triglyceridenconcentratie is deze variatie beduidend groter: gemiddeld 24%, met uitersten van 5-74% (National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements 1995). De preanalytische variatie neemt af bij een nuchtere bepaling (na twaalf uur vasten). Daarnaast kan de analytische meetfout worden verminderd door herhaald te meten. Tweemaal meten vermindert de totale meetfout voor de cholesterolwaarden met 2-3% en voor de triglyceriden met 7%. Voor een inschatting van het risico van HVZ is één meting meestal voldoende. Voor een nauwkeurige inschatting van de werkelijke bloedspiegels wordt aanbevolen ten minste twee seriële monsters af te nemen binnen een periode van acht weken, met een interval van minimaal een week (schriftelijke mededeling Cobbaert).

Noot 16. Aanvullend onderzoek bij verhoogde bloeddruk

Bij een sterk verhoogde bloeddruk en bij therapieresistentie is de kans op onderliggende pathologie groter. Voorbeelden hiervan zijn nierarteriestenose, nefrogene aandoeningen, zoals nefritis of polycysteuze nieren, en endocriene aandoeningen, zoals hyperaldosteronisme (Stewart 1999). Bij nefrogene aandoeningen is het serumcreatininegehalte meestal verhoogd en bij hyperaldosteronemie is het serumkaliumgehalte meestal verlaagd. Normale waarden sluiten deze aandoeningen niet geheel uit (Kumar 1990). Vooral bij jongere patiënten met kort bestaande verhoogde bloeddruk is het van belang oorzaken van secundaire hypertensie uit te sluiten voordat tot langdurige behandeling ter preventie van HVZ wordt overgegaan.

De informatie over het serumcreatinine- en het serumkaliumgehalte, de aanwezigheid van microalbuminurie (in het algemeen: verhoogde albumine-excretie) en tekenen van linkerventrikelhypertrofie hebben zowel diagnostische als prognostische betekenis en therapeutische consequenties.

Diagnostische waarde. Een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid (geschat op basis van het serumcreatinine en de formule van Cockcroft-Gault) en microalbuminurie, respectievelijk hypokaliëmie kunnen wijzen op nefrogene respectievelijk mineralocorticoïde hypertensie.

Prognostische waarde. Een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid, microalbuminurie en tekenen van linkerventrikelhypertrofie wijzen op eindorgaanschade als gevolg van verhoogde bloeddruk en nierinsufficiëntie.

Therapeutische consequenties. Bij hypokaliëmie zijn thiaziden in principe gecontra-indiceerd, zeker als monotherapie. Bij aanwezigheid van een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid en/of verhoogde albumine-excretie overweegt men behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten (*Third Joint Task Force* 2003). Bij hypokaliëmie en/of de aanwezigheid van een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid moet het effect van de behandeling op het serumkalium- en serumcreatininegehalte na korte tijd (twee weken) en ook op lange termijn worden gecontroleerd.

Noot 17. Diagnostiek van familiale hypercholesterolemie

In Nederland wordt het aantal patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) geschat op 40.000. In het kader van het opsporingsproject FH heeft de Deskundigencommissie Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie van het College van Zorgverzekeringen een richtlijn opgesteld, op basis waarvan het Nederlands Huisartsen Genootschap aanbevelingen heeft geformuleerd voor de huisarts (Walma 2006a, Walma 2006b).

Noot 18. Risicofuncties met betrekking tot HVZ: SCORE versus Framingham

De kans op HVZ wordt niet zozeer bepaald door het niveau van één enkele risicofactor, maar door een combinatie van risicofactoren. Bij het schatten van het risico van HVZ is in eerder ontwikkelde richtlijnen en standaarden gebruikgemaakt van de zogenaamde 'Framingham-risicofunctie'. Deze functie is ontwikkeld in de *Framingham Heart Study* en voorspelt het risico van fatale en niet-fatale HVZ binnen 10 jaar (Anderson 1991b). In de *Framingham Heart Study* zijn van 1968 tot 1975 gegevens van 5.573 Amerikanen tussen 30 en 74 jaar verzameld, waaronder risicofactoren voor HVZ.

Recentelijk is een nieuwe risicofunctie ontwikkeld, gebaseerd op resultaten van het SCORE-project (*Systematic COronary Risk Evaluation*) (Conroy 2003). De SCORE-risicofunctie is gebaseerd op ruim 200.000 patiënten zonder doorgemaakt myocardinfarct, afkomstig uit twaalf Europese cohortonderzoeken. De SCORE-risicofunctie voorspelt de hoogte van het risico van sterfte aan HVZ binnen 10 jaar. De Europese richtlijn over cardiovasculair risicomanagement maakt gebruik van deze SCORE-risicofunctie (*Third Joint Task Force* 2003). De risicofunctie kan worden aangepast op grond van nationale mortaliteitscijfers, prevalentie van roken en gemiddelde bloeddruk- en cholesterolwaarden, hetgeen voor deze richtlijn is gedaan.

De prestaties van beide risicofuncties in de Nederlandse populatie zijn vergelijkbaar (Smulders 2004). Om te kunnen aansluiten bij de Europese richtlijn heeft de werkgroep besloten te kiezen voor de SCORE-risicofunctie.

Noot 19. Risicoschatting van HVZ bij patiënten met DM2

DM2 verhoogt het risico van HVZ. In eerdere richtlijnen werd de Framingham-risicofunctie gebruikt voor het schatten van het cardiovasculaire risico van patiënten met DM2, maar deze is minder geschikt gebleken (Smulders 2004). De SCORE-risicofunctie is daarentegen niet van toepassing op patiënten met DM2. Een risicofunctie die specifiek is ontworpen voor West-Europese patiënten met DM2 is de UKPDS-risicofunctie (elektronische versie te downloaden via www.dtu.ox.ac.uk). Deze risicofunctie is ontwikkeld op basis van longitudinale gegevens van 4.540 patiënten met DM2, verzameld vanaf 1977 in de *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Hiermee kan het risico van zowel sterfte als morbiditeit door HVZ bij patiënten met DM2 worden voorspeld (Stevens 2001a). Hoewel dit scoresysteem vermoedelijk het meest geschikt is voor de Nederlandse diabetespatiënt, moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd. Ook de betrouwbaarheid van de UKPDS-risicofunctie heeft namelijk te lijden van een gebrekkig onderbouwde kalibratie. Dit wordt vooral veroorzaakt door heterogene literatuurgegevens over het extra risico dat met de aanwezigheid van diabetes mellitus gepaard gaat (zie ook *noot 6*).

Noot 20. Geleidelijke risicodaling na start behandeling

Het relatieve risico van roken, verhoogde bloeddruk en verhoogd TC/HDL-ratio kan worden afgelezen in de risicotabel. Het effect van positieve veranderingen in het risicoprofiel op het risico van HVZ, zoals door te stoppen met roken of door verhoogde bloeddruk of verhoogd cholesterolgehalte te behandelen, wordt echter niet direct maar geleidelijk bereikt.

Stoppen met roken vermindert de kans op HVZ met name in de eerste twee à drie jaar (Hays 1998). Binnen een jaar na het stoppen met roken is het additionele risico gehalveerd, daarna gaat de afname minder snel. Sommige onderzoeken suggereerden dat het ongeveer vijf jaar (herseneninfarct) tot 10 jaar (coronaire hartziekten) duurt voordat het risico van HVZ op hetzelfde niveau ligt als bij mensen die nooit hebben gerookt (Colditz 1988, Wolf 1988). In andere onderzoeken bleef het risico van HVZ verhoogd. Zo toonde een prospectief cohortonderzoek onder 34.439 mannelijke Britse artsen aan dat het resterende risico van HVZ afhankelijk is van de leeftijd waarop men stopte: 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).

Als een hoge bloeddruk wordt genormaliseerd door medicamenteuze behandeling, duurt het één tot twee jaar voordat het risico van HVZ gelijk is aan dat van een normotensieve patiënt (Collins 1990). Na het normaliseren van een verhoogd cholesterolgehalte door medicamenteuze behandeling is het risico van HVZ pas na vijf jaar gelijk aan dat van een patiënt met een niet-verhoogd cholesterolgehalte (Law 1994).

Noot 21. Stoppen met roken

Van de Nederlandse bevolking rookt 31% (Stivoro 2003). Ook van de patiënten met HVZ rookt een aanzienlijk deel; uit diverse onderzoeken blijkt dat 28 tot 40% van de patiënten met een coronaire hartziekte rookt (Euroaspire 2001).

Roken verhoogt het risico van coronaire hartziekten, herseninfarcten, aneurysma aortae en perifere arterieel vaatlijden in belangrijke mate. Het risico voor rokers is, afhankelijk van het geslacht en het type HVZ, twee- tot viermaal hoger dan dat van niet rokers (Doll 1994, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion 1989). Het risico neemt toe naarmate men meer sigaretten rookt en over een langere periode rookt (Doll 1994).

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.

Methoden om te stoppen met roken staan beschreven in de CBO-richtlijn *Behandeling van tabaksverslaving* (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2004). Deze richtlijn sluit aan bij de *Minimale Interventie Strategie Stoppen-met-roken* van het Nederlands Huisartsen Genootschap en Stivoro, die al geruime tijd beschikbaar is voor de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Noot 22. Lichaamsbeweging

Meer dan de helft van de Nederlandse bevolking is onvoldoende lichamelijk actief.

In een meta-analyse van 23 cohorten (1.325.004 persoonsjaren) werd aangetoond dat regelmatige lichamelijke activiteit het risico van HVZ kan verlagen (Williams 2001). Het RIVM heeft op basis van gegevens van cohorten geschat dat het attributieve risico van een inactieve levensstijl voor de kans op HVZ in de leeftijdscategorie van 20 tot 59 jaar op 23% ligt, en vanaf het zestigste jaar op 31% bij mannen en op 40% bij vrouwen (Ruwaard 1997). Regelmatige lichamelijke activiteit beïnvloedt de kans op HVZ niet alleen rechtstreeks maar mogelijk ook indirect, onder meer door een daling van de bloeddruk en het totale cholesterolgehalte en door een verhoging van het HDL-cholesterolgehalte (Pate 1995, Halbert 1997, Ebrahim 1998, Cooper 2000).

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 bereikt men door bijvoorbeeld dertig minuten te fietsen, stevig te wandelen of te tuinieren. Activiteiten die gemakkelijk kunnen worden ingebouwd in het dagelijks leven, blijken het meest effectief te zijn (Hillsdon 1996).

Het gezondheidsbevorderende effect van regelmatige lichamelijke activiteit is het grootst bij patiënten met een hoog risico (Joliffe 2001), zoals patiënten met doorgemaakte HVZ (Oldridge 1988, O'Connor 1989). Patiënten met HVZ die weinig lichamelijk actief zijn, hebben echter een licht verhoogd risico van een hartinfarct of plotselinge sterfte als ze plotseling en intensief gaan bewegen (Mittleman 1993).

Bij voorkeur zou iedereen elke dag ten minste dertig minuten lichamelijk actief moeten zijn. Aangezien dit niet altijd haalbaar is, wordt in overeenstemming met de Europese

richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement (Third Joint Task Force 2003)* en de in 1998 opgestelde Nederlandse norm voor gezond bewegen (Kemper 2000) geadviseerd minimaal vijf dagen per week dertig minuten per dag matig intensief te bewegen.

Noot 23. Gezonde voeding

De aanbevelingen over gezonde voeding zijn conform de richtlijnen van het Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl) en de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2001) en de richtlijn *Hartrevalidatie* van de Nederlandse Hartstichting en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (Revalidatiecommissie NHS/NVVC 2004). Er bestaat een verband tussen voeding en HVZ. Zo verhoogt een teveel aan verzadigd en transvet het LDL-cholesterolgehalte en verlaagt transvet het HDL-cholesterolgehalte (Mensink 2003, Ascherio 1992). De belangrijkste bronnen van verzadigd en transvet zijn roomboter, harde margarinen, vet vlees en vette vleeswaren, vetrijke kaas en volle melkproducten, kofficreamers, snacks, gebak en koekjes. Te veel zout verhoogt de bloeddruk, vermindering van zoutinname verlaagt de bloeddruk (Intersalt 1988, Sacks 2001).

Voeding kan echter ook beschermend werken. Onverzadigd vet heeft, mits het verzadigd vet vervangt, de eigenschap het cholesterolgehalte te verlagen (Mensink 1992). Meta-analyses van de resultaten van cohortonderzoeken hebben laten zien dat vis het risico van coronaire hartziekten en cerebrovasculaire accidenten verlaagt (He 2004a, He 2004b). Vis bevat n-3- of omega-3-vetzuren; hoe vetter de vis, hoe meer omega-3-vetzuren. Voorbeelden van vette vis die veel onverzadigde vetzuren bevat zijn zalm, heilbot, sprot, makreel en haring. In een tweetal onderzoeken zijn gunstige effecten van vis en visolie aangetoond bij hartpatiënten (Burr 1989; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico 1999). Daarnaast is uit diverse gerandomiseerde onderzoeken gebleken dat voedingsmiddelen met plantensterolen en -stanolen het LDL-cholesterolgehalte verlagen (Law 2000).

