

Cluster Cardiovasculair risicomanagement (CVRM): herziene richtlijnmodules

INITIATIEF

Cluster Cardiovasculair risicomanagement

IN SAMENWERKING MET

Harteraad

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

CLUSTER CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT (CVRM)

©2023

Alle rechten voorbehouden.

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

Inhoudsopgave

Samenstelling van het cluster	4
Verantwoording voor clusters	6
Module 1.1 Streefwaarden LDL-C bij behandeling met lipidenverlagende medicatie tot en met een leeftijd van 70 jaar	18
Module 1.2 Lipidenverlagende behandeling en LDLc-streefwaarde bij (kwetsbare) ouderen >70 jaar	50
Module 2.1 Schatten van het risico op hart- en vaatziekten (en implicaties voor het aanbieden van behandeling)	82
Module 2.2 Coronaire kalkscore	101
Module 3.1 Wanneer moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?	125
Module 3.2 Streefwaarde bloeddruk bij (kwetsbare) ouderen	140
Module 3.3 Bloeddruk streefwaarde bij volwassenen	181
Module 3.4 Op welke manier moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?	204
Module 4 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten	212
Module 5 Etnische achtergrond	232
Additionele tekstuele aanpassingen	247

Samenstelling van het cluster

Stuurgroep

- Prof. dr. A.W. (Arno) Hoes (voorzitter), klinisch epidemioloog, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht
- Prof. dr. Y.M. (Yvo) Smulders (vicevoorzitter), internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NIV
- Drs. N.J.P. (Klaas) Borst, internist ouderengeneeskunde, werkzaam in het Isala ziekenhuis te Zwolle, NIV
- Dr. F.A.L. (Frans) van der Horst, klinisch chemicus, werkzaam in het Reinier Medisch Diagnostisch Centrum te Delft, NVKC
- Dr. A.H. (AnHo) Liem, cardioloog niet praktiserend, NVVC
- Prof. dr. F.M.A.C. (Fabrice) Martens, cardioloog, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVVC
- Prof. F. (Francesco) Mattace-Raso, klinisch geriater, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVKG
- Prof. E.P. (Eric) Moll van Charante, huisarts niet praktiserend, huisarts-onderzoeker, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NHG
- L.A.C. (Sanne) Ruigrok MSc, beleidsadviseur, werkzaam bij Harteraad te Den Haag, Harteraad
- Prof. dr. B.K. (Birgitta) Velthuis, radioloog, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NVvR
- Prof. dr. F.L.J. (Frank) Visseren, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NIV
- Dr. Tj. (Tjerk) Wiersma, senior-wetenschappelijk medewerker, werkzaam bij het Nederlands Huisartsen Genootschap te Utrecht, NHG

Betrokken expertisegroepleden bij cyclus 1

- Prof. Dr. B.J.H. (Bert-Jan) van den Born, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NIV
- Dr. J. (Jaap) Deinum, internist-vasculair geneeskundige, Radboud UMC, Nijmegen, NIV
- Dr. M.L. (Louis) Handoko, cardioloog, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NVVC
- Dr. O.W.H. (Olivier) van der Heijden, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Radboud UMC te Nijmegen, NVOG
- Dr. K. (Karen) Konings, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk K. Konings te Maastricht, NHG
- Drs. M. (Marco) Krukerink, huisarts, werkzaam in Huisartsenpraktijk Krukerink & De Wolde te Borne, NHG
- Dr. R.N. (Nils) Planken, radioloog, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVvR
- Dr. C. (Calin) Popa, reumatoloog, werkzaam in de Sint Maartenskliniek te Nijmegen, NVR
- Dr. J.E. (Jeanine) Roeters van Lennep, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NIV
- Dr. P. (Pernette) de Sauvage Nolting, cardioloog, werkzaam in Hartkliniek Rotterdam te Rotterdam, NVVC
- Drs. P. (Paul) Smits, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam bij De HOEDT-huisartsen te Zoetermeer, NHG
- Dr. M. (Melanie) Tan, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NIV
- Drs. J.J.S. (Judith) Tjin-A-Ton, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk Frakking & Tjin-A-Ton te Amstelveen, NHG

- Dr. S.E. (Sarah) Vermeer, neuroloog, werkzaam in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem, NVN
- Prof. dr. R. (Rozemarijn) Vliegenthart, radioloog, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen, NVvR
- Dr. A.J. (Bart) Voogel, cardioloog, werkzaam in het Spaarne Gasthuis te Hoofddorp, NVVC
- Dr. M.E. (Janneke) Wittekoek, cardioloog, werkzaam bij Stichting Heartlife klinieken te Utrecht, NVVC

Met ondersteuning van:

- Dr. W.M. Lijfering, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf september 2023)
- Dr. B.H. (Bernardine) Stegeman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot augustus 2023).
- Dr. N.L. van der Zwaluw, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf april 2023)

Verantwoording voor clusters

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling cluster

Voor het herzien van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire cluster ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van het cluster) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met (een hoog risico op) hart-en vaatziekten.

Per geprioriteerde module wordt door het cluster bekeken welke expertise gewenst is bij de uitwerking en wordt gezamenlijk een verdeling gemaakt in mate van betrokkenheid van clusterleden. Alle clusterexpertiseleden die direct betrokken waren bij de modules, staan hieronder per module vermeld.

Clusterstuurgroep

- Prof. dr. A.W. (Arno) Hoes (voorzitter), klinisch epidemioloog, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht
- Prof. dr. Y.M. (Yvo) Smulders (vicevoorzitter), internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NIV
- Drs. N.J.P. (Klaas) Borst, internist ouderengeneeskunde, werkzaam in het Isala ziekenhuis te Zwolle, NIV
- Dr. F.A.L. (Frans) van der Horst, klinisch chemicus, werkzaam in het Reinier Medisch Diagnostisch Centrum te Delft, NVKC
- Dr. A.H. (AnHo) Liem, cardioloog niet praktiserend, NVVC
- Prof. dr. F.M.A.C. (Fabrice) Martens, cardioloog, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVVC
- Prof. F. (Francesco) Mattace-Raso, klinisch geriater, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVKG
- Prof. E.P. (Eric) Moll van Charante, huisarts niet praktiserend, huisarts-onderzoeker, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NHG
- L.A.C. (Sanne) Ruigrok MSc, beleidsadviseur, werkzaam bij Harteraad te Den Haag, Harteraad
- Prof. dr. B.K. (Birgitta) Velthuis, radioloog, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NVvR
- Prof. dr. F.L.J. (Frank) Visseren, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NIV
- Dr. Tj. (Tjerk) Wiersma, senior-wetenschappelijk medewerker, werkzaam bij het Nederlands Huisartsen Genootschap te Utrecht, NHG

Betrokken clusterexpertiseleden

Module 1.1 'Streefwaarden LDL-C bij behandeling met lipidenverlagende medicatie' & Module 1.2 Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen

- Drs. M. (Marco) Krukerink, huisarts, werkzaam in Huisartsenpraktijk Krukerink & De Wolde te Borne, NHG
- Prof. F. (Francesco) Mattace-Raso, klinisch geriater, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVKG
- Dr. J.E. (Jeanine) Roeters van Lennep, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NIV

- Dr. P. (Pernette) de Sauvage Nolting, cardioloog, werkzaam in Hartkliniek Rotterdam te Rotterdam, NVVC
- Drs. J.J.S. (Judith) Tjin-A-Ton, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk Frakking & Tjin-A-Ton te Amstelveen, NHG
- Dr. M.E. (Janneke) Wittekoek, cardioloog, werkzaam bij Stichting Heartlife klinieken te Utrecht, NVVC
- Prof. dr. Y.M. (Yvo) Smulders, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NIV

Module 2.1 Schatten van het risico op hart- en vaatziekten (en implicaties voor het aanbieden van behandeling) & Module 2.2 Coronaire kalkscore

- Dr. M.L. (Louis) Handoko, cardioloog, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NVVC
- Dr. R.N. (Nils) Planken, radioloog, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVvR
- L.A.C. (Sanne) Ruigrok MSc, beleidsadviseur, werkzaam bij Harteraad te Den Haag, Harteraad
- Drs. P. (Paul) Smits, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam bij De HOEDT-huisartsen te Zoetermeer, NHG
- Prof. dr. F.L.J. (Frank) Visseren, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NIV
- Prof. dr. R. (Rozemarijn) Vliegthart, radioloog, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen, NVvR

Module 3.1 Wanneer moet een verhoogde bloeddruk medicamenteus behandeld worden? & Module 3.2 Streefwaarde bloeddruk bij (kwetsbare) ouderen & Module 3.3 Bloeddruk streefwaarde bij volwassenen & Module 3.4 Op welke manier moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?