Groente en fruit zijn rijk aan voedingsvezels en kunnen de bloeddruk reduceren (John 2002, Appel 1997). Als iedereen in Nederland elke dag twee ons groente en twee stuks fruit zou eten, zou dat per jaar 7.000 (groente) respectievelijk 12.000 (fruit) gevallen van HVZ kunnen voorkomen (Kreijl 2004). Hartpatiënten die een gevarieerde voeding gebruiken met een adequate vetzuursamenstelling en die veel groenten en fruit gebruiken, reduceren hun sterftkans (Iestra 2005). Een voorbeeld van een aanbevolen voedingspatroon is de mediterrane voeding (De Lorgeril 1999).

Het gunstige effect van gecombineerde dieetmaatregelen op de mortaliteit is aangetoond bij patiënten met coronaire hartziekten. In een recente systematische review werd op basis van een drietal gerandomiseerde onderzoeken (in totaal circa 2.000 patiënten, 1-4 jaar follow-up) de risicoreductie van gecombineerde dieetmaatregelen bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct geschat op 45% (95%-BI 0,41-0,74) (Iestra 2005).

Noot 24. Matig alcoholgebruik

Matig alcoholgebruik kan het HDL-cholesterolgehalte verhogen (Rimm 1999) en daarmee het risico van HVZ verlagen. Matig alcoholgebruik is bij hartpatiënten geassocieerd met een lagere sterfte vergeleken met geen alcoholgebruik (Iestra 2005). Meer dan twee (vrouwen) dan wel drie (mannen) consumpties per dag daarentegen is schadelijk en verhoogt de kans op een verhoogde bloeddruk, evenals het risico van een aantal vormen van kanker, leveraandoeningen, hersenbeschadigingen en diabetes (Hulshof 1999, MacDonald 1999, Cleophas 1999, Nederlandse Kankerbestrijding/KWF 1999, Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie 2004).

Noot 25. Gewichtsreductie

Gewichtsreductie heeft effect op diverse risicofactoren voor HVZ. Zo werd in een meta-analyse van 70 onderzoeken aangetoond dat iedere kilogram afname in lichaamsgewicht is geassocieerd met een gemiddelde toename van HDL-cholesterol van 0,009 mmol/l ($p < 0,01$) (Dattilo 1992). Daarnaast toonde een systematische review op basis van 18 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (*randomized controlled trials*, RCT's) met 2.611 patiënten van gemiddeld 50 jaar aan dat reductie van het lichaamsgewicht met 3-9% leidt tot een geringe reductie van de bloeddruk bij obese patiënten met verhoogde bloeddruk, namelijk 3 mmHg systolisch (95%-BI 0,7-6,8) en 2,9 mmHg diastolisch (95%-BI 0,1-5,7) (Mulrow 2000). Twee latere onderzoeken lieten een significante reductie van circa 1 mmHg zien (Metz 2000, Stevens 2001b).

Of gewichtsreductie ook daadwerkelijk zorgt voor een afname van het risico van HVZ is nog niet aangetoond in klinische onderzoeken. De associatie tussen gewichtsverlies en een verlaging van de totale sterfte (28% reductie, RR=0,72, 95%-BI=0,63-0,82) werd wel waargenomen bij 4.970 patiënten met overgewicht en diabetes (Williamson 2000).

Volgens internationale richtlijnen (National Institute of Health 1998) en zoals beschreven in het rapport *Overgewicht en obesitas* van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2003) wordt vanuit het oogpunt van gezondheidswinst een blijvend gewichtsverlies van 10-15% als een succesvolle behandeling beschouwd voor patiënten met obesitas. Het risico van 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 en gedragstherapie effectiever is dan dieetmaatregelen of lichaamsbeweging alleen (Miller 1997, Jakicic 1999).

Noot 26. Intensieve ondersteuning ter bevordering gezonde leefstijl

In het algemeen geldt dat een eenmalig leefstijladvies reeds effectief is (Ashenden 1997, Lancaster 2006). De effectiviteit neemt toe naarmate de interventie intensiever is, langer duurt of meer contacten omvat (Lancaster 2006, Fiore 2000).

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

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

De beperkt beschikbare onderzoeksgegevens wijzen erop dat zelfhulpgroepen, waarbij lotgenotencontact en zelfcontroletechnieken worden 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 vijf A's aanbevolen, waarmee een patiënt kan worden ondersteund bij het streven naar een gezonde leefstijl, bijvoorbeeld stoppen met roken (*Third Joint Task Force* 2003):

- **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-upafspraken.

Noot 27. Hartrevalidatieprogramma's

Hartrevalidatie is de zorg die in het vervolg van een acute behandeling wordt aangeboden aan patiënten met een acuut coronair syndroom (waaronder myocardinfarct), patiënten met angina pectoris en patiënten die een percutane coronaire interventie of omleidingoperatie hebben ondergaan. Hartrevalidatie bestaat uit multidisciplinaire revalidatieprogramma's, die de patiënt in staat stellen zijn leefstijl aan te passen en zijn nieuwe leefstijl ook op langere termijn te handhaven. In de richtlijn *Hartrevalidatie* wordt uitgebreid ingegaan op de indicaties, inhoud en doelen van deze programma's (Revalidatiecommissie NHS/NVVC 2004). Voor fysiotherapeuten die werken met hartpatiënten, is een specifieke richtlijn beschikbaar (Vogels 2001).

Noot 28. Antitrombotische profylaxe bij patiënten met HVZ

Patiënten met HVZ hebben een sterk verhoogd risico van een nieuw *event* van HVZ (zie ook *noot 5*). Na een eerste HVZ dient altijd antitrombotische profylaxe ter voorkoming van nieuwe complicaties te worden overwogen (Tijssen 1998). In een meta-analyse van de *Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATC 2002) werd het effect van het gebruik van trombocytenuitremmers onderzocht bij patiënten met een hoog risico van het

ontwikkelen van een cardiovasculair *event* (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal herseninfarct of sterfte door HVZ). De totale risicoreductie van alle genoemde uitkomsten was 25%. De risicoreductie voor niet-fataal hartinfarct was 33%, voor niet-fataal herseninfarct 25% en voor sterfte door HVZ 17%. De absolute risicoreductie was 36 per 1.000 patiënten met een doorgemaakt hartinfarct gedurende twee jaar, 38 per 1.000 patiënten in de eerste maand na een acuut hartinfarct, 36 per 1.000 patiënten met een eerder doorgemaakt herseninfarct of TIA gedurende twee jaar, en negen per 1.000 patiënten tijdens de eerste drie weken direct na een acuut herseninfarct.

Van de trombocytenuitremmers 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 1.000 gebruikers per jaar (Derry 2000) en het aantal extra hersenbloedingen bedraagt 1 per 2.500 gebruikers per jaar (He 1998).

Direct vergelijkend onderzoek tussen acetylsalicylzuur en andere trombocytenuitremmers is schaars. Het grootste vergelijkende onderzoek is het CAPRIE-onderzoek (n=19.985, gemiddelde follow-up twee jaar), waarin een dagelijkse dosis acetylsalicylzuur van 325 mg werd vergeleken met clopidogrel 75 mg (CAPRIE Steering Committee 1996). Hieruit bleek dat patiënten behandeld met clopidogrel een jaarlijks risico van fatale en niet-fatale HVZ hadden van 5,32% vergeleken met 5,83% bij patiënten behandeld met acetylsalicylzuur, zonder verschillen in bijwerkingen. Hoewel het verschil statistisch significant was (p=0,043), is de klinische relevantie beperkt (absolute risicoreductie 0,51%, NNT=200 gedurende twee 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 (Third Joint Task Force 2003). De combinatie van aspirine en clopidogrel als secundaire preventie heeft geen toegevoegde waarde boven aspirine alleen (Bhatt 2006).

Noot 29. Bloeddrukverlagende middelen bij patiënten met hartaandoeningen

De voorkeur voor bepaalde groepen hart- en vaatmiddelen is afhankelijk van de aandoening. Sommige van deze middelen verlagen het risico van 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 myocardinfarct of hartfalen. In een meta-analyse van onderzoeken bij patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis berekende men een relatieve vermindering van de kans op sterfte van 23% (95%-BI 15%-31%) en een vermindering van de kans op een nieuw (niet-fataal)

myocardinfarct van 24% (95%-BI 11-36%) ten opzichte van degenen die met een placebo werden behandeld. 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 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 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 (ramipril, perindopril) het risico met ongeveer 20% (Yusuf 2000, Fox 2003). Dit effect is deels onafhankelijk van de bloeddruk. Indien ACE-remmers niet worden verdragen, kan bij patiënten met hartfalen een angiotensine-II-antagonist worden voorgeschreven. Er zijn echter geen onderzoeken bekend over de waarde van het laatstgenoemde middel bij patiënten met HVZ zonder hartfalen of verhoogde bloeddruk.

Noot 30. Bloeddrukverlaging bij patiënten na herseninfarct of TIA

Antihypertensiva reduceren bij patiënten na een herseninfarct of TIA de kans op een nieuw herseninfarct in de eerste vier jaar met gemiddeld 28% (95%-BI 17-38%) (PROGRESS 2001). Uit het PROGRESS-onderzoek bleek dat de recidiefkans ook werd verlaagd bij patiënten zonder verhoogde bloeddruk. Hierbij dient te worden aangetekend dat verhoogde bloeddruk in dit onderzoek werd gedefinieerd als een SBD van ≥ 160 mmHg of een DBD van ≥ 90 mmHg. Meer dan eenderde had echter bij randomisatie een SBD <140 mmHg en een DBD <90 mmHg, terwijl slechts een kwart een SBD >160 mmHg en een vijfde een DBD >95 mmHg had. Dit betekent 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 en andere cardiovasculaire risicofactoren. Het lijkt dus zinvol patiënten na een beroerte te behandelen met een antihypertensivum, zelfs als zij een 'normale' bloeddruk hebben (Dippel 2004).

Noot 31. Cholesterolverlaging bij patiënten met HVZ

In eerdere richtlijnen was de beslissing tot het geven van cholesterolverlagende therapie aan patiënten met HVZ vooral afhankelijk van de hoogte van het cholesterolgehalte. Dat is nu veranderd. Reden is de inmiddels aangetoonde effectiviteit van statines bij patiënten met HVZ, ongeacht de initiële hoogte van het cholesterolgehalte, op grond van

de bevindingen uit de *Heart Protection Study* (Heart Protection Study Collaborative Group 2003). Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waarin de effectiviteit van simvastatine (40 mg per dag gedurende gemiddeld 5,5 jaar) werd bestudeerd bij 20.536 patiënten, waaronder 13.386 patiënten met HVZ, in de leeftijd van 40-80 jaar met een verhoogd risico van HVZ en een TC > 3,5 mmol/l. In dit onderzoek werd op alle cholesterolniveaus een absolute risicoreductie van fatale en niet-fatale HVZ van 5 tot 6% gevonden (tabel 3 en 4). In de richtlijn is om pragmatische redenen de behandeldrempel gelijkgesteld met de streefwaarde (LDL > 2,5 mmol/l).

Tabel 3 Effect van simvastatine op eerste grote cardiovasculaire gebeurtenis, afhankelijk van het totaal cholesterolgehalte

Totaal cholesterolgehalte	Simvastatinegroep	Placebogroep	ARR (95%-BI)
< 5,0 mmol/l	360/2.030 (17,7%)	472/2.042 (23,1%)	5,4% (2,9-7,9%)
≥ 5,0 en < 6,0 mmol/l	744/3.942 (19,0%)	964/3.941 (24,5%)	5,6% (3,8-7,4%)
≥ 6,0 mmol/l	929/4.297 (21,6%)	1.149/4.284 (26,8%)	5,2% (3,4-7,0%)

ARR=absolute risicoreductie

Tabel 4 Effect van simvastatine op eerste grote cardiovasculaire gebeurtenis, afhankelijk van het LDL-cholesterolgehalte

LDL-cholesterolgehalte	Simvastatinegroep	Placebogroep	ARR (95%-BI)
< 3,0 mmol/l	598/3.389 (17,6%)	756/3.404 (22,2%)	5,6% (2,7-6,5%)
≥ 3,0 en < 3,5 mmol/l	484/2.549 (19,0%)	646/2.514 (25,7%)	6,7% (4,4-9,0%)
≥ 3,5 mmol/l	951/4.331 (22,0%)	1.183/4.349 (27,2%)	5,2% (3,4-7,1%)

ARR=absolute risicoreductie

Noot 32. Bloeddruk- en cholesterolverlaging bij patiënten met DM 2

De belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren bij DM2 zijn LDL, SBD en roken, gevolgd door glykemische instelling en HDL. (Turner 1998). Zoals eerder in noot 19 werd gesteld is alleen de UKPDS-risicofunctie geschikt voor risicoschatting bij DM2-patiënten. Bij gebruik van deze risicofunctie blijken de meeste mannelijke DM2-patiënten > 50 jaar en vrouwelijke DM2-patiënten > 55 jaar met een SBD > 140 mmHg, LDL > 3,0 mmol/l of TC > 5,0 mmol/l boven de behandeldrempel te vallen, uitgaande van niet-roken en een HbA_{1c}-waarde van 7,5%, hetgeen een redelijke benadering is van het gemiddelde voor de Nederlandse huisartsenpraktijk. Het lijkt derhalve verdedigbaar deze waarden van bloeddruk en LDL als afkapwaarden voor behandeling met respectievelijk antihypertensiva en statines aan te houden. In de richtlijn is om pragmatische redenen de behandeldrempel gelegd bij LDL > 2,5 mmol/l. Bij jonge patiënten met een gunstig risicoprofiel en een goede glykemische instelling kan mogelijk een hogere behandeldrempel voor het LDL worden gehanteerd. Indien een DM2-patiënt onder de afkapwaarden zit, kan er toch een

indicatie zijn voor risicoverlagende behandeling als de schatting met de UKPDS-risicofunctie een hoog risico aangeeft, bijvoorbeeld bij een slechte metabole controle, roken of een zeer laag HDL. Ook de aanwezigheid van additionele risicofactoren (bijvoorbeeld microalbuminurie of proteïnurie, nierinsufficiëntie, hyperhomocysteinemie, belaste familieanamnese) kan een reden zijn om toch tot medicamenteuze behandeling over te gaan. Het risicoverlagende effect van behandeling met een statine is waarschijnlijk effectiever dan dat van behandeling met antihypertensiva. In recente onderzoeken is namelijk aangetoond dat statines het risico van HVZ kunnen reduceren bij patiënten met DM2 als zij geen verhoogde cholesterolwaarden hebben (Heart Protection Study Collaborative Group 2003, Colhoun 2004). Eenzelfde effect is minder overtuigend aangetoond bij DM2-patiënten met een normale bloeddruk (Braunwald 2004, Nissen 2004).