- Prof. Dr. B.J.H. (Bert-Jan) van den Born, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NIV
- Dr. J. (Jaap) Deinum, internist-vasculair geneeskundige, Radboud UMC, Nijmegen, NIV
- Dr. K. (Karen) Konings, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk K. Konings te Maastricht, NHG
- Drs. J.J.S. (Judith) Tjin-A-Ton, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk Frakking & Tjin-A-Ton te Amstelveen, NHG
- Dr. S.E. (Sarah) Vermeer, neuroloog, werkzaam in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem, NVN
- Dr. A.J. (Bart) Voogel, cardioloog, werkzaam in het Spaarne Gasthuis te Hoofddorp, NVVC

Module 4 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten

- Dr. C. (Calin) Popa, reumatoloog, werkzaam in de Sint Maartenskliniek te Nijmegen, NVR
- Dr. O.W.H. (Olivier) van der Heijden, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Radboud UMC te Nijmegen, NVOG
- Dr. K. (Karen) Konings, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk K. Konings te Maastricht, NHG
- Dr. A.H. (AnHo) Liem, cardioloog niet praktiserend, NVVC

Module 5 Etnische achtergrond

- Prof. E.P. (Eric) Moll van Charante, huisarts-onderzoeker, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NHG
- Drs. P. (Paul) Smits, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam bij De HOEDT-huisartsen te Zoetermeer, NHG
- Dr. M. (Melanie) Tan, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NIV

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle clusterleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen restrictie
Hoes (voorzitter)	Vice-voorzitter raad van bestuur / decaan, UMC Utrecht	<ul style="list-style-type: none"> - Lid redactieraad, European Journal of Heart Failure (onbezoldigd) - Lid redactieraad ESC Heart Failure (onbezoldigd) - Lid adviescommissie, Vereniging voor Epidemiologie (onbezoldigd) - Raad van toezicht, Dutch CardioVascular Association (onbezoldigd) - Lid Task Force Heart Failure guidelines European Society of Cardiology (onbezoldigd) - Lid raad van toezicht Netherlands Center for One Health (onbezoldigd) - Lid raad van commissarissen Utrecht Holdings (onbezoldigd) - Lid Gezondheidsraad (tot 1-1-2022) 	-	Geen
Smulders	<ul style="list-style-type: none"> - Hoogleraar Interne Geneeskunde - Opleider Interne Geneeskunde 	<ul style="list-style-type: none"> - Lid Hoofdredactie Ned Tijdschr Geneeskunde – bezoldigd - Div beoordelingscommissies ZON-MW – vacatievergoeding 	-	Geen

		<ul style="list-style-type: none"> - Bestuurslid Ned Internisten-Vereniging – vacatievergoeding - Lid en vice-voorzitter ESC richtlijn-commissie revisie cardiovasculaire preventierichtlijn, onbezoldigd - Jaarlijks vasculair update symposium, spreker, bezoldigd 		
Visseren	<ul style="list-style-type: none"> - Internist-vasculair geneeskundige - hoogleraar interne geneeskunde - epidemioloog 	Voorzitter van de Task Force of the European Society of Cardiology for the 2021 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.	Mede-initiatiefnemer van de U-Prevent website voor gebruik van risico algoritmes in de klinische praktijk. De website is eigendom van ORTEC. Betrokkenheid bestaat uit wetenschappelijk advies.	Geen
Borst	Internist ouderengeneeskunde en vasculaire geneeskunde	Lid Forum visitatorum (vacatievergoeding)	-	Geen
Mattace-Raso	<ul style="list-style-type: none"> - Hoogleraar Geriatrie Erasmus MC Rotterdam - Sectorhoofd Geriatrie 	<ul style="list-style-type: none"> - Werkgroep Muziek tijdens perio operatief proces FMS - Lid Full Board European Society of Geriatric Medicine - Lid Academic Board European Society of Geriatric Medicine - Lid Special Interest Group Cardiovascular Disease of the Dutch Geriatrics Society - Lid Special Interest Group Cardiovascular Disease of the European Society of Geriatric Medicine - Lid Editorial Board wetenschappelijk Journals 2011-2020: Hypertension 2020-today: BMC Geriatrics 2020-today: Panminerva Medica 2020-today: American Journal of Hypertension 2019-today: Aging Clinical and Experimental Research 2015-today: Clinical Interventions in Aging 	-	Geen

Liem	Gepensioneerd cardioloog (eerder verbonden aan Franciscus gasthuis Rotterdam tot 31-12-2019)	<ul style="list-style-type: none"> - eerder lid richtlijnencommissie CVRM - eerder lid richtlijncommissie vetstofwisselingsstoornissen - lid Raad van Toezicht WCN (onbetaald) 	2018-2021: vergoeding op uurbasis voor presentaties en adviesraden op het gebied van CVRM Lipiden, antithrombotica, anti-diabetica) en Hartfalen. Deelname aan vele trials vanuit WCN.	Geen, adviesraden zijn gestaakt gedurende het proces
Martens	Cardioloog Hoogleraar Preventieve Cardiologie	<ul style="list-style-type: none"> Namens de NVVC lid commissie nationale richtlijn CVRM 2019 (onkostenvergoeding) Namens de NVVC lid Werkgroep van het project NVVC – Visie op ESC-richtlijnen (onkostenvergoeding) Namens de NVVC voorzitter Werkgroep Geneesmiddelen Namens de DCVA voorzitter Commissie Preventie 	Vergoeding voor presentaties op het gebied van CVRM (lipiden, antitrombotica en anti-diabetica), via bemiddeling bureau's zoals Medcon, Sam Health, Health Investments, Springer Healthcare, Breau Prevents etc.	Geen, adviesraden zijn gestaakt sinds lidmaatschap Stuurgroep CVRM
Wiersma	senior wetenschappelijk medewerker NHG	-	-	Geen
Moll van Charante	Hoogleraar afdeling Huisartsgeneeskunde (0,5 fte) en afdeling Public & Occupational Health (0,5 fte) Amsterdam UMC. Leerstoel: CVRM in een multi-etnische populatie	<ul style="list-style-type: none"> - 2018-2020: werkgroep lid NHG-standaard Dementie - 2019-2020: werkgroep Zorgstandaard Dementie, in opdracht van het Ministerie van VWS en het Deltaplan Dementie (ontwikkeld i.s.m Movisie, Nivel, Pharos, Trimbos-instituut en Vilans) - 2019-2021: werkgroep lid interdisciplinaire medisch specialistische richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van dementie' 	Betrokken bij de ontwikkeling van een app voor zelfmanagement van risicofactoren voor hartvaatziekten en dementie. Het aandeel van resp. Vital Health Software en Philips Vital Health in deze studie is gefinancierd vanuit een Europese grant.	Geen
Velthuis	Radioloog	<ul style="list-style-type: none"> - Bestuurslid European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) tot 2022 - onbetaald. - Bestuurslid Nederlands Vasculair Forum (NVF) - onbetaald 	Vergoedingen als spreker voor Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Philips research geld voor PhD onderzoeker vanaf 2023	Geen

Van der Horst	Laboratorium specialist klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde	<ul style="list-style-type: none"> - RvA Auditor ISO 15189, betaald - NHG Labcodeplatform, onbetaald - NVKC Werkgroep Geneesmiddel-test interactie, onbetaald - NVKC werkgroep Diagnostische richtlijnmodules KC SKMS project, onbetaald 	-	Geen
Ruigrok	Beleidsadviseur	Geen	Geen	Geen

Expertisegroep

Module

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen restrictie
Born, van den	Internist-vasculair geneeskundige,	<ul style="list-style-type: none"> - Voorzitter Nederlandse Hypertensie Vereniging, onbetaald - Voorzitter richtlijn Hypertensief Spoedgeval, vacatievergoeding 	<ul style="list-style-type: none"> - Figaro/Fidelio studie, Bayer BV - behandeling van finerenone vs placebo bij patiënten met hypertensie en CKD - Precision study, Idorsia Pharmaceuticals Ltd. - behandeling van aprocitan bij patiënten met therapieresistente hypertensie, - ATHENA project, Life Sciences Health TKI - thuismonitoring van de bloeddruk - CFD in renal artery stenosis, Nierstichting Nederland - waarde van computational fluid dynamics voor de optimalisatie van CT voor de identificatie van hemodynamisch relevante nierarteriestenose 	Geen onderzoek betreft onderwerpen die niet in de herziene modules ter sprake komen.
De Sauvage Nolting	Cardioloog	-	-	Geen
Deinum	Internist Radboud UMC Nijmegen	-	-	Geen
Handoko	Cardioloog	Medical Lectures Handoko: Als ZZP-er verzorg ik lezingen/presentaties en/of medisch strategisch advies op het gebied van de cardiologie (betaald).	Via Medical Lectures Handoko ontvang ik sprekersvergoeding / vergoeding voor advieswerk van Novartis, Boehringer Ingelheim, Daiichi	Geen

			Sankyo, Vifor Pharma, AstraZeneca, Bayer, MSD, Quin.	
Heijden, van der	Gynaecoloog-perinatoloog	<ul style="list-style-type: none"> - Gemandateerde deelnemer namens NVOG in diverse multidisciplinaire richtlijncommissies, vacatievergoeding - Deelnemer NVOG werkgroep Otterlo, maternale geneeskunde; onbetaald - NTOG (Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie), deelredactie perinatologie; onbetaald 	-	Geen
Konings	<ul style="list-style-type: none"> - Huisarts 0,8 fte - Kaderarts HVZ 0,2 fte 	Aspirant Directie-lid regionale zorggroep ZIO, betaald	Schrijver van ECG-leerboek: ECG's beoordelen en begrijpen - De ECG 10+ methode – (royalties)	Geen
Krukerink	Huisarts	Podcastmaker, Huisartspodcast.nl gedeeltelijk betaald door vakblad H&W	-	Geen
Planken	Radioloog Amersterdam UMC, aandachtsgebied cardiovasculaire radiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Bestuur cardiovasculaire sectie NVvR, onbetaald - SKMS projectgroep coronair CTA, vergoeding - Werkgroep AP NVvR NVVC, vergoeding 	<ul style="list-style-type: none"> - Consultancy services: Bayer, Hemolens - Speakers fee: Bayer, Kalcio Healthcare 	Geen
Popa	Reumatoloog	<ul style="list-style-type: none"> - Bestuur Nederlands Vasculair Forum; onbetaald - Secretaris werkgroep Vasculair reumatologie, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR); onbetaald - lid redactie Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie; onbetaald 	-	Geen
Roeters van Lennep	Internist-vasculair geneeskundige	<ul style="list-style-type: none"> - voorzitter Nederlandse Vereniging voor internisten Vasculair Geneeskunde, onbetaald - voorzitter Horizoncommissie cardiovasculaire geneeskunde, ZIN, onbetaald - lid raad van Toezicht Heartlife klinieken, onbetaald - lid bestuur Nederlandse Vereniging voor Gender & Gezondheid, onbetaald - lid Executive committee European Atherosclerosis Society, onbetaald - lid Wetenschappelijke Advies Raad Hartstichting, onbetaald - lid Adviesraad Stichting LEEFH, onbetaald 	Lokale PI bij verschillende internationale onderzoeken op het gebied van lipidenverlagende medicatie dat gefinancierd wordt door farmaceut.	Geen
Smits	Huisarts	<ul style="list-style-type: none"> - Kaderhuisarts hart- en vaatziekten - Coördinator onderwijscommissie HartvaatHAG (vergoeding waarnemer 1/2 dag per week) 	-	Geen

		<ul style="list-style-type: none"> - Bestuur HartvaatHAG (vacatie) - Onderwijs zorggroepen en huisartsinstituten (betaald) - Adviseur zorggroep Zoetermeer (betaald) - Projectleider zorginhoudelijke indicatoren ketenzorg InEen (betaald) 		
Tan	Internist-vasculair geneeskundige	-	-	Geen
Tjin-A-Ton	Huisarts - Huisartsenpraktijk Frakking & Tjin-A-Ton (40 uur)	<ul style="list-style-type: none"> - Bestuurslid Stichting Amstelland Zorg Huisartsen coöperatie Amstelland - Kaderhuisarts Hart & Vaatziekten (ZZP) -Betaald op uur-basis. - Commissie Maatschappij en kwaliteit, Hartstichting - onbetaald 	-	Geen
Vermeer	Neuroloog Rijnstate	-	-	Geen
Vliegenthart	Radioloog	<ul style="list-style-type: none"> - Voorzitter (tot okt 2023), sectie cardiovasculaire radiologie NVvR, onbetaald - Vice President (tot okt 2022), European Society of Cardiovascular Radiology, onbetaald - President (sinds okt 2022), European Society of Cardiovascular Radiology, onbetaald - Deputy Editor (sinds januari 2023), Radiology, honorarium - Associate Editor (tot eind 2022), European Journal of Radiology, honorarium - Associate Editor (tot eind 2022), Journal of Cardiovascular Computed Tomography, onbetaald - Lid, Strategic Advisory Board, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, onbetaald 	<ul style="list-style-type: none"> - Hartstichting, CVON subsidie: CONCRETE studie - CT kalkscore bij huisartspatiënten met pijn op de borst (PI) - Siemens Healthineers, Institutional research grants met betrekking op: ImaLife studie - Imaging in Lifelines (PI) - Lezingen over cardiothoracale beeldvorming waarvoor honorarium (Siemens Healthineers / Bayer Healthcare) 	Geen
Voogel	Cardioloog Spaarne Gasthuis	<ul style="list-style-type: none"> - Lid ESC MCQ committee (onbetaald) - Lid visitatiecommissie NVVC (betaald) - Docent InHolland opleiding echocardiografie (betaald) 	-	Geen
Wittekoek	<ul style="list-style-type: none"> - Cardioloog en CEO: Stichting HeartLife klinieken - Consultant: Hart voor Preventie BV 	<ul style="list-style-type: none"> - Columnist/onbetaald/auteur meerdere boeken/royalties – betaald - Consultancy, webinars, nascholingen voor Pharma: onkosten en betaald - Raad van Toezicht Nederlands Slaapinstituut/betaald 	-	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afvaardiging van Harteraad in de clusterstuurgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptmodule is tevens voor commentaar voorgelegd aan Harteraad en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

De kwalitatieve raming volgt.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Need-for-update, prioritering en uitgangsvragen

Tijdens de need-for-update fase inventariseerde het cluster de geldigheid van de modules binnen het cluster. Naast de betrokken wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisaties zijn hier ook andere stakeholders voor benaderd in juni 2021.

Per module is aangegeven of deze geldig is, kan worden samengevoegd met een andere module, obsoleet is en kan vervallen of niet meer geldig is en moet worden herzien. Ook was er de mogelijkheid om nieuwe onderwerpen voor modules aan te dragen die aansluiten bij één (of meerdere) richtlijn(en) behorend tot het cluster. De modules die door één of meerdere partijen werden aangekaart als 'niet geldig' zijn meegegaan in de prioriteringsfase. Deze module is geprioriteerd door het cluster.

Voor de geprioriteerde modules zijn door de het cluster concept-uitgangsvragen herzien of opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde het cluster welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. Het cluster waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde het cluster tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. R studio (versie 2023.06.0+421) werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie www.gradeworkinggroup.org). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per

uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> – er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> – er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> – er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> – er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door het cluster wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. Het cluster heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

Bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met het cluster. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door het cluster. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende

(wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen-database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1.1 Streefwaarden LDL-C bij behandeling met lipidenverlagende medicatie tot en met een leeftijd van 70 jaar

Uitgangsvraag

Welke streefwaarden van LDL-C dienen te worden gehanteerd bij de behandeling met lipidenverlagende medicatie bij personen tot en met 70 jaar met een (zeer) hoog risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding

Lipiden, zoals cholesterol en triglyceriden, circuleren in het bloedplasma als lipoproteïnen, waarbij de lipiden zijn verbonden aan eiwitten (met name apolipoproteïnen). De belangrijkste drager van cholesterol in plasma, LDL-C, is atherogeen. De rol van triglyceriderijke lipoproteïnen bij atherosclerose wordt momenteel nog onderzocht. Zeer hoge concentraties van triglyceriderijke lipoproteïnen kunnen pancreatitis veroorzaken (zie voor meer informatie de richtlijn [\(Erfelijke Dyslipidemie in de tweede en derde lijn\)](#)).

Cholesterol is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Verlaging van cholesterol vermindert de kans op hart- en vaatziekten. De streefwaarden voor LDL-C kunnen voor verschillende groepen patiënten verschillen.

Totaal en low-density lipoproteïnecholesterol

Binnen een breed bereik van concentraties is er een krachtige en gegradeerde positieve associatie tussen totaal cholesterol en LDL-C enerzijds en het risico op hart- en vaatziekten anderzijds (Bóren, 2020). Die associatie geldt voor zowel mannen als vrouwen en zowel voor personen met- als zonder hart- en vaatziekten.

LDL-C kan rechtstreeks worden gemeten, maar in de meeste onderzoeken en in 40% van de laboratoria wordt LDL-C berekend aan de hand van de Friedewald-formule (Friedewald, 1972):
In mmol/l: $LDL-C = \text{totaal cholesterol} - HDL-C - (0,45 \times \text{triglyceriden})$

Veel laboratoria hanteren een triglyceridengrens van 4,5 mmol/l tot waar het LDL-C automatisch wordt berekend. Voor een nadere duiding hoe LDL-C kan worden gemeten verwijzen wij naar de richtlijnmodule Laboratoriumtechnische aspecten bij lipidendiagnostiek van de NVKC

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

Steeds meer laboratoria berekenen en rapporteren automatisch non-HDL-C (= totaal cholesterol – HDL-C). In grote populaties komt gemiddeld een LDL-C 1,8 mmol/l overeen met non-HDL-C 2,6 mmol/l, en LDL-C 2,6 mmol/l komt gemiddeld overeen met non-HDL-C 3,4 mmol/l (zie ook de modules 2.2.3 Non-HDL-cholesterol en Laboratoriumtechnische aspecten bij lipidendiagnostiek).

Zoeken en selecteren

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

Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

PICO1

- P1: patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten;
I1: behandeling onder streefwaarde 1 van LDL-C;
C1: behandeling onder streefwaarde 2 van LDL-C;
O1: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, bijwerkingen.

Mocht er weinig of geen trials beschikbaar zijn voor PICO1, zullen er ook studies worden geïncorporeerd volgens PICO2, wat indirect bewijs oplevert.

PICO2

- P2: patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten;
I2: intensieve lipidenverlagende medicatie
C2: standaard lipidenverlagende medicatie
O2: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte hart- en vaatziekten en bijwerkingen voor de besluitvorming als kritieke uitkomstmaten; en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming als belangrijke uitkomstmaten.

Morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten: De werkgroep definieerde niet *a priori* de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Deze definities komen overigens erg vaak overeen.

Zoeken en selecteren (Methode)

Zoekactie – juni 2017

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 26 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 828 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische review van RCT's met de vergelijking tussen verschillende streefwaarden voor LDL-C met een gedetailleerde zoekstrategie en evidence-tabellen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 29 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en geen studies definitief geselecteerd. Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan waar specifieke streefwaarden voor LDL-C met elkaar zijn vergeleken.

Echter, er is wel literatuur beschikbaar over het effect van intensieve lipiden-verlaging (zoals hoge dosis atorvastatine (40 of 80 mg) of rosuvastatine (20 of 40 mg) of combinatie van gemiddelde dosis statine en ezetimib of PCSK9-antilichaam) met minder intensieve lipidenverlagende medicatie op morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten. Ondanks dat dit niet voldoet aan de opgestelde PICO, kunnen de resultaten van deze studies wel een deel van de vraag beantwoorden.

Drie systematische reviews konden een deel van de vraag beantwoorden:

- Chan (2011) beschreef de resultaten van een systematische review naar een intensieve behandeling met een hoge dosis statine vergeleken met een normale dosis statine.
- Nußbaumer (2016) ondernam een systematische zoekactie naar trials die ezetimib in combinatie met statine vergeleken met alleen statine.
- Schmidt (2017) beschreef een systematische review van studies die een behandeling met PCSK9-antilichamen vergeleken met placebo bovenop reguliere behandeling (statine met of zonder ezetimib).

De resultaten van de geïncludeerde trials zijn per trial beschreven. Een additioneel criterium is dat de trials als primaire uitkomst hart- en vaatziekten benoemd moeten hebben.

Update – december 2021

De zoekactie is op 16-12-2021 herhaald met een paar wijzigingen (zie zoekverantwoording voor meer detail). De selectiecriteria zijn hetzelfde gebleven.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel Update 2021 onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd. Een trial vergeleek twee streefwaarden met elkaar (TST-trial) en een trial onderzocht intensieve lipidenverlagende behandeling versus minder intensieve behandeling (ODYSSEY-OUTCOMES-trial).

Voor de uitwerking van de resultaten wordt er geen onderscheid gemaakt in het type lipidenverlagende medicatie; in de literatuursamenvatting zal alleen over lipidenverlagende medicatie worden gesproken. Zie voor toelichting de tekst bij Overwegingen.