Noot 33. Behandeldrempel en behandelwinst bij patiënten zonder HVZ

De behandeldrempel voor medicamenteuze behandeling bij patiënten zonder HVZ ligt in deze richtlijn lager dan in eerdere Nederlandse richtlijnen (noot 3), maar hoger dan in de Europese richtlijn, die behandeling voorstelt bij een 10-jaarsrisico door sterfte van HVZ ≥ 5% (Third Joint Task Force 2003). Daarnaast stelt de Europese richtlijn dat in bepaalde gevallen kan worden uitgegaan van het 10-jaarsrisico geëxtrapoleerd naar de leeftijd van 60 jaar. Dit kan alleen worden aanbevolen voor jonge patiënten met een zwaar belast risicoprofiel, omdat anders een onverantwoord grote overbehandeling (te hoge NNT) zou ontstaan. In een Noors onderzoek werd vastgesteld dat bij strikte naleving van de Europese richtlijn 22,5% van de Noorse vrouwen en 85,9% van de Noorse mannen van 40 jaar zouden moeten worden behandeld (Getz 2005). Op 55-jarige leeftijd zou dit voor 48,6% van de vrouwen en 91,4% van de mannen gelden. Los van de kosten (zie bijlage 3), zou dit vrijwel onuitvoerbaar zijn, gezien de beperkte tijd en capaciteit van hulpverleners. Zo bleek uit een Amerikaanse analyse dat strikte opvolging van de aldaar vigerende richtlijnen voor patiënten met verhoogde bloeddruk en verhoogd cholesterolgehalte alleen al bijna zes uur per dag zou vergen (Østbye 2005). Ook is sprake van ongewenste medicalisering als een grote groep relatief gezonde mensen zonder klachten in het medische behandelcircuit terechtkomen. Om deze redenen is gekozen voor een medicamenteuze behandeldrempel van een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ van 10%. Bij een sterke clustering van additionele risicofactoren, die niet zijn meegenomen in de SCORE-risicotabel, kan eerder tot behandeling worden overgegaan. Dat geldt in sommige gevallen ook voor patiënten jonger dan 40 jaar.

Voor een inschatting van de behandelwinst kan worden uitgegaan van de verlaging van het risico van sterfte door HVZ. In tabel 5 staan enkele voorbeelden van de te behalen baten van medicamenteuze interventie. De 10-jaarsrisico's van sterfte van 5 en 10 % in de linkerkolom komen overeen met de scheidingslijnen tussen de kleurenvlakken in de risicotabel (zie tabel 1, pagina 22). Deze scheidingslijnen vormen de drempels waarboven medicamenteuze behandeling kan worden overwogen, respectievelijk geadviseerd. De getalsvoorbeelden kunnen bij de voorlichting aan de patiënt worden gebruikt.

Tabel 5 Winst van 10 jaar medicamenteuze behandeling bij patiënten zonder HVZ en DM2 met een verhoogd risico van HVZ volgens de SCORE-risicotabel (zie tabel 1, pagina 22)

10-jaars-risico van sterfte	Bloeddrukverlaging		Cholesterolverlaging		Bloeddruk- en cholesterolverlaging	
	ARR	NNT	ARR	NNT	ARR	NNT
5%	1,25%	80	1,5%	66	2,5%	40
10%	2,5%	40	3%	33	5%	20
20%	5%	20	6%	17	10%	10
30%	7,5%	13	9%	11	15%	7

De winst bestaat uit verminderde sterfte door HVZ.

Aannames over de verschillende relatieve risicoreducties: bloeddrukverlaging 25%, cholesterolverlaging 30%, gecombineerd 50%; ARR: absolute risicoreductie; NNT: aantal patiënten te behandelen om één geval van sterfte door HVZ te voorkomen.

Als tot medicamenteuze behandeling wordt overgegaan, komt zowel bloeddruk- als cholesterolverlaging in aanmerking (tenzij de bloeddruk < 140 mmHg of het LDL < 2,5 mmol/l is). Het aantal patiënten dat moet worden behandeld om met deze combinatie één sterfgeval door HVZ te voorkomen is:

- in het gele gebied van de risicotabel: 40;
- in het rode gebied van de risicotabel: 20.

Sinds enkele jaren is informatie beschikbaar over wat patiënten vinden van dit soort risico's en de daarbij behorende afkappunten voor interventie. In een Engels onderzoek (Trewby 2002) werden drie soorten mensen geïnterviewd: de eerste was net ontslagen van een hartbewakingsafdeling, de tweede gebruikte medicijnen ter primaire preventie van hart- en vaatziekten en de derde was niet bekend met hart- en vaatrisico's en gebruikte daarvoor ook geen medicijnen. De respondenten werd gevraagd op een fraai ontworpen en zeer inzichtelijke schaal aan te geven bij welk niveau van absolute risicoreductie (ARR) zij bereid zouden zijn gedurende vijf jaar een (voor hen nieuw) cholesterolverlagend geneesmiddel te slikken. Van het geneesmiddel werd gezegd dat het effectief en veilig was. De mediaan van de door de patiënten genoemde risicoreducties was voor de drie groepen respectievelijk 20, 20 en 30%, veel hogere waarden dan de beschikbare medische interventies zelfs na een dubbele expositietijd (tien jaar) te bieden hebben. Uiteraard was sprake van enige spreiding. Deze onderzoeksgegevens onderstrepen de noodzaak van een goed voorbereid informeren 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.

Noot 34. Geen leeftijdsgrenzen voor behandeling met statines

De *Heart Protection Study* (Heart Protection Study Collaborative Group 2002) en het PROSPER-onderzoek (Shepherd 2002), hebben aangetoond dat ook bij ouderen in de leeftijd tussen de 70 en 80 jaar het risico van HVZ kan worden verlaagd door het gebruik van statines.

De *Heart Protection Study* was een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waarin de effectiviteit van simvastatine (40 mg per dag gedurende gemiddeld 5,5 jaar) werd bestudeerd bij 20.536 patiënten met een verhoogd risico van HVZ in de leeftijd van 40-80 jaar. De onderzoekspopulatie bestond met name uit patiëntengroepen waarvoor relatief weinig direct bewijs was voor een gunstig effect van cholesterolverlagende therapie, zoals vrouwen, patiënten met een leeftijd boven de 70 jaar (n=5.806), patiënten met diabetes mellitus, patiënten met niet-coronair vaatlijden en patiënten met een gemiddeld of lager dan gemiddeld cholesterol. Het totaal aantal belangrijke, al dan niet fatale HVZ daalde met 20-25% ($p < 0,0001$) in alle hiervoor gedefinieerde patiëntengroepen.

Het PROSPER-onderzoek was een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waarin het effect van pravastatine (40 mg per dag) werd bestudeerd bij 5.804 patiënten tussen de 70 en 82 jaar met HVZ of een hoog risico van HVZ door bijvoorbeeld roken of diabetes mellitus. Na drie jaar behandelen was het gecombineerde 'eindpunt' van het onderzoek (de som van coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en fatale plus niet-fatale beroerte) in de pravastatinegroep 15% lager ($p=0,014$) dan in de placebogroep.

Gezien de resultaten van deze onderzoeken komen de meeste oudere patiënten in aanmerking voor behandeling met statines. Hierbij moet worden aangetekend dat de verbetering van de prognose van de met een statine behandelde patiënten in de verschillende onderzoeken pas tot uiting kwam na een tot twee jaar en dat de winst van de behandeling bij patiënten met een beperkte levensverwachting gering is.

Noot 35. Optimale dosering van acetylsalicylzuur

In een meta-analyse van de *Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATC 2002) werd het effect van het gebruik van trombocytenaggregatieremmers onderzocht bij patiënten met een hoog risico van het ontwikkelen van een cardiovasculair *event* (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal herseninfarct of sterfte door HVZ). Hieruit bleek dat de meest effectieve dosis tussen 75 en 150 mg ligt en dat hogere doses op lange termijn niet effectiever zijn, hoewel in bepaalde acute situaties hogere doses nodig zijn.

Noot 36. (Geen) antitrombotische profylaxe bij patiënten zonder HVZ

Bij patiënten zonder HVZ verlaagt acetylsalicylzuur de kans op al dan niet fatale coronaire aandoeningen, maar de relatieve kans op hersenbloedingen en gastro-intestinale bloedingen wordt hoger. Hoe hoger het risico van HVZ is, hoe groter het voordeel van de behandeling met acetylsalicylzuur. In een meta-analyse van vier gerandomiseerde onderzoeken met in totaal bijna 50.000 patiënten bleek bijvoorbeeld dat de balans van afname van trombotische complicaties en toename van bloedingen door acetylsalicylzuur gunstig wordt bij een risico van coronaire *events* vanaf 1,5% per jaar, hetgeen ongeveer vergelijkbaar is met een risico van circa 15% per 10 jaar (Sanmuganathan 2001). Een andere meta-analyse van vijf gerandomiseerde onderzoeken (dezelfde vier plus een ander onderzoek), met in totaal meer dan 50.000 patiënten, toonde aan dat acetylsalicylzuur 14

(95%-BI 6-20) myocardinfarcten zou kunnen voorkomen per 1.000 patiënten met 5% risico van coronaire hartziekten per vijf jaar (vergelijkbaar met 10% per tien jaar), en daartegenover één (95%-BI 0-2) hersenbloeding en drie (95%-BI 2-4) gastro-intestinale bloedingen zou veroorzaken. Bij patiënten met een risico van 1% per vijf jaar (vergelijkbaar met 2% per tien jaar) zou acetylsalicylzuur drie (95%-BI 1-4) myocardinfarcten kunnen voorkomen, maar 0 (95%-BI 0-2) hersenbloedingen en drie (95%-BI 2-4) gastro-intestinale bloedingen veroorzaken (Hayden 2002).

De effectiviteit van acetylsalicylzuur bij patiënten met HVZ is evident, maar bij patiënten zonder HVZ lijken de nadelen groter dan de voordelen om behandeling met acetylsalicylzuur in het algemeen te rechtvaardigen. Afhankelijk van het risico en de wens van de patiënt kan hiervan worden afgeweken.

Patiënten met DM2 (zonder HVZ) hebben een verhoogde kans op HVZ en zouden meer kunnen profiteren van acetylsalicylzuur dan patiënten zonder DM2. Patiënten met DM2 hebben echter een kleinere kans op HVZ dan patiënten die al een HVZ doormaakten (noot 6). Dit maakt de afweging tussen voor- en nadelen belangrijk.

In een subgroepanalyse van 533 patiënten met diabetes zonder coronaire hartziekten uit de in 1989 gepubliceerde *Physician Health Study* (PHS), waarin de effectiviteit van 325 mg acetylsalicylzuur per dag werd vergeleken met een placebo, bleek dat het gunstige effect van acetylsalicylzuur groter was voor diabetespatiënten dan voor niet-diabetespatiënten (het risico van een acuut myocardinfarct was 4% in de aspirinegroep versus 10% in de placebogroep, $p < 0,05$) (Steering Committee PHS 1989). In de *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) werden 3.711 diabetespatiënten in de leeftijd van 18 tot 70 jaar gerandomiseerd naar 625 mg acetylsalicylzuur per dag of een placebo.

Acetylsalicylzuur had een licht beschermend maar niet-significant effect op de totale sterfte (RR=0,91; 99%-BI 0,75-1,11) en het voorkomen van een fataal en niet-fataal myocardinfarct (RR=0,83; 99%-BI 0,66-1,04) (ETDRS Investigators 1992). Uit de meta-analyse van de *Antiplatelet Trialists Collaboration* bleek dat behandeling met trombocytenaggregatiemremmers (waaronder aspirine) vergeleken met een placebo bij de groep diabetespatiënten (9 RCT's, $n=4.961$), die in deze analyse zijn beschouwd als hoogrisicopatiënten, een relatieve reductie van 7% gaf van de kans op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal herseninfarct, cardiovasculaire sterfte). Het percentage *events* was 15,7% in de groep behandeld met acetylsalicylzuur en 16,7% in de placebogroep. De resultaten van het ETDRS-onderzoek wogen hierin sterk mee (ATC 2002). Uit het recente PPP-onderzoek, een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek onder 4.495 patiënten met een verhoogd risico van HVZ en een leeftijd hoger dan 50 jaar, waarvan 1.031 patiënten met diabetes mellitus, bleek dat acetylsalicylzuur weliswaar een consistent gunstig effect had op de totale populatie met verhoogd risico van HVZ, maar niet leidde tot een significante reductie van HVZ bij diabetespatiënten (Sacco 2003). Vanwege het gunstige effect van acetylsalicylzuur in de totale populatie werd het onderzoek voortijdig gestopt. Hierdoor is mogelijk een gebrek aan statistische *power* ontstaan om een effect te kunnen constateren bij diabetespatiënten.

Op dit moment zijn er derhalve onvoldoende aanwijzingen dat acetylsalicylzuur effectief en veilig is bij diabetespatiënten (zonder HVZ). Er zijn geen grootschalige onderzoeken

uitgevoerd waarin het effect van acetylsalicylzuur bij diabetespatiënten is onderzocht. Ook het werkingsmechanisme is niet nader bestudeerd. Daarom beveelt de werkgroep, in overeenstemming met de NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2*, het gebruik van acetylsalicylzuur bij elke diabetespatiënt niet aan.

Noot 37. Aanbevolen antihypertensiva

Op dit moment zijn er vijf groepen bloeddrukverlagende middelen waarvan het effect op klinische eindpunten, zoals myocardinfarcten, is aangetoond: diuretica (Psaty 2003), bètablokkers, ACE-remmers (Hansson 2000), calciumantagonisten (Hansson 2000, Brown 2000) en angiotensine-II-antagonisten (Dahlöf 2002). Hierbij moet worden opgemerkt dat ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten een nauw verwant werkingsmechanisme hebben en door sommigen tot één groep worden gerekend. Alle groepen zijn effectief in het verlagen van de bloeddruk en de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit; ze worden goed verdragen en zijn veilig gebleken. De vijf groepen hebben vergelijkbare effecten op de incidentie van (cardio)vasculaire aandoeningen. Zo toonde een meta-analyse, waarin verschillende vergelijkende onderzoeken met in totaal meer dan 70.000 patiënten zijn geïncludeerd, aan dat ACE-remmers en calciumantagonisten een vergelijkbaar effect hebben op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen (Neal 2000). Dit laatste werd bevestigd in een RCT van ongeveer 33.000 patiënten met verhoogde bloeddruk; diuretica, calciumantagonisten en ACE-remmers hadden daarin een vergelijkbaar effect op de incidentie van coronaire hartziekten en de totale sterfte (ALLHAT 2002). Daarentegen werd in een recente RCT (ASCOT-BPLA-onderzoek) bij de nieuwere middelen een groter effect op de incidentie van CVA gezien dan bij de klassieke combinatie van diuretica met bètablokkers (Dahlöf 2005).

Voor de behandeling van verhoogde bloeddruk komen alle hierboven genoemde groepen antihypertensiva in aanmerking. Een recente meta-analyse betwistte de gelijkwaardigheid van bètablokkers aan andere antihypertensiva (Lindholm 2005). Omdat deze meta-analyse zwaar leunt op onderzoeken waarin alleen atenolol is onderzocht en omdat er voldoende bewijs is dat bètablokkers voor grote groepen patiënten met verhoogde bloeddruk een goede keuze zijn (Hansson 1999), blijven bètablokkers een volwaardige mogelijkheid bij de medicamenteuze behandeling van verhoogde bloeddruk. Ook in een andere meta-analyse leek atenolol minder effectief dan andere middelen (Carlberg 2004). Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft mede op grond daarvan een voorkeur uitgesproken voor metoprolol boven atenolol (Wiersma 2004). Monotherapie met een bètablokker bij ouderen was in eerdere meta-analyses al minder effectief gebleken (Messerli 1998). Opgemerkt moet worden dat hartfalen, angina pectoris, snel atriumfibrilleren of een status na myocardinfarct ook een indicatie kan vormen voor bètablokkers. Bij astma en COPD-patiënten hebben diuretica de voorkeur boven bètablokkers, hoewel de laatste niet gecontra-indiceerd zijn (Salpeter 2002a, Salpeter 2002b). Bij patiënten van het negroïde ras worden diuretica en calciumantagonisten geadviseerd (Wright 2005, Neaton 2005). Bij gebruik van zowel thiazidediuretica als bètablokkers moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico van het optreden van *new onset* diabetes mellitus (Aksnes 2005).

Indien het in eerste instantie toegediende antihypertensivum onvoldoende effectief is, kan een combinatiebehandeling worden ingezet. Via het combineren van verschillende typen antihypertensiva in lage dosering kunnen de bijwerkingen beperkt worden gehouden (Law 2003). In diverse onderzoeken werd de bloeddruk verlaagd met een combinatie van medicatie uit de verschillende bloeddrukverlagende groepen (Mancia 1997). Dit gebeurde met name als het lage streefwaarden of hoogrisicopatiënten betrof (Hansson 1998). 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 (Third Joint Task Force 2003). Verhoging van de dosis heeft meestal weinig effect op de bloeddruk, terwijl de kans op bijwerkingen wel wordt vergroot (Mourad 2004). De Europese richtlijn adviseert alleen bij ernstige bijwerkingen of bij totale afwezigheid van bloeddrukverlaging over te schakelen van de ene naar de andere groep antihypertensiva. In principe kunnen alle groepen antihypertensiva met elkaar worden gecombineerd, hoewel sommige combinaties beter door onderzoek zijn onderbouwd dan andere (ESH/ESC 2003). In algemene zin kunnen de antihypertensiva worden ingedeeld in renine-angiotensineafhankelijke bloeddrukverlagers (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten) en renine-angiotensineonafhankelijke bloeddrukverlagers (diuretica en calciumantagonisten). Bij combinatietherapie lijkt het aan te bevelen een tweede middel te kiezen met een ander werkingsmechanisme dan het eerstgekozen middel. De combinatie verapamil en bètablokkers wordt afgeraden vanwege het verhoogde risico van prikkelgeleidingsstoornissen.

Noot 38. Streefwaarde voor bloeddruk

De Europese richtlijn hanteert een streefwaarde voor de bloeddruk van 140/90 mmHg; voor diabetespatiënten 130/80 mmHg (Third Joint Task Force 2003). Daarbij wordt aangegeven dat er eigenlijk geen optimale bloeddruk voor diabetespatiënten kan worden gedefinieerd. Uit enkele onderzoeken is gebleken dat zelfs bij normotensieve diabetespatiënten (SBD < 140 mmHg) een aanzienlijke cardiovasculaire bescherming werd bereikt door toediening van ACE-remmers en/of diuretica (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators 2000, Hansson 1998, PATS 1995). Het blijkt echter dat zelfs een streefwaarde van 140/90 mmHg in de praktijk bij velen niet wordt gehaald (Van Loo 1987, Van Rossum 2000, Hajjar 2003), laat staan een bloeddruk van 130/80 mmHg. Vanwege de haalbaarheid, eenduidigheid en eenvoud is in deze richtlijn gekozen om voor iedereen, ook voor ouderen, dezelfde bloeddrukwaarde na te streven, namelijk < 140 mmHg systolisch.

Noot 39. Aanbevolen cholesterolverlagers

Uit angiografisch onderzoek en onderzoeken met klinische eindpunten is gebleken dat, in vergelijking met andere cholesterolverlagende medicatie, statines het meest effectief

zijn bij de behandeling van een verhoogd cholesterolgehalte. Zij verlagen het LDL en daardoor het TC en de TC/HDL-ratio. Statines waarvan in grootschalige gerandomiseerde onderzoeken de effectiviteit en veiligheid is bewezen, zijn pravastatine (Shepherd 1995, LIPID 1998, Sacks 1996), simvastatine (4S 1994, Heart Protection Study Collaborative Group 2002), atorvastatine (Sever 2003) en fluvastatine (Serruys 2002). In deze onderzoeken werd onomstotelijk aangetoond dat deze middelen het risico van (nieuwe) manifestaties van hart- en vaatziekten verminderen, zowel bij patiënten met HVZ als bij personen zonder HVZ maar met een verhoogd risico van HVZ. De vermindering van het risico van HVZ is vergelijkbaar voor simvastatine 40 mg, pravastatine 40 mg, atorvastatine 10 mg en fluvastatine 80 mg.

Daarnaast hebben onderzoeken bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct aangetoond dat behandeling met atorvastatine 80 mg een verdere vermindering geeft van nieuwe manifestaties van HVZ in vergelijking met pravastatine 40 mg en atorvastatine 10 mg (Cannon 2004, LaRosa 2005). In het eerste onderzoek (n=4.162) werd ook een vermindering van de totale sterfte gerapporteerd (Cannon 2004), maar in het tweede en grootste onderzoek (n=10.001) was de totale sterfte even hoog als met de lage dosis (LaRosa 2005). Een derde onderzoek (Pedersen 2005) toonde geen significante vermindering van nieuwe manifestaties van HVZ met atorvastatine 80 mg ten opzichte van simvastatine 20 of 40 mg, hoewel een aantal secundaire eindpunten wel verbeterde met de intensieve therapie. De hoge dosering ging in deze onderzoeken gepaard met een toename van bijwerkingen (1,2% kans op blijvende leverfunctiestoornissen) en een toename van het aantal patiënten dat de medicatie niet verdroeg. Behandeling met een hoge dosis atorvastatine wordt daarom uitsluitend geadviseerd bij patiënten met HVZ en een aanzienlijk verhoogd risico van nieuwe manifestaties van deze ziekte.

Naast de genoemde geneesmiddelen is in Nederland rosuvastatine beschikbaar, alsmede de cholesterolresorptieremmer ezetimibe. Er zijn nog geen onderzoeken gerapporteerd waarin is nagegaan of deze middelen inderdaad de klinische manifestaties van HVZ verminderen. Daarom wordt geadviseerd deze middelen slechts te gebruiken bij geselecteerde patiënten met een belangrijk verhoogd LDL-gehalte, dat onvoldoende wordt verlaagd met de eerdergenoemde middelen.

Naast een hoog LDL is ook een laag HDL een risicofactor voor HVZ. Naast regelmatige lichamelijke inspanning kan een aantal geneesmiddelen het HDL-gehalte verhogen (fibraten, nicotinezuur). Vooralsnog is echter geen consistent gunstig effect op HVZ aangetoond.

Noot 40. Bijwerkingen van statines

Het blijkt dat niet iedereen statines even goed verdraagt. Hoewel het niet vaak voorkomt, is myopathie als bijwerking beschreven in klinische onderzoeken en postmarketing-rapporten (Pasternak 2002). Myopathie, gedefinieerd als een serumcreatininekinasegehalte van meer dan tienmaal de normale waarde, komt bij 0,1-0,5% van de patiënten voor. De incidentie van rhabdomyolyse bij monotherapie met een statine wordt geschat op 0,44 per 10.000 patiëntjaren (Graham 2004).

Noot 41. Streefwaarde voor cholesterol

In de meeste recente onderzoeken en richtlijnen wordt het LDL als controlemaat gebruikt. 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 < 2,5 mmol/l gehanteerd voor patiënten met HVZ en voor patiënten met DM2 (Third Joint Task Force 2003). Voor de grote groep patiënten zonder HVZ met een behandelindicatie voor een statine kunnen minder strenge eisen worden gesteld, omdat deze streefwaarde met de initiële dosis voor velen waarschijnlijk niet haalbaar is. Uit grote onderzoeken naar het effect van statines op het ontstaan van HVZ bij patiënten met een verhoogd risico van HVZ maar zonder HVZ in de voorgeschiedenis, blijkt dat de gemiddelde LDL-daling 1,0 tot 1,6 mmol/l bedraagt (Shepherd 1995, Heart Protection Study Collaborative Group 2002). Daarmee werd reeds een relatieve risicoreductie van ongeveer 30% bereikt. Daarom wordt bij hen geen vaste streefwaarde gehanteerd en kan worden volstaan met een LDL-daling van ten minste 1,0 mmol/l.

Noot 42. 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 myocardinfarct bleek dat na zes maanden het percentage van de patiënten dat de bij ontslag voorgeschreven medicatie niet meer inneemt aanzienlijk is, te weten 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 eenderde van de patiënten dit middel altijd inneemt, eenderde dit soms inneemt en eenderde het middel helemaal niet inneemt. (McInnes 1999). Deze lage therapietrouw werd bevestigd in een recente review betreffende therapietrouw van patiënten met verhoogde bloeddruk: 50 % van de patiënten neemt de medicatie niet of niet altijd in (Krousel-Wood 2004).

Ook de cholesterolverlaging die in klinische onderzoeken met behulp van statines wordt bereikt, blijkt in de praktijk vaak niet haalbaar als gevolg van onvoldoende therapietrouw (Frolkis 2002). Van statines is bekend dat na een periode van vijf jaar de helft van de patiënten met de medicatie is gestopt (Avorn 1998).

Mogelijk beïnvloedende factoren bij onvoldoende therapietrouw zijn de doseringsfrequentie en de bijwerkingen. Het aantal malen per dag dat medicatie moet worden ingenomen is omgekeerd evenredig met de therapietrouw (Claxton 2001). In een onderzoek naar therapietrouw bij patiënten met perifere vaatlijden werden bijwerkingen vaak als oorzaak van het niet innemen van medicatie genoemd (Pettinger 1999).

Hoewel het voor de hand ligt dat de genoemde oorzaken de therapietrouw beïnvloeden, zijn er nog veel onduidelijkheden over de oorzaak van het niet innemen van medicatie. Nader onderzoek naar medische en sociale determinanten is noodzakelijk om in de toekomst de therapietrouw te kunnen verhogen (Eagle 2004).