De resultaten zijn per subgroep beschreven. Het gaat om de volgende subgroepen:

- personen zonder hart- en vaatziekten ≤ 70 jaar;
- patiënten met hart- en vaatziekten ≤ 70 jaar;
- patiënten met diabetes mellitus zonder hart- en vaatziekten;
- personen met chronische nierschade.

Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice (2021)

De Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice is in 2021 geüpdatet en gepubliceerd (Visseren, 2021). Bij het herzien van deze module zijn, naast de update van de literatuuranalyse, ook de overwegingen van de Europese richtlijn over LDL-streefwaarde bekeken en besproken. Voor meer detail zie de overwegingen.

Samenvatting literatuur

PICO1 – subgroep patiënten met hart- en vaatziekten ≤ 70 jaar

Beschrijving studies

Amarengo (2020a; TST-trial) onderzocht de waarde van een streefwaarde van LDL-C van $< 1,8$ mmol/L om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen bij hoofdzakelijk patiënten met een ischemische beroerte. In totaal werden 2.148 patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 67 (SD 11, bereik: 45 tot 89) jaar. 1.073 patiënten werden aan een streefwaarde van $< 1,8$ mmol/L toegewezen en 1.075 patiënten aan een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L. Op baseline was het gemiddelde niveau van LDL-C 3,5 mmol/L in beide groepen. De keuze voor type statine en dosering was aan de onderzoekers. Drie weken en elke zes maanden na randomisatie werd het LDL-C gemeten en afhankelijk van de uitslag werd de dosering van de statine aangepast of ezetimib toegevoegd. De follow-upduur was 5,3 jaar (mediaan). Over deze periode bereikte de interventiegroep (streefwaarde $< 1,8$) gemiddeld een LDL-C van 1,7 mmol/L vergeleken met 2,5 mmol/L in de controlegroep (streefwaarde 2,3 – 2,8).

NB: we gebruiken hier de resultaten van de publicatie over de Europese (Franse) studiedeelnemers. De resultaten in deze groep waren vergelijkbaar met die in de totale studiegroep, welke ook Zuid-Koreaanse deelnemers bevatte (Amarengo, 2020b)

Resultaten

1. Majeure cardiovasculaire events

De uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt, bestaande uit niet-fataal herseninfarct of beroerte van onbekende oorzaak, niet-fataal myocardinfarct, ziekenhuisopname voor onstabiele angina, gevolgd door urgente revascularisatie van de kransslagader, TIA die dringende

revascularisatie van de halsslagader vereist, of cardiovasculaire dood inclusief onverklaarde plotselinge dood. 103 (10%) deelnemers kregen een majeur cardiovasculair event bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/L vergeleken met 139 (13%) deelnemers bij een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L (absoluut risicoverschil 3%). Het relatieve risico op een majeur cardiovasculair event was 26% verlaagd bij een streefwaarde van < 1,8 vergeleken met 2,3 – 2,8 mmol/L (HR 0,74 95%BI: 0,57 tot 0,95, geadjusteerd en geanalyseerd met competing risk).

2. Myocardinfarct of urgente coronaire revascularisatie

In totaal kregen 18 (2%) een myocardinfarct of hadden een coronaire revascularisatie nodig bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/l. Bij een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L hadden 27 (3%) een myocardinfarct of een coronaire revascularisatie nodig. Het risico was daarmee potentieel 34% verlaagd bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/L vergeleken met 2,3 – 2,8 mmol/L (HR 0,66 95%BI 0,37 tot 1,20).

3. Bijwerkingen

Er werden geen gegevens over mogelijke bijwerkingen bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/L versus 2,3 – 2.8 mmol/L gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Onderstaande tabel combineert de uit de literatuursamenvatting gevonden relatieve risicoreductie op hart en vaatziekten met het basisrisico van de Scoretabellen, met daarbij de NNTs over een tijdsperiode van 10 jaar.

Patiëntgroepen, Scoretabel

Module 1.1, GRADE HOOG

Patiëntencategorie	Patiënten ≤ 70 jaar met eerder vastgestelde HVZ			
Interventie	LDL streefwaarde <1.8 mmol/L			
Basisrisico*	≥ 10%	10-15%	15-20%	≥20%
Relatief risico	0.74	0.74	0.74	0.74
Relatieve risicoreductie, %	26	26	26	26
Absolute risicoreductie/ 10 jaar, %	≥ 2.6	2.6-3.9	3.9-5.2	≥5.2
NNT/ 10 jaar	≤ 38	38-26	26-19	≤ 19

*Risico op hart en vaatziekte, over een tijdsperiode van 10 jaar (Scoretabel)

HVZ, hart en vaatziekte; NNT, number needed to treat

De bewijskracht start op een hoog niveau vanwege het therapeutische domein van de zoekvraag en dat het uitgevoerde onderzoek een klinische trial betreft.

Majeure cardiovasculaire events: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet verlaagd.

Myocardinfarct of urgente coronaire revascularisatie: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd gezien imprecisie.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet beoordeeld vanwege het ontbreken van gegevens.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>Een LDL-C-streefwaarde van <1,8 mmol/L vermindert bij patiënten met een ischemische beroerte het risico op majeure cardiovasculaire events vergeleken met een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L</p> <p><i>Bronnen: Amarenco, 2020</i></p>
-------------------	---

Laag GRADE	Een LDL-C-streefwaarde van <1,8 mmol/L bij patiënten met een ischemische beroerte lijkt het risico op een MI of urgente revascularisatie te verminderen vergeleken met een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L. <i>Bronnen: Amarenco, 2020</i>
-------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van gegevens over mogelijke bijwerkingen is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het risico op bijwerkingen bij verschillende streefwaarden van LDL-C bij patiënten met een ischemische beroerte. <i>Bronnen: -</i>
----------------	---

PICO2

Beschrijving studies – PICO2

Chan (2011) ondernam een meta-analyse naar het effect van intensieve lipidenverlaging door statines op hart- en vaatziekten bij patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. RCT's met ten minste een jaar follow-up kwamen in aanmerking als het intensief verlagen van lipiden werd onderzocht en de LDL-C-streefwaarde in de buurt van 2,1 mmol/L lag. De auteurs doorzochten de databases Medline en Embase tot april 2009.

Nußbaumer (2016) ondernam een systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van ezetimib toegevoegd aan statine op het voorkomen van hart- en vaatziekten bij patiënten met hyperlipidemie en atherosclerose en/of diabetes mellitus. Medline, EMBASE en de Cochrane Library werden tot juli 2015 doorzocht voor relevante artikelen. In totaal kwamen negen RCT's in aanmerking. Alle RCT's vergeleken ezetimib (10 milligram) in combinatie met een statine met alleen een statine.

Schmidt (2017) kwantificeerde de korte- en langetermijneffecten van PCSK9-antilichamen op lipidenmarkers en de incidentie van hart- en vaatziekten. De auteurs doorzochten tot mei 2016 CENTRAL, Medline, Embase en Web of Science. Lopende studies werden tijdens de selectie geïdentificeerd, waarvan drie in maart 2017 gepubliceerd waren. Deze studies zijn aan de review toegevoegd. Alleen RCT's met een follow-up tijd van ten minste 24 weken kwamen in aanmerking. In totaal werden 20 studies geïnccludeerd en beschreven. Van deze 20 studies bleken vijf studies alleen gepubliceerd te zijn als een congresabstract en zijn daarom buiten beschouwing gelaten.

Schwartz (2018; ODYSSEY OUTCOMES-trial) onderzocht het effect van een PCSK9-antilichaam op hart- en vaatziekten bij patiënten met acute coronair syndroom. In totaal werden 18.924 patiënten geïnccludeerd die 1 tot 12 maanden geleden een acuut coronair syndroom hebben gehad en voldeden aan baseline niveau van LDL-C (>1,8 mmol/L), non-HDL-C (>2,6 mmol/L) of apoB (> 80 mg/dl). Alle patiënten gebruikten statine in een hoge dosering. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar een PCSK9-antilichaam of een overeenkomende placebo. Het primaire eindpunt was een samenstelling van overlijden door coronaire hartziekte, niet-fataal myocardinfarct, fatale of niet-fatale ischemische beroerte of onstabiele angina waarvoor ziekenhuisopname vereist is. De mediane follow-upduur was 2,8 jaar.

Personen zonder hart- en vaatziekten ≤70 jaar

Er zijn geen trials gedaan bij personen zonder hart- en vaatziekten die een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie vergeleek met een minder intensieve behandeling, met als primaire uitkomst hart- en vaatziekten. UPDATE 2021: geen trials gevonden.

Patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar

In totaal evalueerden acht trials het effect van een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie met een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten en als primaire uitkomst hart- en vaatziekten hadden. Het ging om de volgende studies: A tot Z-trial, IDEAL-trial, PROVE-IT-trial, TNT-trial, IMPROVE-IT-trial, FOURIER-trial, ODYSSEY-OUTCOMES-trial en SPIRE-1/2-trial. In tabel 1 wordt een overzicht weergegeven van baseline en bereikte LDL-C-waarden.

Tabel 2.4 Overzicht van de LDL-verandering per trial

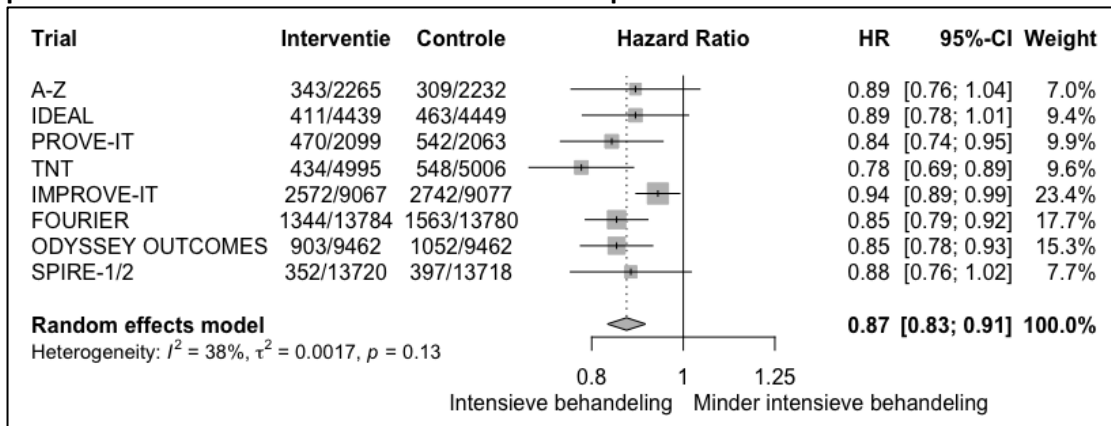
Trial	Interventie (I) /controle (C)	N patiënten	Initieel LDL-C (mmol/l)	Gemiddelde LDL-C tijdens behandeling (mmol/l)
A-Z	I: Simvastatine 40 mg, 1m/ 80 mg	2265	2,90 (mediaan)	1,71 (mediaan)
	C: placebo, 4m/ simvastatine 20 mg	2232	2,87 (mediaan)	2,10 (mediaan)
PROVE-IT	I: Atorvastatine 80 mg	2099	2,74 (mediaan)	1,60
	C: Pravastatine 40 mg	2063	2,74 (mediaan)	2,46
IDEAL	I: Atorvastatine 80 mg	4439	3,14	2,07
	C: Simvastatine 20 mg	4449	3,14	2,58
TNT	I: Atorvastatine 80 mg	4995	2,51	1,99
	C: Atorvastatine 10 mg	5006	2,53	2,61
IMPROVE-IT	I: Simvastatine 40 mg + ezetimib 10 mg	9067	2,4	1,4
	C: Simvastatine 40 mg + placebo	9077	2,4	1,8
FOURIER	I: Evolocumab (background therapy: statin)	13784	2,4 (mediaan)	0,8
	C: Placebo (background therapy: statin)	13780	2,4 (mediaan)	2,3
ODYSSEY-OUTCOMES	I: Alirocumab (background therapy: statin)	9462	2,38	1,7
	C: Placebo (background therapy: statin)	9462	2,38	2,7
SPIRE-1	I: Bococizumab (background therapy: statin)	8408	2,4	1,5
	C: Placebo (background therapy: statin)	8409	2,4	2,4
SPIRE-2	I: Bococizumab (background therapy: statin)	5312	3,5	2,3
	C: Placebo (background therapy: statin)	5309	3,4	3,7

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

De resultaten van het risico op hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling versus een minder intensieve behandeling staan in figuur 2.5 weergegeven. Gepoold is het risico op een event gedurende follow-up 13% lager bij een intensieve behandeling vergeleken met een minder intensieve behandeling (HR 0,87 95%BI: 0,83 tot 0,91).

Figuur 2.5 Meta-analyse van trials die intensieve behandeling vergeleken met minder intensief bij patiënten met hart- en vaatziekten en het risico op hart- en vaatziekten

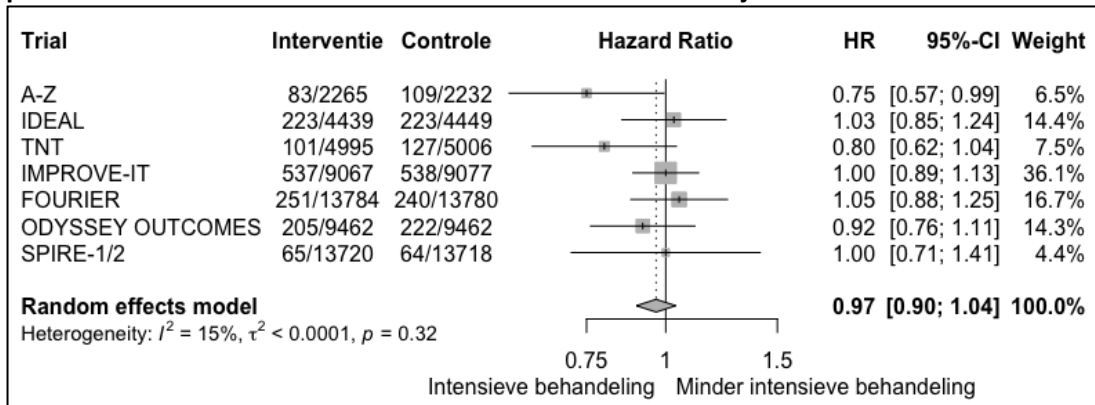


Interventie en controle, n/N

2. Mortaliteit hart- en vaatziekten

Op één trial na rapporteerden de trials gegevens over mortaliteit van hart- en vaatziekten die een meta-analyse mogelijk maakten. In figuur 2.6 is te zien dat het risico om te overlijden gedurende follow-up bij een intensieve behandeling gelijk is aan een minder intensieve behandeling (HR 0,97 95%BI: 0,90 tot 1,04).

Figuur 2.6 Meta-analyse van trials die intensieve behandeling vergeleken met minder intensief bij patiënten met hart- en vaatziekten en het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten



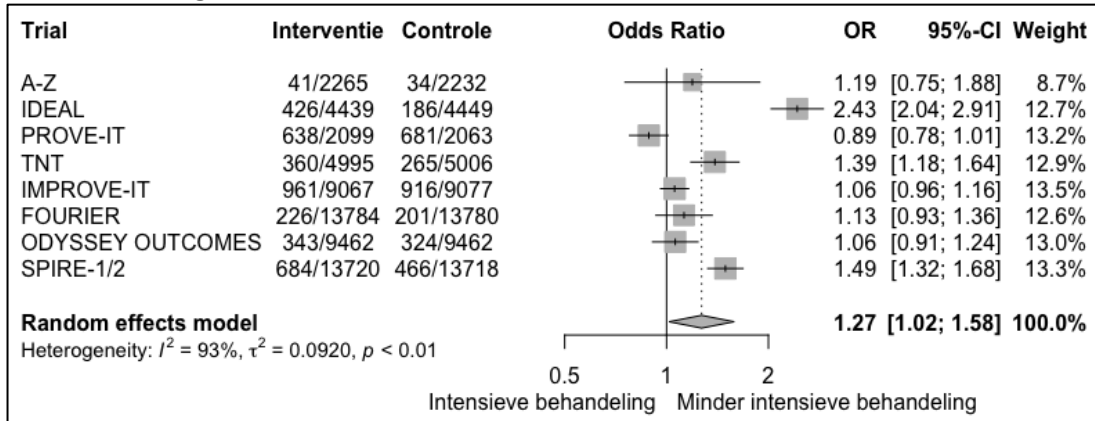
Interventie en controle, n/N

3. Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling

Alle acht trials hebben gegevens gerapporteerd over bijwerkingen die resulteerden in het stoppen met behandeling. Zowel de trialspecifieke resultaten als ook het gepoolde resultaat is in figuur 2.7 weergegeven. De odds ratio voor bijwerkingen resulterend in het stoppen van behandeling was 1,27 (95%BI: 1,02 tot 1,58), waarbij moet worden aangetekend dat het absolute verschil in stoppen met medicatie vanwege bijwerking tussen de intensieve en minder intensieve behandeling laag was. Tevens moet worden aangetekend dat voor deze analyse trials met intensieve statinebehandeling of toevoegen van ezetimib of PCSK9-antilichamen zijn gepoold. Bijwerkingen in de SPIRE1/2 trials hebben ertoe geleid dat bococizumab niet verder wordt ontwikkeld en niet

klinisch beschikbaar komt. De gepoolde schatting van bijwerkingen die resulteerden in stoppen van de behandeling zonder het resultaat uit de SPIRE-1/2-trial was OR 1,24 95%BI 0,96 tot 1,59.

Figuur 2.7 Meta-analyse van trials die intensieve behandeling vergeleken met minder intensief bij patiënten met hart- en vaatziekten en het risico op bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling



Interventie en controle, n/N

Bewijskracht van de literatuur

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met een niveau verlaagd vanwege indirectheid (vergelijking tussen intensieve en minder intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie in plaats van streefwaarden voor LDL-C).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met twee niveaus verlaagd gezien imprecisie en indirectheid (vergelijking tussen intensieve en minder intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie in plaats van streefwaarden voor LDL-C).

Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien heterogeniteit (I^2 hoger dan 90% en verschil in effectschattingen (drie trials suggereren geen verschil in het risico, een trial een verlaagd risico en vier een verhoogd risico op een bijwerking)) en indirectheid (vergelijking tussen intensieve en minder intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie in plaats van streefwaarden voor LDL-C).

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	Het risico op hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is waarschijnlijk lager dan bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (A-Z; IDEAL; PROVE-IT; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; ODYSSEY-OUTCOMES; SPIRE-1/2)</i>
-----------------------	---

Mortaliteit

Laag GRADE	Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is mogelijk gelijk aan het risico bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten gedurende de looptijd van de trials (mediane follow-up van 10 maanden tot 6 jaar).
-------------------	---

	<i>Bronnen (A-Z; IDEAL; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; ODYSSEY-OUTCOMES; SPIRE-1/2)</i>
--	--

Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling

Laag GRADE	<p>Het risico op een bijwerking gedurende de looptijd van de trials (mediane follow-up van 10 maanden tot 6 jaar) is mogelijk hoger bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie dan bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten.</p> <p><i>Bronnen (A-Z; IDEAL; PROVE-IT; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; ODYSSEY-OUTCOMES; SPIRE-1/2)</i></p>
-------------------	--

Patiënten met diabetes mellitus zonder hart- en vaatziekten

Verlaging van LDL-C bij patiënten met diabetes mellitus is effectief om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen (Kearney, 2008). Er zijn geen trials gedaan bij patiënten met diabetes mellitus zonder hart- en vaatziekten waarbij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is vergeleken met een minder intensieve behandeling, met hart- en vaatziekten als primaire uitkomst. UPDATE 2021: geen trials gevonden.