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?

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

3. Neemt u een andere dosering? Zo ja, waarom/ om welke reden?
4. Heeft u de frequentie van innemen veranderd? Zo ja, waarom/om welke reden?
5. Neemt u de pillen in op andere tijden dan is voorgeschreven? Zo ja, waarom/om welke reden?

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

Noot 43. Controlefrequentie

Er is weinig onderzoek verricht naar de optimale frequentie van het controleren van de bloeddruk en het cholesterolgehalte. Recentelijk is een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij huisartsen, waarin werd bestudeerd of driemaandelijkse bloeddrukcontrole gedurende drie jaar tot betere effecten leidde dan een zesmaandelijkse controle gedurende drie jaar (Birthwhistle 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 wier bloeddruk gedurende minimaal drie maanden voor de start van het onderzoek gereguleerd was geweest. 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 ook 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 44. Poging tot staken van medicatie wordt niet geadviseerd

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij 202 oudere (leeftijd \geq 65 jaar) patiënten 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 reageerden 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 vrijwel niet onderzocht. Wel hebben langetermijnonderzoeken aangetoond dat statines veilig zijn, zodat er weinig argumenten zijn om de medicatie te staken (Pedersen 2000).

Bijlage 1

Recente richtlijnen met aanbevelingen over cardiovasculair risicomanagement voor specifieke aandoeningen of patiëntencategorieën

Titel	Initiërende/organiserende vereniging/instelling	Website	Publicatiejaar
Huisartsenrichtlijnen			
Acuut coronair syndroom	Ned. Huisartsen Genootschap	nhg.artsennet.nl	2003
Angina pectoris	id.	id.	2004
Beleid na doorgemaakt myocardinfarct	id.	id.	2005
CVA	id.	id.	2004
Diabetes mellitus type 2	id.	id.	2006
Familiaire hypercholesterolemie ³	id.	id.	2006
Hartfalen	id.	id.	2005
Perifeer arterieel vaatlijden	id.	id.	2003
TIA	id.	id.	2004
Multidisciplinaire & specialistenrichtlijnen			
Acute coronaire syndromen	Ned. Ver. voor Cardiologie	cardiologie.nl	2001
Acuut myocardinfarct met persisterende ST-segmentelevatie ²	id.	id.	2005
Acuut myocardinfarct zonder persisterende ST-segmentelevatie ³	id.	id.	2005
Chronisch hartfalen	Ned. Ver. voor Cardiologie/Ned. Hartstichting	id.	2002
Hartrevalidatie	id.	id./hartstichting.nl	2004
Behandeling van Tabaksverslaving	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO	cbo.nl	2004
Diagnostiek en behandeling van arterieel vaatlijden van de onderste extremititeit	Ned. Ver. voor Heelkunde/ Ned. Ver. voor Radiologie	orde.nl (link kwaliteit, richtlijnen)	2005

Titel	Initiërende/organi- serende vereniging/ instelling	Website	Publicatiejaar
Cardiovasculair risicomanagement: • Verminderde glucosetolerantie en cardiovasculair risico • Overgewicht en obesitas als cardiovasculaire risicofactor • Hypertensie ⁴ • Roken en cardiovasculair risico • Hyperhomocysteinemie	Ned. Internisten Vereniging	orde.nl (link kwaliteit richtlijnen)	2005
Diabetes mellitus: • Diabetes en zwangerschap • Diabetische voet • Diabetische nefropathie	Ned. Internisten Vereniging	internisten.nl (link richtlijnen)	verwacht in 2006
Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie in Nederland	College voor Zorgverzekeringen	cvz.nl (link zorgpakket)	2006

¹ Dit is een NHG-Standpunt gebaseerd op de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie in Nederland van het College van Zorgverzekeringen*.

² Dit is een richtlijn in zakformaat, gebaseerd op de *European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on management of acute coronary syndromes in patients presenting with persistent ST-segment elevation*. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.

³ Dit is een richtlijn in zakformaat, gebaseerd op de *European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.

⁴ Dit is een Nederlandse vertaling van de samenvatting van de *Guidelines for the management of arterial hypertension van de 'European Society of Hypertension (ESH) en European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.

Bijlage 2

Aanpassing van de SCORE-risicofunctie naar risico van sterfte plus morbiditeit voor patiënten zonder HVZ en DM2

De SCORE-risicofunctie bepaalt alleen het risico van sterfte ten gevolge van HVZ en niet het risico van zowel sterfte als morbiditeit, zoals de Framingham-risicofunctie. De kosteneffectiviteitsonderzoeken in het kader van eerdere richtlijnen (bijvoorbeeld de CBO-richtlijn *Cholesterol*) gingen uit van sterfte én morbiditeit, omdat morbiditeit de meeste kosten met zich meebrengt. Daarom is een risicospecifieke omrekeningsfactor bepaald voor de omrekening van sterfte ten gevolge van HVZ (fatale HVZ) naar sterfte plus morbiditeit ten gevolge van HVZ (fatale en niet-fatale HVZ).

Er is geen exacte relatie bekend tussen het risico van alleen fatale HVZ en het risico van fatale en niet-fatale HVZ gezamenlijk. Om deze relatie te kunnen bepalen, is gebruikgemaakt van een model en een aantal veronderstellingen.

Het model is een Markov-model, dat tevens is gebruikt voor de economische evaluatie (*bijlage 3*). In dit model kunnen patiënten worden gevolgd en wordt hen elk halfjaar een bepaald risico van het krijgen van een *event* toegekend. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen myocardinfarct (fataal en niet-fataal), herseninfarct (fataal en niet-fataal), overige cardiovasculaire sterfte en sterfte ten gevolge van andere oorzaken. Verder houdt het model er rekening mee dat de kans op het krijgen van een *event* toeneemt met de leeftijd door te veronderstellen dat de kans op een cardiovasculair *event* toeneemt met 8% per jaar en dat de kans op sterfte aan overige oorzaken toeneemt met 10%. De toename van 8% in cardiovasculaire *events* komt ongeveer overeen met de leeftijdsspecifieke toename volgens de Framingham-vergelijking. De toename van 10% komt overeen met de leeftijdsspecifieke toename in de sterftetekans van de totale Nederlandse bevolking.

Tevens is verondersteld dat een historie van myocardinfarct of herseninfarct het risico van een volgende vasculaire gebeurtenis verhoogt. Voor het schatten van de hoogte van deze risico's is uitgegaan van de resultaten van diverse grote onderzoeken met antihypertensiva en cholesterolsytheseremmers. Na een eerste myocardinfarct is de kans op een volgend myocardinfarct gedurende het eerste halfjaar zesmaal zo hoog, gedurende het tweede halfjaar tweemaal zo hoog en gedurende latere jaren eveneens tweemaal zo hoog. Hetzelfde geldt voor sterfte door myocardinfarct en voor sterfte door overige vasculaire oorzaken. Gedurende het eerste jaar na een myocardinfarct is ook de kans op een herseninfarct en op sterfte door herseninfarct verhoogd: in het eerste halfjaar is de kans

op een herseninfarct 4,5 maal zo groot, in het tweede halfjaar en daarna 1,5 maal zo groot. Met betrekking tot de herseninfarcten zijn dezelfde veronderstellingen gemaakt als voor myocardinfarcten en zijn de kansen op volgende herseninfarcten en volgende myocardinfarcten op identieke wijze verhoogd. Dat wil zeggen dat gedurende de eerste zes maanden na een herseninfarct de kans op een volgend herseninfarct met een factor zes is verhoogd en daarna met een factor twee, en dat de kans op een myocardinfarct gedurende de eerste zes maanden na een herseninfarct 4,5 maal zo hoog is en daarna 1,5 maal zo hoog. Als patiënten ten minste twee *events* hebben doorgemaakt, is de kans op volgende *events* nog eens tweemaal zo hoog als de reeds eerder verhoogde kansen. *Tabel 6* bevat een voorbeeld van al deze kansen bij een patiënt van 60 jaar met een 10-jaarsrisico van fatale en niet-fatale HVZ van 25%.

Tabel 6 Levensverwachting en (levenslange) kans op HVZ bij 60-jarige patiënt met 10-jaarsrisico van 25%, bekend met verhoogde bloeddruk of verhoogd cholesterol

	Verhoogde bloeddruk	Verhoogd cholesterol
levensverwachting	11,6 jaar	16 jaar
1 ^e niet-fataal myocardinfarct	20,9%	22,7%
2 ^e niet-fataal myocardinfarcten	5,4%	6,4%
1 ^e niet-fataal herseninfarct	12,7%	11,7%
2 ^e niet-fataal herseninfarct	2,1%	1,8%
een niet-fataal myocardinfarct en een niet-fataal herseninfarct	5,1%	5,2%
meer dan 2 niet-fatale <i>events</i>	5,5%	6,1%
alle niet-fatale myocard- en herseninfarcten*	33,6%	34,4%
fataal myocardinfarct	32,9%	30,1%
fataal herseninfarct	12,5%	7,9%
fatale overige HVZ	8,9%	14,9%
totale sterfte aan HVZ	54,3%	52,9%

* Een niet-fataal myocardinfarct omvat alle myocardinfarcten, waaronder ook myocardinfarcten na herseninfarcten. Analooq geldt dat een niet-fataal herseninfarct ook herseninfarcten na myocardinfarcten omvat. Het totale percentage niet-fatale myocard- en herseninfarcten is dus de som van 20,9 en 12,7 = 33,6 voor verhoogde bloeddruk en van 22,7 en 11,7 = 34,4 voor verhoogd cholesterol.

Op basis van deze ramingen kan per leeftijdsgroep elk 10-jaarsrisico van HVZ worden geassocieerd met een 10-jaarsrisico van sterfte aan HVZ. *Tabel 7* geeft deze relatie weer. Hieruit blijkt dat een 10-jaarsrisico van sterfte ten gevolge van HVZ (myocardinfarct, beroerte en andere cardiovasculaire ziekten) van 10% overeenkomt met een 10-jaarsrisico van HVZ (myocardinfarct, beroerte en andere cardiovasculaire ziekten en de sterfte hieraan) van 18% en dat een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ van 30% overeenkomt met een 10-jaarsrisico van HVZ van 45%. Uitgaande van het voorbeeld komt een 10-jaarsrisico van HVZ van 25% overeen met een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ van ongeveer 14%.

Tabel 7 De geschatte relatie tussen 10-jaarsrisico van sterfte ten gevolge van HVZ en 10-jaarsrisico van sterfte plus morbiditeit ten gevolge van HVZ

10-jaarsrisico van sterfte ten gevolge van HVZ	10-jaarsrisico van sterfte plus morbiditeit ten gevolge van HVZ
5%	10%
10%	18%
15%	26%
20%	33%
25%	39%
30%	45%
35%	50%
40%	55%
45%	59%
50%	63%

Met behulp van de geschatte relatie tussen het risico van sterfte door HVZ en het risico van sterfte én morbiditeit door HVZ kan een risicotabel (*tabel 8*) worden opgesteld, analoog aan *tabel 1*. *Tabel 8* geeft aanvullende informatie die kan worden gebruikt bij de voorlichting aan de patiënt (zie ook *noot 33*).

Tabel 8 Sterfte- en morbiditeitsrisico voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2

De cijfers geven een schatting van de hoogte van het 10-jaarsrisico (%) van sterfte én morbiditeit (hartinfarct en beroerte) door HVZ in Nederland voor niet-rokende en rokende vrouwen en mannen van 65, 60, 55, 50 en 40 jaar.



■ < 10% risico van sterfte en morbiditeit door HVZ
■ 10-17% risico van sterfte en morbiditeit door HVZ
■ ≥ 18% risico van sterfte en morbiditeit door HVZ

Bijlage 3

Kosteneffectiviteit en budgetimpactanalyse van medicamenteuze therapie bij patiënten met verhoogd risico van HVZ

Verantwoorde en zinvolle medicamenteuze therapie is afhankelijk van de individuele kans op de ontwikkeling of verergering van HVZ. De effectiviteit van behandeling met anti-hypertensiva en statines (vermindering van het risico van overlijden, herseninfarct, myocardinfarct) is overtuigend aangetoond in een groot aantal gerandomiseerde onderzoeken, uitgevoerd in diverse populaties van patiënten met en zonder HVZ (zie hieronder). Vanwege deze effectiviteit zou medicamenteuze behandeling kunnen worden voorgesteld bij grote groepen patiënten in de Nederlandse bevolking. Gezien de kostprijs van statines en het grote aantal patiënten dat in aanmerking zou kunnen komen voor behandeling, zouden de macrokosten van dit beleid echter onevenredig hoog worden. De indicatie voor medicamenteuze therapie wordt dus beperkt uit macrobudgettaire overwegingen. Hieronder wordt, op dezelfde wijze als ten behoeve van de voorgaande CBO-richtlijnen *Hoge bloeddruk* (2000) en *Cholesterol* (1998) gedaan is, de balans opgemaakt van de kosten en effecten van behandeling. Hiertoe is een mathematisch model gebruikt, waarin de incidentie van myocardinfarcten, herseninfarcten, sterfte door myocardinfarcten en herseninfarcten, cardiovasculaire sterfte en overige sterfte is opgenomen. Het afkappunt voor kosteneffectiviteit is op € 20.000 per gewonnen levensjaar gesteld, hetgeen overeenkomt met de in de CBO-richtlijn *Cholesterol* geïdentificeerde kosteneffectiviteit van f 40.000 per gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor inflatie. De kansen op de diverse cardiovasculaire gebeurtenissen zijn ontleend aan onderzoeksgegevens.