Patiënten met chronische nierschade

Verlaging van LDL-C bij patiënten met chronische nierschade zonder nierfunctievervangende therapie, is waarschijnlijk effectief om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen (Baigent, 2010). Er zijn geen trials gedaan bij patiënten met chronische nierschade waarbij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is vergeleken met een minder intensieve behandeling, met als primaire uitkomst hart- en vaatziekten. UPDATE 2021: geen trials gevonden.

Overwegingen

In epidemiologische cohortonderzoeken vertoont LDL-cholesterol een continue en stabiel-graduele relatie met het risico op cardiovasculaire ziekte, net als in meta-analyses van de data uit gerandomiseerd klinisch onderzoek naar cholesterolverlagende medicatie (Ference, 2017). In meta-analyses die een onderscheid maken naar het type medicatie wordt de relatie tussen bereikt LDL-cholesterol en het risico op hart- en vaatziekten niet beïnvloed door het type medicament (Silverman, 2016).

Meta-analyses naar het effect van statines tonen aan dat er een dosis-afhankelijke relatieve vermindering in het optreden van hart- en vaatziekten bestaat bij verlaging van LDL-C. Elke vermindering van LDL-C met 1,0 mmol/L is bijvoorbeeld geassocieerd met een corresponderende 20 tot 25% reductie in mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten (Mihaylova, 2012). De causale en graduele relatie wordt ondersteund door pathofysiologisch en genetisch onderzoek. Uitvoerig experimenteel onderzoek ondersteunt de oorzakelijke relatie tussen LDL-cholesterol en de pathogenese van atherosclerotisch vaatlijden (Boren, 2020). Mendeliaans-randomisatieonderzoek laat zien dat genetische variatie in (en dus levenslange blootstelling aan) LDL-cholesterol) zich rechtlijnig verhoudt tot de hoogte van risico op hart- en vaatziekten (Ference, 2017).

Zoals uit de systematische literatuuranalyse blijkt, ondersteunen diverse gerandomiseerde onderzoeken dat meer intensieve medicamenteuze cholesterolverlaging het risico op hart- en vaatziekten meer doet dalen dan minder intensieve behandeling. Zoals elke behandel-intensificatie gaat intensieve cholesterolverlagende therapie wel gepaard met meer bijwerkingen.

In navolging van vrijwel alle bestaande (inter)nationale richtlijnen en conform de vorige CVRM-richtlijnen wordt ook in deze richtlijn een LDL-cholesterol-streefwaarde gegeven. Ten eerste bieden streefwaarden in de praktijk houvast voor de patiënt en voor de behandelaren. Ten tweede bevat de literatuur ook aanwijzingen dat de afwezigheid van streefwaarden tot lagere adherentie en effectiviteit kan leiden (Wei, 2007). Maar ook, zeker bij lage uitgangswaarden, in overbehandeling kan resulteren (Soran, 2017). Behandeling titreren op basis van een streefwaarde is ook niet minder effectief dan iedereen een hoge dosis voorschrijven (Hong, 2023). Ondanks de relatie tussen de hoogte van het LDL-cholesterol en het risico op hart- en vaatziekten is de hoeveelheid onderzoeksgegevens die extreem lage LDL-waardes ondersteunen beperkt. Dit maakt het moeilijk om een hele lage ondergrens van de LDL-cholesterol streefwaarde aan te bevelen.

Cruciaal is de betekenis die aan streefwaarden moet worden gehecht. Deze waarden geven richting aan het te kiezen beleid, maar dicteren dit niet. Indien intensivering van medicamenteuze therapie om welke reden dan ook ongewenst is, dan kan in overleg met de patiënt met een hogere waarde genoeg genomen worden. Streefwaarden vormen evenmin een rechtvaardiging om elk nieuw en/of kostbaar medicijn daarvoor in te zetten. Elke medicijn dient apart op effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit geëvalueerd te worden alvorens kan worden bepaald of en, zo ja, bij welke patiënten dit medicijn kan worden ingezet om streefwaarden te bereiken.

In deze context is het relevant dat in de afrondingsfase van deze richtlijn de vergoedingscriteria voor PCSK9-antistoftherapie aanzienlijk verruimd zijn naar alle patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico die de streefwaarde met orale therapie niet halen. Naar het oordeel van de werkgroep betekent dit zeker niet dat alle mensen die voor vergoeding van deze medicatie in aanmerking komen automatisch een PCSK9-remmer aangeboden zouden moeten krijgen.

Vergeleken met statines zijn er met PCSK9-remmers minder gerandomiseerde trials gedaan en is er een minder uitgebreid en jarenlang bestendig repertoire aan ondersteunende epidemiologische studies beschikbaar over de (langere-termijn-) effecten en bijwerkingen. Dit rechtvaardigt enige terughoudendheid richting grootschalig gebruik van PCSK9-remmers. Daarbij is de stap naar parenterale therapie aanzienlijk en hangt deze vanzelfsprekend af van de motivatie van de patiënt. Ook is het relevant hoe ver men met orale therapie nog van de streefwaarde verwijderd is en hoeveel winst er met PCSK9-therapie te behalen zou zijn. Gemiddeld lijkt toevoeging van PCSK9-remmers op maximaal (getolereerde) statinebehandeling het risico op ziekte of sterfte door cardiovasculaire oorzaken met 15% te reduceren (Furtado, 2020).

Kortom, het valt niet exact aan te geven bij wie PCSK9-remmers moeten worden aangeboden als toevoeging aan maximale orale cholesterolverlagende therapie. Het is een kwestie van een zorgvuldige afweging van de motivatie, mate van verwijdering van de streefwaarde, de te boeken winst en de nog beperkte informatie over lange termijn effecten en bijwerkingen van deze therapie. Ten tijde van de afronding van deze richtlijn mogen PCSK9-remmers alleen in de tweede lijn worden voorgeschreven, waar ook de meeste patiënten met een extra verhoogd risico worden gezien. Patiënten in de eerste lijn kunnen, afhankelijk van bovenstaande overwegingen, voor PCSK9-remming in aanmerking komen, maar moeten daarvoor nu dus nog worden verwezen. Mocht in de toekomst de voorschrijfrestrictie worden opgeheven, dan zal deze keuze vaker in de eerste lijn moeten worden afgewogen.

Voor een exacte positiebepaling van bempedoinezuur, een nieuwe orale cholesterolverlagende therapie, is het naar oordeel van de werkgroep nog te vroeg. Daarvoor is de beschikbare evidence, 1 grote RCT, nog te gering

De gerandomiseerde klinische trials naar de effecten van cholesterolverlaging op het risico op hart- en vaatziekten waren doorgaans niet gericht op het bepalen van een optimale streefwaarde van de LDL-C-concentratie; in 2019 waren er geen gerandomiseerde trials waarbij twee expliciete streefwaarden werden vergeleken. De respectievelijke streefwaarden van 2,6 en 1,8 mmol/L in de

CVRM-richtlijn van 2019 waren daarom vooral pragmatisch gekozen. Voor patiënten met hart- en vaatziekten bestaat recentelijk aanvullend bewijs, verkregen uit de eerste gerandomiseerde klinische trial (RCT) waarbij twee streefwaarden werden vergeleken, namelijk een LDL-C < 1,8 mmol/L versus een LDL-C tussen 2,3 en 2,8 mmol/L. Hieruit blijkt dat een LDL-C-streefwaarde van < 1,8 mmol/L gepaard gaat met een lager relatief risico op hart- en vaatziekten (Amarenco, 2020). Derhalve handhaaft de werkgroep de streefwaarde van < 1,8 voor patiënten tot 70 jaar met doorgemaakte hart- en vaatziekten.

Met deze streefwaarde wijkt de werkgroep af van de European Society of Cardiology richtlijn waarin in een aantal situaties voorgesteld wordt om te streven naar een LDL-C lager dan 1,4 mmol/L. Bij de update van deze module (2023) is uitgebreid gediscussieerd of in Nederland ook voor deze waarde gekozen moet worden. De keuze voor de streefwaarde van < 1,4 mmol/L in de Europese richtlijn blijkt een arbitraire keuze vanuit de argumentatie dat een lager LDL-C altijd beter is. Deze arbitraire streefwaarde had volgens de Europese richtlijn de voorkeur boven het door voorschrijvers en patiënten zelf laten bepalen hoeveel lager dan de (bewezen effectieve) streefwaarde < 1,8 mmol/L het LDL-C moet worden. Omdat het directe bewijs voor een streefwaarde van < 1,4 mmol/L ontbreekt en er evenmin aanwijzingen zijn dat de relatie tussen LDL-C en cardiovasculair risico een 'knik' vertoont rondom deze waarde van 1,4 mmol/L, heeft het richtlijncluster CVRM besloten geen aanbeveling voor < 1,4 mmol/L op te nemen. Het staat de zorgverlener vrij om, in overleg met de patiënt, te bepalen *hoeveel lager dan 1,8 mmol/L* de LDL-C-waarde idealiter zou moeten worden..

De streefwaarden < 2,6 mmol/L en < 1,8 mmol/L zijn derhalve onderdeel van een spectrum waarbinnen de individuele streefwaarde wordt bepaald op basis van het risico op hart- en vaatziekten en in overleg met de patiënt. Tijdens dit gesprek met de patiënt kan de risicotabel zoals die besproken wordt in de module 'Schatten van het risico op hart en vaatziekten' gebruikt worden.

In de Europese richtlijn wordt ook het advies gegeven om te streven naar < 1,4 mmol/L bij patiënten met diabetes met ernstige eindorgaanschade (zonder hart- en vaatziekten). Het richtlijncluster CVRM heeft besloten ook voor deze categorie de huidige streefwaarde van < 2,6 mmol/L aan te houden. Het belangrijkste argument om het Europese advies niet over te nemen is het ontbreken van direct bewijs. Ook hier kan, in overleg met de patiënt, besloten worden *hoeveel lager dan 2,6 mmol/L* gewenst is.

Patiënten met reumatoïde artritis hebben een vergelijkbaar risico op hart- en vaatziekten als patiënten met diabetes en behoren tot een van de risicogroepen bij wie een lagere LDL-c concentratie dan 2,6 mmol/L kan worden nagestreefd. Voor meer informatie over behandeling van hart- en vaatziekten bij reumatoïde artritis (RA) wordt naar de RA modules verwezen.

Voor patiënten boven de 70 jaar zijn de aanbevelingen omtrent lipidenverlagende behandeling beschreven in de module Lipidenverlagende behandeling en LDLc-streefwaarde bij (kwetsbare) ouderen >70 jaar.

Uitsluiting van secundaire oorzaken van dyslipidemie

De aanwezigheid van dyslipidemieën die secundair zijn aan andere aandoeningen moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling, want behandeling van de onderliggende aandoeningen leidt tot verbetering van de dyslipidemie zonder dat er lipidenverlagende medicatie nodig is. Dit geldt vooral voor hypothyroïdie en nefrotisch syndroom. Secundaire dyslipidemieën kunnen ook worden veroorzaakt door roken, overmatig alcoholgebruik, diabetes mellitus, syndroom van Cushing, leveraandoeningen en geneesmiddelen (bijvoorbeeld corticosteroiden).

Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Aanbevelingen

LDL-C-streefwaarden voor patiënten ≤ 70 jaar die met lipidenverlagende medicatie worden behandeld

1. Streef naar een LDL-C < 1,8 mmol/L[#] bij patiënten ≤ 70 jaar met doorgemaakte hart- en vaatziekten.
2. Streef naar een LDL-C < 2,6 mmol/L[#] bij overige patiënten ≤ 70 jaar met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

De streefwaarden voor mensen > 70 jaar staan beschreven in de module Lipidenverlagende behandeling en LDLc-streefwaarde bij (kwetsbare) ouderen >70 jaar

[#] Streefwaarden dienen met enige nuance gebruikt te worden; een waarde net boven de streefwaarde kan soms geaccepteerd worden. Het is aan de zorgverlener in overleg met de patiënt te bepalen hoe v^{er} onder de grenzen van 2,6 en 1,8 mmol/L de individuele streefwaarde wordt vastgesteld, afhankelijk van het individuele risico, het verwachte behandelvoordeel en de wens van de patiënt.

* De genoemde leeftijdsgrens is geen absolute grens. Kwetsbaarheid of vitaliteit is niet altijd gebonden aan de leeftijd van de patiënt.

Literatuur

- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, Mahagne MH, Nighoghossian N, Gabriel Steg P, Vicaute É, Bruckert E; Treat Stroke to Target Investigators. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1231-1239. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028718. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32078484.
- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallée PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vicaute É, Yelles N, Bruckert E; Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31738483.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020 Jun 21;41(24):2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962. PMID: 32052833; PMCID: PMC7308544.
- Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, et al. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(3):188-95. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01450.x. Epub 2010 Oct 27. PubMed PMID: 20979581.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–1361.
- Demacker PN, Toenhake-Dijkstra H, de Rijke YB, Stalenhoef AF, Stuyt PM, Willems HL. On the presumed inaccuracy of the Friedewald formula in hypertriglyceridemic plasma: a role for imprecise analysis? *Clin Chem*. 1996 Sep;42(9):1491-4. PubMed PMID: 8787712.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290; PMCID: PMC5837225.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499–502.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0. Epub 2017 Aug 28. PubMed PMID: 28859947.

- Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY, Lee JB, Yang TH, Yoon J, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK; LODESTAR Investigators. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Apr 4;329(13):1078-1087. doi: 10.1001/jama.2023.2487. PMID: 36877807; PMCID: PMC9989958
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X. PubMed PMID: 18191683.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-2853.
- Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(26):445-53. doi: 10.3238/arztebl.2016.0445. PubMed PMID: 27412989; PubMed Central PMCID: PMC4946327.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-1735.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-1818.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. Review. PubMed PMID: 28453187.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985. PMID: 27673306.
- Soran H, Adam S, Durrington PN. Are recent statin recommendations to employ fixed doses and abandon targets effective for treatment of hypercholesterolaemia? Investigation based on number needed to treat. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan;24(1):76-83. doi: 10.1177/2047487316667785. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27609614.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-580.
- Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Apr;16(4):385-92. doi: 10.1002/pds.1297. PMID: 16998946.

Bijlagen bij module 1.1

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Schmidt, 2017</p> <p>(individual study characteristics deduced from Schmidt, 2017)</p> <p>PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to May 2016</i></p> <p>D: FOURIER S: SPIRE 1/2</p> <p><u>Study design:</u> All were RCTs</p> <p><u>Setting:</u> For all: outpatient care</p> <p><u>Source of funding:</u> All RCTs were funded by pharmaceutical companies.</p>	<p>Inclusion criteria SR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Parallel-group and factorial RCTs with follow-up of at least 24 weeks Included adults 18 years of age or older, with or without a prior history of CVD Randomised to a PCSK9 inhibitor or to placebo, statin, ezetimib or combination of these. <p>Exclusion criteria SR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cluster RCTs, crossover trials and non-randomised studies <p><i>20 studies included, of which five studies were only published as conference abstracts. These studies were excluded. A further 13 were excluded as the primary endpoint was not cardiovascular disease.</i></p>	<p>D: Evolocumab S: Bococizumab</p> <p>Background therapy: D: Statin therapy S: Statins and/or ezetimib</p>	<p>D: Placeb S: Placebo</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>D: 157 weeks S: 143 weeks</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) D: Unclear S: Unclear</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as LDL</p> <p>Results on LDL levels were deduced from the individual trial publications</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Defined as CVD</p> <p>Results on CVD were deduced from the individual trial publications</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as mortality due to CVD</p> <p>Results on mortality due to CVD were deduced from the individual trial publications</p> <p><u>Outcome measure-4</u> Defined as adverse events</p> <p>Results on adverse events were deduced</p>	<p>S: Many participants were lost to follow-up due to antidrug antibody response</p>

		<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> D: 27564 patients, 63 (SD 9) yrs S: 27438 patients, 63 (SD 9) yrs</p> <p><u>Sex:</u> D: 75% Male S: 70% Male</p> <p><u>History of CVD:</u> D: 27564 (100%) S: 23198 (85%)</p> <p><u>Participants with FH:</u> D: NA S: 1072 (4%)</p>					from the individual trial publications		
Nusbaumer, 2016 (individual study characteristics deduced from Nusbaumer, 2016)	See the full article for all relevant information https://www.ncbi.nlm.nih.gov.eur.idm.oclc.org/pubmed/27412989								
PS., study character									

istics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)							
Chan, 2011 (individual study characteristics deduced from Chan, 2011) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to April 2009</i> A: De Lemos, 2004 B: Cannon, 2004 C: Pedersen, 2005 E: LaRosa, 2005 <u>Study design:</u> RCT (parallel) <u>Setting and Country:</u> Not reported <u>Source of funding:</u> Not reported for included studies; unclear what kind of	Inclusion criteria SR: <ul style="list-style-type: none"> At least one of the aims was to lower lipid levels Lipid lowering was intensive and that the target LDL-C was in the vicinity of <2.1 mmol/l Minimum follow-up period of 12 months post-intervention Study population considered to be at high risk of vascular events Data of the individual components of composite secondary end-points were available <i>7 studies included of which 3 were excluded</i>	A: Simvastatin 40 mg, 1m/80 mg B: Atorvastatin 80 mg C: Atorvastatin 80 mg E: Atorvastatin 80 mg	A: placebo, 4 m/simvastatin 20 mg B: Pravastatin 40 mg C: Simvastatin 20 mg E: Atorvastatin 10 mg	<u>End-point of follow-up:</u> A: 0.5 to 2 years, median 2.0 years B: 1.5 to 3 years, mean 2 years C: 4.0 to 5.9 years, median 4.8 years E: Median 4.9 years <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported	<u>Outcome measure-1</u> Defined as LDL-concentration, percent change from baseline (%) (mean LDL level during treatment (mmol/l)) A: I: -41.03 (1.71) C: -27.18 (2.10) B: I: -41.61 (1.60) C: -10.22 (2.46) C: I: -34.08 (2.07) C: -17.83 (2.58) E: I: -20.72 (1.99) C: 3.16 (2.61) <u>Outcome measure-2</u> Defined as major coronary events*, odds ratio (95%CI) A: 0.88 (0.75 to 1.03) B: 0.86 (0.74 to 0.99)	* Definition of major cardiovascular events was not only an event of CVD, but also deaths. Authors' conclusions: In those at high risk of cardiovascular events, intensive lipid lowering with statins to LDL-C level <2.1 mmol/l significantly reduces risk of stroke, major coronary events and CVD or CHD deaths compared to LDL-C level ≥2.1 mmol/l. Remarks: <ul style="list-style-type: none"> All included trials included patients with CVD.

	funding the review received.	<p><i>as the primary endpoint was not cardiovascular disease</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 4497 patients, 61 yrs B: 4162, 58 yrs C: 8888, 62 yrs E: 10001, 61 yrs</p> <p><u>Sex:</u> Not reported</p> <p>Criteria: A: Post acute coronary syndrome B: Post acute coronary syndrome C: Previous MI E: Clinically evident CHD, LDL<3.4</p>				<p>C: 0.77 (0.70 to 0.85) E: 0.79 (0.68 to 0.91)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as cardiovascular/coronary heart disease deaths, odds ratio (9%CI)</p> <p>A: 0.74 (0.55 to 0.99) B: 0.78 (0.45 to 1.35) C: 0.98 (0.80 to 1.22) E: 0.79 (0.61 to 1.03)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> Defined as treatment discontinuation due to side effects, odds ratios (95%CI)</p> <p>A: 1.19 (0.75 to 1.88) B: 0.89 (0.78 to 1.01) C: 2.43 (2.04 to 2.91) E: 1.39 (1.18 to 1.64)</p>	
--	------------------------------	--	--	--	--	--	--