Statineonderzoeken

Wat betreft de effectiviteit van statines zijn de gegevens ontleend aan dezelfde onderzoeken waarop de CBO-richtlijn *Cholesterol* (1998) was gebaseerd, aangevuld met de gegevens uit de *Heart Protection Study* (2002). De gegevens zijn samengevat in *tabel 9*.

Tabel 9 Algemene kenmerken van de statineonderzoeken

		Aantal patiënten	Aantal myocardinfarcten	Aantal herseninfarcten	Sterfte myocardinfarct	Sterfte herseninfarct	Overige vasculaire sterfte	Overige sterfte	Totale sterfte
HPS	Behandeld	10.269	357	366	587	96	98	547	1.328
	Controle	10.267	574	499	707	119	111	570	1.507
4S	Behandeld	2.221	279	33	111	14	11	46	182
	Controle	2.223	418	62	189	12	6	49	256
CARE	Behandeld	2.081	135	47	24	7	81	68	180
	Controle	2.078	173	70	38	8	86	64	196
LIPID	Behandeld	4.512	283	155	53	22	256	167	498
	Controle	4.502	374	192	89	27	317	200	633
WOSCOPS	Behandeld	3.302	119	40	33	6	17	56	112
	Controle	3.293	174	47	49	4	24	62	139
AFCAPS	Behandeld	3.304	40	24	11	3	3	63	80
	Controle	3.301	70	40	15	5	5	52	77

De diverse onderzoeken laten een consistent effect zien van statinebehandeling bij een breed scala van patiënten. Het 4S-onderzoek includeerde patiënten met bekende HVZ (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994), het CARE- en het LIPID-onderzoek includeerde patiënten na een myocardinfarct (Sacks 1991, LIPID 1998). Het WOSCOPS- (Shepherd 1995) en het AFCAPS-onderzoek (Downs 1998) waren primaire-preventieonderzoeken en de *Heart Protection Study* (Heart Protection Study Collaborative Group 2002) includeerde ook oudere patiënten en patiënten met een relatief laag cholesterolgehalte. Vanwege deze effectiviteit zou medicamenteuze behandeling van statines kunnen worden voorgesteld bij grote groepen patiënten in de Nederlandse bevolking. De rapportages van de diverse statineonderzoeken laten verder zien dat het enige tijd duurt alvorens behandeling met statines effect heeft op de incidentie van HVZ. In het model wordt deze periode geraamd op een jaar. Na dit jaar wordt de behandeling effectief. Geraamd wordt dat er na het eerste jaar sprake is van een constante risicodaling van 35% voor alle HVZ (met uitzondering van overige sterfte). Voor de raming van deze 35% is uitgegaan van een gemiddelde verlaging van het risico van HVZ van 28% per jaar gedurende een follow-up van 4,8 jaar, zoals bepaald in de eerdergenoemde statineonderzoeken.

Antihypertensivaonderzoeken

De ramingen over de incidenties van HVZ als sprake is van hoge bloeddruk, en van de effectiviteit van behandeling van de hypertensie, zijn gemaakt op basis van de meta-analyse die is opgesteld ter voorbereiding van de voorgaande CBO-richtlijn *Hoge bloeddruk* (Azar 2000). Hierin werden 24 onderzoeken opgenomen waarin behandeling met een bloeddrukverlagend geneesmiddel werd vergeleken met placebobehandeling.

Deze onderzoeken zijn nog steeds up-to-date, aangezien er nadien vooral vergelijkende en geen placebocontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd. Op basis van de 24 onderzoeken wordt de risicodaling geraamd op gemiddeld 22% per jaar voor alle HVZ. Antihypertensiva beïnvloeden de bloeddruk per direct, terwijl het risico van HVZ geleidelijk daalt (zie noot 20).

Kosteneffectiviteit

De voorgaande CBO-richtlijn *Cholesterol* (1998) werd vastgesteld in een tijd dat de kosten van een jaar van statinegebruik rond de € 700 lagen. Na de recente prijsdalingen liggen deze kosten tussen de € 200 en € 400 per jaar (bron: www.medicijnkosten.nl). Kon in de vorige richtlijn nog worden geschreven dat het behandelen van patiënten met een relatief laag risico geen gunstige balans tussen kosten en effecten liet zien, tegenwoordig is dat niet meer zo. De kosten voor patiënten met een 10-jaarsrisico van HVZ van 12,5% kunnen worden geraamd op minder dan € 20.000 per gewonnen levensjaar. Dit is zelfs het geval voor patiënten op hoge leeftijd en ondanks het feit dat rekening wordt gehouden met vervangende sterfte.

Gegeven de gunstige balans tussen kosten en effecten is vervolgens nagegaan hoeveel mensen voor behandeling in aanmerking zouden komen en wat de macrobudgettaire consequenties hiervan zouden zijn. Tabel 10 geeft bij verschillende ondergrenzen voor het 10-jaarsrisico het aantal patiënten aan dat voor behandeling met antihypertensiva in aanmerking zou komen. Daarbij geeft de eerste rij het aantal onbehandelde patiënten dat bekend is met HVZ en een bloeddruk heeft van meer dan 140/90 mmHg weer en geeft de laatste rij het aantal mensen weer dat voor behandeling in aanmerking komt als geen ondergrens wordt gesteld aan het cardiovasculair risico behalve de bloeddruk. Tabel 11 geeft volgens dezelfde indeling als tabel 10 het cumulatieve aantal mensen aan dat voor behandeling met een statine in aanmerking komt. Hier geeft de eerste rij het aantal patiënten weer met een TC > 5 mmol/l dat bekend is met HVZ en niet wordt behandeld. De laatste rij geeft het aantal mensen weer dat voor behandeling in aanmerking komt als er geen ondergrens wordt gesteld aan het cardiovasculair risico behalve het cholesterolgehalte. Alle ramingen zijn gebaseerd op gegevens van drie cohortonderzoeken: het MORGEN-onderzoek, het Peilstationsproject Hart- en vaatziekten en het ERGO-onderzoek (Smit 1994, Hoeymans 1996, Hofman 1991).¹ Het project Monitoring Risicofactoren en Gezondheid in Nederland (het MORGEN-onderzoek) betrof een steekproef van personen uit Amsterdam, Doetinchem en Maastricht in de leeftijd van 20-59 jaar. Het onderzoek werd uitgevoerd in de jaren 1993 tot 1997, met als belangrijkste doel het verzamelen van gegevens over risicofactoren en gezondheid. Het Peilstationsproject Hart- en vaatziekten was een onderzoeksproject waarin de gezondheidssituatie en het voorkomen van onder meer cardiovasculaire risicofactoren werd gemeten in een steekproef van de Nederlandse bevolking gedurende de periode 1987 tot en met 1992. Het onderzoek werd uitgevoerd bij meer dan 40.000 20- tot 65-jarige mannen en vrouwen uit Amsterdam, Maastricht en Doetinchem. Het ERGO-onderzoek was een bevolkingsonderzoek dat in 1990 van start ging bij 7.983 mannen en vrouwen van 55 jaar en ouder, woonachtig

in Ommoord, Rotterdam. Het doel van dit onderzoek was het verkrijgen van inzicht in oorzaken van chronische ziekten, waaronder HVZ, bij ouderen. De risicopercentages in de tabellen zijn berekend aan de hand van de bekende Framingham-risicofunctie. Hierbij betreft het risico van HVZ zowel de morbiditeit als de mortaliteit. Deze kan worden omgerekend naar alleen het risico van sterfte ten gevolge van HVZ met behulp van *tabel 7* in *bijlage 2*.

Tabel 10 Aantal patiënten in Nederland met verhoogde bloeddruk (> 140/90 mmHg) dat momenteel niet wordt behandeld met antihypertensiva

	40-49 jaar		50-59 jaar		60-69 jaar		70-79 jaar		Totaal	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
Bekend met HVZ	2.700	1.700	9.500	3.100	27.300	7.400	32.100	15.700	71.600	27.900
HVZ-risico > 50%*	2.700	1.700	14.800	4.000	53.000	10.800	68.400	25.300	139.000	41.800
HVZ-risico > 40%*	3.200	1.700	36.400	8.000	94.300	21.200	127.800	59.100	261.700	90.000
HVZ-risico > 30%*	12.700	3.000	86.400	22.300	167.400	56.100	157.700	121.800	424.200	203.300
HVZ-risico > 20%*	53.600	10.400	153.200	57.500	205.400	132.900	161.500	219.400	573.600	420.200
HVZ-risico > 15%*	86.700	21.600	177.700	81.800	208.100	181.200	162.000	235.000	634.700	519.700
Geen ondergrens HVZ-risico	164.900	66.200	189.300	119.500	213.200	202.900	167.400	243.100	734.700	631.700

* 50% HVZ-risico ≈ 35% HVZ-sterfterisico; 40% HVZ-risico ≈ 26% HVZ-sterfterisico; 30% HVZ-risico ≈ 18% HVZ-sterfterisico; 20% HVZ-risico ≈ 11% HVZ-sterfterisico; 15% HVZ-risico ≈ 8% HVZ-sterfterisico.

Tabel 11 Aantal patiënten in Nederland met een verhoogd totaal cholesterolgehalte (> 5 mmol/l) dat momenteel niet wordt behandeld met statines

	40-49 jaar		50-59 jaar		60-69 jaar		70-79 jaar		Totaal	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
Bekend met HVZ	21.300	14.700	60.000	23.200	85.400	22.600	71.100	37.900	237.900	98.400
HVZ-risico > 50%*	21.300	14.700	68.300	24.600	118.900	28.600	127.300	53.600	335.800	121.400
HVZ-risico > 40%*	22.700	14.700	101.700	29.500	190.800	51.200	209.600	106.700	524.900	202.000
HVZ-risico > 30%*	36.300	16.000	208.800	53.200	333.100	119.600	288.200	214.300	866.500	403.200
HVZ-risico > 20%*	153.100	31.600	435.300	157.600	485.500	279.200	333.700	400.800	1.407.500	869.200
HVZ-risico > 15%*	287.000	61.000	583.500	270.800	537.400	415.600	338.500	477.700	1.746.400	1.225.000
Geen ondergrens HVZ-risico	918.300	789.400	755.000	800.500	566.400	659.800	349.200	532.200	2.589.000	2.781.900

* 50% HVZ-risico ≈ 35% HVZ-sterfterisico; 40% HVZ-risico ≈ 26% HVZ-sterfterisico; 30% HVZ-risico ≈ 18% HVZ-sterfterisico; 20% HVZ-risico ≈ 11% HVZ-sterfterisico; 15% HVZ-risico ≈ 8% HVZ-sterfterisico.

Gegeven de aantallen patiënten in *tabel 10* en *11* kan worden geraamd wat de budgettaire consequenties zullen zijn van het hanteren van verschillende ondergrenzen voor wat betreft het risico van HVZ (*tabel 12* en *13*).

Tabel 12 Budgettaire consequenties (in euro's) van het hanteren van verschillende ondergrenzen voor wat betreft het risico van HVZ bij een statineprijs van € 1,- per dag

Ondergrens 10-jaars cardiovasculair risico	Antihypertensiva		Statines		Beide	
	na 1 jaar	na 5 jaar	na 1 jaar	na 5 jaar	na 1 jaar	na 5 jaar
HVZ-risico > 50%*	207.492	-32.348.526	45.622.006	79.382.423	45.829.498	47.033.897
HVZ-risico > 40%*	4.479.860	-72.095.207	169.321.877	371.605.964	173.801.737	299.510.758
HVZ-risico > 30%*	17.852.062	-83.777.634	390.486.330	1.031.887.035	408.338.392	948.109.401
HVZ-risico > 20%*	42.133.275	-39.931.625	793.181.710	2.454.317.323	835.314.985	2.414.385.699
HVZ-risico > 15%*	54.589.497	-2.977.079	1.069.475.408	3.528.050.528	1.124.064.905	3.525.073.449
Geen ondergrens	72.442.712	60.152.127	2.302.758.160	8.583.931.663	2.375.200.872	8.644.083.791

* 50% HVZ-risico ≈ 35% HVZ-sterfterisico; 40% HVZ-risico ≈ 26% HVZ-sterfterisico; 30% HVZ-risico ≈ 18% HVZ-sterfterisico; 20% HVZ-risico ≈ 11% HVZ-sterfterisico; 15% HVZ-risico ≈ 8% HVZ-sterfterisico.

Tabel 13 Budgettaire consequenties (in euro's) van het hanteren van verschillende ondergrenzen voor wat betreft het risico van HVZ bij een statineprijs van € 0,50 per dag

Ondergrens 10-jaars cardiovasculair risico	Antihypertensiva		Statines		Beide	
	na 1 jaar	na 5 jaar	na 1 jaar	na 5 jaar	na 1 jaar	na 5 jaar
HVZ-risico >50%*	207.492	-32.348.526	25.729.325	-456.946	25.936.817	-32.805.472
HVZ-risico >40%*	4.479.860	-72.095.207	95.492.021	67.742.856	99.971.882	-4.352.350
HVZ-risico >30%*	17.852.062	-83.777.634	220.221.567	315.172.351	238.073.629	231.394.717
HVZ-risico >20%*	42.133.275	-39.931.625	447.328.640	965.506.061	489.461.916	925.574.437
HVZ-risico >15%*	54.589.497	-2.977.079	603.149.284	1.500.306.755	657.738.781	1.497.329.676
Geen ondergrens	72.442.712	60.152.127	1.298.680.572	4.130.092.296	1.371.123.284	4.190.244.423

* 50% HVZ-risico \approx 35% HVZ-sterfterisico; 40% HVZ-risico \approx 26% HVZ-sterfterisico; 30% HVZ-risico \approx 18% HVZ-sterfterisico; 20% HVZ-risico \approx 11% HVZ-sterfterisico; 15% HVZ-risico \approx 8% HVZ-sterfterisico.

Uit tabel 12 en 13 blijkt dat op de korte termijn (een jaar) zowel behandeling met antihypertensiva als behandeling met statines altijd kosten met zich meebrengt. Op de langere termijn (vijf jaar) is behandeling met antihypertensiva geassocieerd met besparingen. Geraamd wordt dat behandeling met statines gepaard gaat met extra kosten, behalve bij 10-jaarsrisico's > 40% en een statineprijs van € 0,50 per dag (tabel 13), en dat als geen ondergrens wordt gehanteerd de kosten over een bestek van vijf jaar zullen toenemen met 4 tot 8,5 miljard euro. Als een ondergrens wordt gesteld van 15% is dit 1,5 tot 3,5 miljard euro. Bij een ondergrens van 20% 10-jaarsrisico van HVZ (\approx 11% HVZ-sterfterisico) variëren de kosten van 500 tot ruim 800 miljoen euro per jaar extra voor de behandeling met antihypertensiva en statines. Dit is 12 tot 20% van de 4 miljard euro die jaarlijks wordt uitgegeven aan geneesmiddelen in Nederland. Deze bedragen zijn gebaseerd op initiële eerstejaarskosten, waarbij iedereen in het eerste jaar na het uitkomen van de richtlijn conform de indicatiestelling zal worden behandeld. In de praktijk zal dit niet het geval zijn, waardoor het langer zal duren voordat de voorspelde kosten ook daadwerkelijk worden gemaakt. Bij een verdere prijsdaling van de statines zullen de kosten navenant minder zijn.

¹ Met dank aan dr. O.H. Klungel, associate professor of genetic pharmacoepidemiology, Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

Bijlage 4

Stappenplan voor de eerste lijn: behandeling van verhoogde bloeddruk bij patiënten zonder HVZ en DM2

Patiënten zonder HVZ en zonder DM2 met een SBD > 140 mmHg en een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ > 10% worden behandeld volgens onderstaand stappenplan. Dit beleid komt overeen met de aanbevelingen zoals beschreven in de hoofdtekst; het is een concretisering voor gebruik in de eerste lijn gebaseerd op de voormalige NHG-Standaard *Hypertensie* (Walma 2003).

Middelen worden in eerste instantie in een lage dosering gebruikt. Hierbij wordt bij onvoldoende effect een tweede en eventueel een derde middel aan de medicatie toegevoegd. Als een patiënt drie middelen gebruikt en de SBD nog > 140 mmHg is, worden de doseringen van de genoemde middelen één voor één verhoogd.

Antihypertensiva uit de verschillende farmacotherapeutische groepen hebben gemiddeld een vergelijkbaar bloeddrukverlagend effect, maar individueel kan dat uiteenlopen. Het beleid is erop gebaseerd dat bij combinatie van middelen in lage dosering de kans op bijwerkingen kleiner is dan bij het maximeren van de dosis van één middel. Het is vanzelfsprekend dat bij gelijkwaardigheid van middelen ook het kostenaspect wordt meegewogen.

Tijdens de instelling van de antihypertensieve therapie wordt de bloeddruk twee- tot vierwekelijks gecontroleerd.

Het klassieke stappenplan is nog steeds bruikbaar. In individuele gevallen kan hiervan worden afgeweken op basis van comorbiditeit, specifieke kenmerken van de patiënt, voorgaande ervaringen van de patiënt met bloeddrukverlagende middelen en uiteraard potentiële bijwerkingen, interacties en contra-indicaties.

Stap 1: diuretica. Start bij mensen met een serumkaliumgehalte van ten minste 3,5 mmol/l met hydrochloorthiazide of chloortalidon in een dosering van 1 dd 12,5 mg. De daling van het kaliumgehalte door diuretica is bij mensen zonder preëxistente hypokaliëmie meestal zo beperkt dat dit geen klinische betekenis heeft. Verdere controles van de kaliumspiegel zijn dan ook niet nodig. Bij patiënten met een preëxistent laag serumkalium (minder dan 3,5 mmol/l) en bij patiënten die tevens digitalispreparaten gebruiken, heeft de combinatie van een thiazide met een kaliumsparend diureticum de voorkeur (triamteren/hydrochloorthiazide of amiloride/hydrochloorthiazide). Kaliumsuppletie wordt niet aangeraden.

Stap 2: bètablokkers. Bij onvoldoende effect van alleen een diureticum (SBD > 140 mmHg), wordt een bètablokker aan de medicatie toegevoegd. De voorkeur gaat uit naar metoprolol. Start met metoprolol 50 mg en verhoog (als SBD > 140 mmHg) tot 100 mg per dag. Bètablokkers (zelfs bèta-1-selectieve) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met astma en moeten bij patiënten met COPD, een bekend AV-blok (vanwege de kans op bradycardie), de ziekte van Raynaud en ernstig perifeer arterieel vaatlijden terughoudend worden toegepast. De belangrijkste bijwerkingen van bètablokkers zijn verminderde inspanningstolerantie, bradycardie, depressie en koude acra. Indien bètablokkers hinderlijke bijwerkingen veroorzaken of de polsfrequentie afneemt tot 50-55 slagen per minuut, wordt de dosering verlaagd of wordt de bètablokker vervangen door een remmer van het renine-angiotensine-systeem (zie *stap 3*).

Stap 3: ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten of calciumantagonisten. Bij onvoldoende effect van diuretica in combinatie met bètablokkers wordt een remmer van het renine-angiotensine-systeem (RAS-remmer) aan de medicatie toegevoegd. Op basis van hun werkingsmechanisme worden ze verdeeld in twee groepen: remmers van het *angiotensin-converting enzyme* (ACE-remmers) en angiotensine-II-antagonisten.

Voordat met het gebruik van één van deze middelen wordt begonnen, moet door een serumcreatininebepaling de nierfunctie worden gecontroleerd. Door gebruik van deze middelen kan de nierfunctie bij mensen bij wie die al verminderd is, snel verslechteren. Twee weken na de start van de therapie moet de nierfunctie opnieuw worden gecontroleerd. Is het gebruik van een RAS-remmer geïndiceerd, dan gaat vanwege de grotere ervaring met deze middelen de voorkeur uit naar ACE-remmers, bijvoorbeeld enalapril. Om initiële hypotensie te voorkomen, wordt insluitend gedoseerd: bij gebruik van enalapril 1 dd 5 mg, te verhogen tot 1 dd 10 mg.

De meest voorkomende bijwerking van ACE-remmers is kriebelhoest, die bij ongeveer een kwart van de gebruikers voorkomt. Door een lagere dosering vermindert de hoest soms, maar deze bijwerking noodzaakt regelmatig tot staken van het middel. In voorkomende gevallen kan worden overgestapt op een angiotensine-II-antagonist die deze bijwerking in veel mindere mate heeft, bijvoorbeeld losartan 1 dd 50 mg.

Als alternatief voor ACE-remmers kan ook een langwerkende calciumantagonist aan de medicatie worden toegevoegd. Omdat directe effecten op de hartspier nagenoeg ontbreken, gaat daarbij de voorkeur uit naar een langwerkende calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep, zoals nitrendipine 1 dd 10 mg, bij onvoldoende effect te verhogen tot maximaal 2 dd 20 mg, of amlodipine 1 dd 5 mg, bij onvoldoende effect te verhogen tot maximaal 1 dd 10 mg. Calciumantagonisten uit de dihydropyridinegroep kunnen worden gecombineerd met bètablokkers, maar gebruik van calciumantagonisten uit de fenylalkylaminegroep (zoals verapamil) in combinatie met bètablokkers is gecontra-indiceerd.

Aanbevolen wordt niet meer dan drie soorten antihypertensiva tegelijkertijd voor te schrijven. Verhoog als de streefwaarde van < 140 mmHg systolisch niet wordt bereikt achtereenvolgens de hydrochloorthiazide of chloortalidon tot 25 mg, de metoprolol tot 200 mg en de RAS-remmer tot de maximumdosering (enalapril 20 mg, losartan 100 mg).

Mocht de SBD, ondanks voldoende therapietrouw en ondanks toediening van de toegestane dosering aan geneesmiddelen, toch nauwelijks dalen, dan wordt nadere evaluatie door een specialist aanbevolen in verband met een verhoogde kans op secundaire hypertensie. Een SBD-daling < 10 mmHg wordt als onvoldoende beschouwd, evenals SBD-waarden die boven de 180 mmHg blijven.

Bijlage 5

Adressen van instanties op het gebied van gezonde leefstijl

Meer informatie over een gezonde leefwijze kan onder meer worden verkregen via de onderstaande organisaties:

Nederlandse Hartstichting (www.hartstichting.nl)

Deze organisatie bestrijdt hart- en vaatziekten door middel van het subsidiëren van wetenschappelijk onderzoek, het geven van voorlichting over een gezonde leefstijl, het verbeteren van de gezondheidszorg en het ondersteunen van patiëntenverenigingen.

Postbus 300

2501CH Den Haag

Informatielijn Nederlandse Hartstichting, telefoon 0900-300 0300, op werkdagen van 10.00-16.00 uur (voor vragen over hart- en vaatziekten, waaronder beroerte. Voor het algemene publiek, patiënten en hun familieleden en beroepsgroepen).

Stichting Bloedlink (www.bloedlink.nl)

Dit is een patiëntenorganisatie voor erfelijke hart- en vaatziekten, waaronder familiale hypercholesterolemie. Zij pleit voor een tijdige ontdekking en een goede behandeling van erfelijke vetstofwisselingsstoornissen en hyperhomocysteinemie.

Boslaan 39

2132 RJ Hoofddorp

Telefoon algemeen: 023-567 9933, helpdesk: 023-567 9935

Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (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

Tel. 020-6971014

Stichting Hoofd, Hart en Vaten (www.hartenvaten.nl)

Dit is een bureau, gefinancierd door de Nederlandse Hartstichting, dat professionele ondersteuning biedt, advies en informatie geeft aan zeven patiëntenorganisaties:

1) CVA-vereniging Samen Verder, 2) Hartzorg, vereniging van hartpatiënten, 3) Vereniging Harten Twee, 4) Stichting Hart in Beweging, 5) Patiëntenvereniging aangeboren hartafwijkingen, 6) Vereniging van Vaatpatiënten en 7) Contactgroep Marfan.

Postbus 132
3720 AC Bilthoven
Tel. 030-659 4657

Stivoro (www.stivoro.nl/nieuw.html)

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

Postbus 16070
2500 BB Den Haag
Volwasseneninformatielijn 0900-9390 (24 uur per dag bereikbaar voor algemene informatie en persoonlijke vragen over onder meer stoppen met roken).
Jongereninformatielijn 0900-500 2025 (actiemateriaal en werkstukken).

Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl)

Deze organisatie geeft informatie over gezond en veilig eten.

Postbus 85700
2508 CK Den Haag
Voedingstelefoon 070-306 8888, op werkdagen van 09.00-17.00 uur (folders en brochures met informatie over een gezonde en gevarieerde voeding en diëten).

Literatuur

- Adams HP Jr, Kassell NF, Mazuz H. The patient with transient ischemic attacks. Is this the time for a new therapeutic approach? *Stroke* 1984;15:371-5.
- Aksnes TA, Reims HM, Kjeldsen SE, Mancia G. Antihypertensive treatment and new-onset diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:298-303.
- 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.
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991a;121:293-8.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991b;83:356-62.
- Antiplatelet Trialists Collaboration (ATC). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 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.
- 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;14:160-75.
- Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellstrom T, Marcus C et al. Obesity – problems and interventions. A systematic review. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2002.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
- 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.
- Azar AJ, Hoes AW, Arends LR, Van de Voorde-Rosenbrand K, Bots ML, Van Hout B et al. Effectiviteit van behandeling van hypertensie: een meta-analyse van 68.000 patiënten. In: Herziening Richtlijn Hoge bloeddruk. Utrecht/Den Haag: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO/Nederlandse Hartstichting, 2000;113-21.
- Baadenhuijsen H, Kuypers A, Weykamp C, Cobbaert C, Jansen R. External quality assessment in The Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 2000" project. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:304-7.
- Baker F, Picton D, Blackwood S, Hunt J, Erskine M, Dyas M et al. Blinded comparison of folic acid and placebo in patients with ischemic heart disease: an outcome trial. *Circulation* 2002;106 Suppl 2:741.
- Banga JD, Beutler JJ, Hoekstra JBL, Lieveer AG, Mudde AH, Jorna ATM. Richtlijnen Cardiovasculair risicomanagement. Utrecht: Nederlandsche Internisten Vereeniging, 2005.
- 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.

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E et al. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al; for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- Bilo H, De Grauw WJC, Vervoort G, et al. Richtlijn Diabetische nefropathie. Screening, diagnostiek en behandeling. Nederlandse Internisten Vereniging, 2006.
- 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.
- Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T et al; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
- 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.
- 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.
- Brueren MM, Petri H, Van Weel C, Van Ree JW. How many measurements are necessary in diagnosing mild to moderate hypertension? *Fam Pract* 1997;14:130-5.
- 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;8666:757-61.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
- Cappuccio FP, Cook DG, Atkinson RW, Strazzullo P. Prevalence, detection, and management of cardiovascular risk factors in different ethnic groups in south London. *Heart* 1997;78:555-63.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cholesterol Reference Method Laboratory Network. Atlanta: CDC, 2004. <http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm>
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
- Cleophas TJ, Niemeyer MG, van der Wall EE. Wine, beer and spirits and the risks of death and myocardial infarction: a meta-analysis and discussion of the data. *Cardiology* 1999;6:415-420.
- 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;18:937-41.
- 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 Backer G 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 LAR, McKenna J, Riddoch CJ. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise. Randomised controlled trials among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract* 2000;50:958-62.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
- Dahlöf 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.
- Dahlöf 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 multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103:2323-7.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-28.
- DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
- De Haes JCJM, Sprangers MAG, de Regt HB, Andries F, van Agt HME et al. Adaptieve opgaven bij chronische ziekten. Onderzoeksprogramma Chronisch Zieken. Den Haag: NWO, 1997.
- 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 Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
- De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident Type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn study. *JAMA* 2001;285:2109-13.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: a meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001;33:534-41.
- Dippel DW, Van der Worp HB. Preventie van vasculaire complicaties na een TIA of beroerte: bloeddruk- en cholesterol-verlagende therapie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:820-4.
- Doll R, Peto R, Boreham J, 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;328:1519-33.

- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- 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, Davey Smith G. Lowering bloodpressure: a systematic review of sustained non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998;20:441-8.
- ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
- EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001;357:995-1001.
- European Society of Hypertension (ESH) / European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension 2003. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- 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.
- 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, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000.
- Fletcher AE, Franks PJ, Bulpitt CJ. The effect of withdrawing antihypertensive therapy: a review. *J Hypertension* 1988;6:431-6.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- Freedman MR, King J, and 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.
- 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.
- 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.
- Getz LG, Sigurdsson A, 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;331:551-6.
- Gezondheidsraad. Voedingsnormen energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001.
- Gezondheidsraad. Overgewicht en obesitas. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
- Gordon DJ, Knoke J, Probstfield J, 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 IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
- 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 heart disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995;274:801-6.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;9177:447-55.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
- Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. 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.
- 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 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 US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
- Hays JT, Dale LC, Hurt RD. Trends in smoking related diseases. *Postgrad Med* 1998;104:56-66.
- 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, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004a;109:2705-11.
- He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004b;35:1538-42.

- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
- 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.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatine in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:27-34.
- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21.
- Hillsdon M, Thorogood M. A systematic review of physical activity promotion strategies. *Br J Sports Med* 1996;30:84-9.
- Hoeymans N, Smit HA, Verkleij H, Kromhout D. Cardiovascular risk factors in relation to educational level in 36 000 men and women in The Netherlands. *Eur Heart J* 1996;17:518-25.
- Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991;7:403-22.
- Hulshof KFAM, Kruizinga AG. De consumptie van alcohol door Nederlandse bevolkingsgroepen. Resultaten van de drie Voedselconsumptiepeilingen: 1987-1988, 1992 en 1997-1998. Zeist, 1999.
- 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-causes mortality in coronary artery disease patients, a systematic literature review. *Circulation* 2005;112:924-34.
- Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988;297:319-28.
- Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA, for the Lipid Research Clinics Program. 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.
- Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 1999;282:1554-60.
- John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 359:1969-74.
- Joliffe J, Rees K, Taylor RH, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercisebased rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001.
- 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.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2005;28:2289-304.
- Kannel WB, Gordon R, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1971;27:335-46.
- Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality-results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992;81:291-8.
- Kemper HCG, Ooijendijk WTM, Stiggelbout M, Hildebrandt VH, Backs FJG, Bol E. Consensus over de Nederlandse Norm Gezond Bewegen. *TSG* 2000;78:180-3.
- Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Nagelkerke NJ, Seidell JC, Bakker A. Estimating the prevalence of hypertension corrected for the effect of within-person variability in blood pressure. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1158-63.
- Koek HL, Van Leest LATM, Verschuren WMM, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2004, cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2004.
- Koek HL, Van Dis SJ, Peters RJG, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland. In: Van Leest LATM, Koek HL, Van Trijp MJCA, Van Dis SJ, Peters RJG, Bots ML, Verschuren WMM (red). Hart- en vaatziekten in Nederland 2005, cijfers over risicofactoren, ziekte, behandeling en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2005:6-12.
- Kreijl CF, Knaap AGAC, Busch MCM, Havelaar AH, Kramers PGN, Kromhout D. Ons eten gemeten. Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland. Volksgezondheid Toekomst Verkenning. 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.
- Kumar JP, Clark ML. *Clinical Medicine*, 2nd edition. London: Baillière Tindal, 1990.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasmacholesterolconcentratie. Consensus cholesterol tweede herziening. Utrecht: CBO, 1998.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Herziening Richtlijn Hoge bloeddruk. Utrecht/Den Haag: CBO/Nederlandse Hartstichting, 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving. Utrecht/Den Haag: CBO /Partnership Stop met Roken, 2004.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
- Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350:2673-81.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. 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. *BMJ* 2000;320:861-4.
- 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* 2003;326:1427-31.
- 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; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855-60.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.

- 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.
- Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157-72.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
- 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. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- 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.
- MacDonald I, Grobbee DE, Rimm EB, Keil U, Renaud S. Alcohol and the cardiovascular system. Health Issues related to Alcohol Consumption. Oxford: Blackwell Science, 1999.
- Mancia G, Grassi G. Combination treatment in antihypertensive drug trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:517-18.
- 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.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Int Med* 1991;151:1141-7.
- Marshall T, Rouse A. Resource implications and health benefits of primary prevention strategies for cardiovascular disease in people aged 30 to 74: mathematical modelling study. *BMJ* 2002;325:197.
- McInnes GT. Integrated approaches to management of hypertension: promoting treatment acceptance. *Am Heart J* 1999;138:252-5.
- McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-28.
- 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, et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis 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.
- Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, Reusser ME, Morris CD, Hatton DC et al. A randomized controlled trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. *Arch Intern Med* 2000;160:2150-8.
- Miller WC, Kocaja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941-7.
- Mittleman MA, Maclure H, and Tofler GH. 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.
- Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andrejak M; investigators of the STRATHE trial. *J Hypertens* 2004;22:2379-86.
- 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 of Systematic Reviews* 2000.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Prev Med* 1986;15:254-73.
- Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ). Feiten over alcohol. Woerden: NIGZ, 2004.
- National Audit Office. Tackling obesity in England. Report by the comptroller and auditor general. London: National Audit Office, 2001.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Surgeon General Report: Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. Washington DC: US Department of Health and Human Services;1989.
- National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program Recommendations for low-density lipoprotein cholesterol measurement: executive summary. *Clin Chem* 1995;41:1414-33.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Institute of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 1998.
- 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, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
- Neaton JD, Kuller LH. Diuretics are color blind. *JAMA*. 2005;293:1663-6.
- Nederlandse Kankerbestrijding/Stichting Koningin Wilhelmina Fonds (KWF). Signaleringsrapport Kanker 1999. Amsterdam: KWF, 1999.
- New Zealand Guidelines Group (NZGG). The assessment and management of cardiovascular risk. Wellington: NZGG, 2003. <http://www.nzgg.org.nz>.
- Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993;270:487-9.
- Niessen, L.W., Dippel, D.W.J. en 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.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al; CAMELOT Investigators. Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
- 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.

- Ogren M, Hedblad B, Jungquist G, Isacson SO, Lindell SE, Janzon L. Low ankle-brachial pressure index in 68-year-old men: prevalence, risk factors and prognosis. Results from prospective population study "Men born in 1914", Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:500-6.
- Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
- Orenca A, Bailey K, Yawn BP, Kottke TE. Effect of gender on long-term outcome of angina pectoris and myocardial infarction/sudden unexpected death. *JAMA* 1993;269:2392-7.
- Østbye T, Yarnall KSH, Krause KM, Pollak KI, Gradison M, Michener JL. Is there time for management of patients with chronic diseases in primary care? *Ann Fam Med* 2005;3:209-14.
- 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. *Circulation*. 2002;106:1024-8.
- 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.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
- 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; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. 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.
- Pettinger MB, Waclawiw MA, Davis KB et al. Compliance to multiple interventions in a high risk population. *Ann Epidemiol*.1999;9:408-18.
- PROGRESS Collaboration group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- 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.
- Rastenytė D, Tuomilehto J, Domarkienė S, Cepaitis Z, Reklaitienė R. Risk factors for death from stroke in middle-aged Lithuanian men: results from a 20 year prospective study. *Stroke* 1996;27:672-76.
- Revalidatiecommissie Nederlandse Hartstichting/Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NHS/NVVC). Richtlijn Hartrevalidatie. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2004.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- 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.
- RIVM. Risicofactoren En GezondheidsEvaluatie Nederlandse Bevolking, een Onderzoek Op GGD'en (Regenboog-project). Bilthoven: RIVM, 2001.
- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
- Ruwaard D, Kramers PGN (red). Volksgezondheid toekomstverkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. 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' L, Brown LE, Hamm P, Cole TG et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE). *Am J Cardiol* 1991;68:1436-46.
- 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.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
- Salomaa V, Rasi V, Kulathinal S, Vahtera E, Jauhiainen M, Ehnholm C et al. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: The FINRISK '92 Hemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:353-8.
- Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002a.
- Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, Poole P, Cates C. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002b.
- 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.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess O. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-9.
- Selby JV, Newman B, Quiroga J, Christian JC, Austin MA, Fabsitz RR. Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins. *JAMA* 1991;265:2079-84.
- 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, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001;104:393-8.
- 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.

- 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.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Smit HA, Verschuren WMM, Bueno de Mesquita HB, Seidell JC. Monitoring van Risicofactoren en Gezondheid in Nederland (MORGEN-project): Doelstellingen en werkwijze. Bilthoven: RIVM, 1994.
- 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, Spijkerman AMW, Kostense PJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Oude en nieuwe scoresystemen voor het schatten van cardiovasculaire risico's: beperkingen in de validiteit, de precisie en de homogeniteit van de risicocategorieën. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2480-4.
- Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol* 2006;35:83-92.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D; for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993a;16:434-44.
- Stamler J, Stamler R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993b;153:598-615.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- 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.
- Stevens JS, Kothari V, Adler A, Stratton IM, Holman RR. The UKPD Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS56). *Clin Sci (London)* 2001a;101:671-9.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001b;134:1-11.
- Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999;353:1341-7.
- Stivoro. Stivoro voor een rookvrije toekomst: NIPO-enquêtes naar roken onder volwassenen. Den Haag: Stivoro, 2003.
- Third Joint Task Force of European and other societies. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- Thomas S, Van der Weijden T, Van Drenth BB, Haverkort AFM, Hooi JD, Van der Laan JD. NHG-Standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
- Tijssen JGP. Consensus antitrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifeste atherosclerotische vaatziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:83-8.
- Toole JF, Mailonw MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
- Trewby PN, Reddy AV, Trewby CS, Ashton VJ, Brennan G, Inglis J. Are preventive drugs preventive enough? A study of patients' expectation of benefit from preventive drugs. *Clin Med* 2002;2:527-33.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
- Van Everdingen JJE, Burgers JS Assendelft WJJ, Swinkels JA, Van Barneveld TA, Van de Klundert JLM (red). Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.
- Van Kruijsdijk M. Hypertensie opnieuw gemeten [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1991.
- Van Leest LATM, Van Dis SJ, Verschuren WMM. Hart- en vaatziekten bij allochtonen in Nederland. Een cijfermatige verkenning naar leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Bilthoven: RIVM, 2002.
- Van Loo JM, Drenthen AJ, Peer PG, Thien TA. Prevalentie, opsporing en behandeling van hypertensie in Lelystad (1982-1984); is de 'regel van de helften' nog steeds van toepassing? *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:624-7.
- Van Rossum CT, Van de Mheen H, Witteman JC, Hofman A, Mackenbach JP, Grobbee DE. Prevalence, treatment, and control of hypertension by sociodemographic factors among the Dutch elderly. *Hypertension* 2000;35:814-21.
- Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der KD, 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 University Rotterdam, 1996.
- Vogels EMHM, Bertram RJJ, Graus JJJ et al. KNGF-richtlijn Hartrevalidatie. Amersfoort: Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, 2001.
- Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465-9.
- Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2004.
- Walma E, 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, Thomas S, Prins A, Grundmeyer HGLM, Van der Laan JR, Wiersma Tj. NHG-Standaard Hypertensie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
- Walma EP, Visseren FLJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Hoes AW, Stalenhoef AFH. Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie in Nederland – een voorlopige richtlijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006a;150:18-23.
- Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 2006b;49:202-4.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet* 1992;339:724-7.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO, 2000.
- WHO Europe. The European health report 2002. WHO Regional Publications. Copenhagen: WHO, 2002.
- Wiersma Tj, Verduijn M, Bouma M, Goudswaard AN. Indicatie voor een bètablokker? Kies voortaan metoprolol! *Huisarts Wet* 2004;47:651.
- 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. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
- Wong ND, Pio JR, Franklin SS, L'Italien GJ, Kamath TV, Williams GR. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:1421-6.

- Wright JT, Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-1608.
- Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-44.
- 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.