Risk of Bias tabel

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Schmidt, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Nußbaumer, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes
Chan, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question: Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
<i>PICO 1 Cholesterol target</i>							
Amarenco, 2020 (TST trial)	Type of study: RCT Setting and country: France Funding and conflicts of interest: Industry (unrestricted grants)	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> 18 years or older Had an ischemic stroke <3 months previously Modified Rankin scale of 0 to 3 after stroke <u>N total at baseline:</u> Intervention: 1081 (analysed 1073) Control: 1077 (analysed 1075) <u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 67 (11) C: 67 (11) Sex: I: 68% M C: 69% M LDL-c at baseline (mean): I: 3.5 mmol/L C: 3.5 mmol/L Groups comparable at baseline? Yes	LDL cholesterol target of 1.8 mmol/L by use of any type and any dose of statin. 3 weeks after randomization, statin dose was adjusted or other lipid-lowering agents including ezetimibe were added to achieve the assigned LDL cholesterol target.	LDL cholesterol target of 2.4 mmol/L by use of any type and any dose of statin. 3 weeks after randomization, statin dose was adjusted or other lipid-lowering agents including ezetimibe were added to achieve the assigned LDL cholesterol target.	<u>Length of follow-up:</u> Median 5.3 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 295 (27%) Reasons (lost to follow-up (62); no signed consent (8); withdrawn consent (121); serious adverse event (2); investigator's decisions (102)) Control: N = 271 (25%) Reasons (lost to follow-up (49); no signed consent (2); withdrawn consent (108); serious adverse event (3); investigator's decisions (109)) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N = 8 (0.7%) Reasons (no signed consent) Control: N = 2 (0.2%) Reasons (no signed consent)	<u>Outcome measure-1</u> Defined as major cardiovascular events* (primary outcome) I: 103 (10%) C: 139 (13%) HR: 0.74 (0.57-0.95), adjusted for entry event (stroke or TIA), time since entry event, sex and age at baseline; HR based on Cox model with competing risk (Finn and Gray model) <u>Outcome measure-2</u> Defined is myocardial infarction or urgent coronary revascularisation I: 18 (2%) C: 27 (3%) HR: 0.66 (0.37-1.20) <u>Outcome measure-3</u> <u>Adverse event defined as intracranial hemorrhage</u> I: 13 (1.2%) C: 11 (1.0%) HR: 1.17 (0.53-2.62)	*The primary end point was a composite of adjudicated nonfatal cerebral infarction or stroke of undetermined source, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for unstable angina followed by urgent coronary artery revascularization, TIA requiring urgent carotid revascularization, or cardiovascular death including unexplained sudden death.

<i>PICO 2 Intensive cholesterol treatment</i>							
<p>Schwartz, 2018 (ODYSSEY OUTCOMES trial)</p>	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Multicentre, worldwide</p> <p>Funding and conflicts of interest: Industry</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 years of age or older • hospitalized with an acute coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina) 1 to 12 months before randomization • LDL cholesterol level of at least 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter), a non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level of at least 100 mg per deciliter, or an apolipoprotein B level of at least 80 mg per deciliter. <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 9462 Control: 9462</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 58 (9) C: 58 (9)</p> <p>Sex: I: 75% M C: 75% M</p> <p>LDL-c at baseline (mean): I: 2.4 mmol/L C: 2.4 mmol/L</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>Alirocumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subcutaneous injection every two weeks • Background therapy: statins 	<p>Matching placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Background therapy: statins 	<p><u>Length of follow-up:</u> Median 2.8 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 37 (0%) Reasons (patient did not want to continue (n=23); lost to follow-up (n=9); other reasons (n=5))</p> <p>Control: N = 49 (1%) Reasons (patient did not want to continue (n=25); lost to follow-up (n=14); other reasons (n=10))</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Every patient included in efficacy analysis</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as major cardiovascular events* (primary outcome)</p> <p>I: 903 (10%) C: 1052 (11%) HR 0.85 (0.78 to 0.93)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Defined as death from cardiovascular causes</p> <p>I: 240 (3%) C: 271 (3%) HR 0.88 (0.74 to 1.05)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as serious adverse event</p> <p>I: 2202 (23%) C: 2350 (25%) HR not presented</p>	<p>* composite of death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization</p>

Research question: Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Amarengo, 2020 (TST trial)	Definitely yes Reason: From study protocol: "Randomization list has been created by the biostatistician of the clinical research unit of the Bichat Stroke Center, using	Definitely yes Reason: Computerized system with login was used.	Probably no Reason: Outcome assessors were blinded. However, due to the nature of the intervention, health providers were not blinded. It was unclear if participants were blinded.	Definitely no Reason: 25% and 27% in the intervention and control group, respectively, were lost to follow-up. Reasons were similar between groups. Participants were censored at last available follow-up.	Definitely yes Reason: Protocol was published and the trial was registered as well. Outcomes were reported as described in protocol.	Definitely yes Reason: Industry provided an unrestricted grant and were not involved in the trial, data collection or analysis.	LOW (major cardiovascular events and myocardial infarction or urgent coronary revascularisation) Reason: Due to the nature of the intervention and control, not being

	SAS software version 9.1.”						blinded most likely did not result in bias. Because participants lost to follow-up were censored (non-informative censoring), and reasons for lost to follow-up were similar, this most likely did not result in bias.
Schwartz, 2018 (ODYSSEY OUTCOMES trial)	Probably yes Reason: Although not specifically stated, a call was used to assign treatment. Randomization was done stratified by country.	No information Reason: No information is provided on allocation concealment.	Probably yes Reason: Patients, healthcare providers, and outcome assessors were blinded.	Definitely yes Reason: Number of participants lost tot follow-up was less than 1%.	Definitely yes Reason: Trial was registered and study protocol was published with list of outcomes reported.	Definitely no Reason: Sponsor (industry) was involved in data collection, etc. Employees were authors.	Some concerns

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: Welke streefwaarden van LDL-C dienen te worden gehanteerd bij de behandeling met lipidenverlagende medicatie bij personen met een (zeer) hoog risico op hart- en vaatziekten?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 26-06-2017, 16-12-2021
Periode: 2005-juni 2017, 2017-	Talen: E N , nvt. 16-12-2021
Toelichting:	
16-12-2021	
Er is een update uitgevoerd van de strategie van 2017. Daarbij is ervoor gekozen om de totale strategie specifiekere op te zetten. Er is geen beperking toegepast op taal en tijd en er is gezocht vanaf 1-1-2017.	

Embase

16-12-2021

No.	Query	Results
#16	#14 NOT #13	686
#15	#9 AND #14	1
#14	#11 AND #12	900
#13	#10 AND #12	362
#12	#4 AND [1-1-2017]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3465
#11	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1852245
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search	733409

No.	Query	Results
	strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#9	a AND comparison AND of AND two AND ldl AND cholesterol AND targets AND after AND ischemic AND stroke AND p. AND amarenco, AND j.s. AND kim, AND labreuche, AND h. AND charles, AND j. AND abtan, AND y. AND b éjot, AND l. AND cabrejo	1
#8	#4 AND #7	3
#7	#5 OR #6	3
#6	efficacy AND safety AND more AND intensive AND lowering AND ldl AND c holesterol AND a AND 'meta analysis' AND of AND data AND from AND 170 AND 000 AND participants AND 2010 AND baigent	2
#5	between AND achieved AND 'low density' AND lipoprotein AND levels AND major AND adverse AND cardiac AND events AND in AND patients AND with AND stable AND ischemic AND heart AND disease AND taking AND statin AND treatment	1
#4	#1 AND #2 AND #3	17720
#3	'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti,ab OR statin*':ti,ab OR atorvastatin*':ti,ab OR lovastatin*':ti,ab OR meglutol*':ti,ab OR pravastatin*':ti,ab OR rosuvastatin*':ti,ab OR simvastatin*':ti,ab OR 'lipid modifying':ti OR 'lipid level*':ti,ab OR 'reference value'/exp OR 'reference value*':ti,ab,kw OR target*':ti,ab,kw	2613098
#2	'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab	3228633
#1	'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR (((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab)	101123

26-6-2021

Embase (Elsevier)	'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR ((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab)
-------------------	--

	<p>AND (preventi*:ti,ab OR control:ti,ab OR therapy:ti,ab OR 'drug therapy':lnk OR prevention:lnk OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti,ab OR statin*:ti,ab OR atorvastatin*:ti,ab OR lovastatin*:ti,ab OR meglutol*:ti,ab OR pravastatin*:ti,ab OR rosuvastatin*:ti,ab OR simvastatin*:ti,ab OR target*:ti,ab OR risk:ti OR mortality:ti,ab OR incidence:ti OR relation*:ti OR association:ti OR 'lipid modifying':ti OR 'lipid level*':ti,ab OR reduction:ti,ab OR lowering:ti,ab OR 'reference value'/exp)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2005-2017]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (622) – 190 uniek</p> <p>Specifiekere search voor RCTs:</p> <p>((('low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR (((Idl OR 'low-density lipoprotein*' NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab))</p> <p>AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab)</p> <p>AND ('hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti OR statin*:ti OR atorvastatin*:ti OR lovastatin*:ti OR meglutol*:ti OR pravastatin*:ti OR rosuvastatin*:ti OR simvastatin*:ti OR target*:ti) OR 'lipid lowering therapy':ti,ab OR 'intensive lipid lowering':ti,ab)</p> <p>AND ((random*:ti OR 'randomized controlled trial'/exp) NOT 'conference abstract':it)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2017]/py (539) – 197 uniek</p>
--	--

Ovid/Medline

16-12-2021

#	Searches	Results
9	5 and 7	769
8	5 and 6	242
7	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1337375
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*)	536192

	adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
5	limit 4 to dt="20170101-20211231"	2983
4	1 and 2 and 3	10338
3	exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ or (hmg coa reductase inhibitor* or statin* or Atorvastatin* or Lovastatin* or Meglutol* or Pravastatin* or Rosuvastatin* or Simvastatin*).ti,ab,kf. or Reference Values/ or target*.ti,ab,kf. or reference value*.ti,ab,kf.	1985090
2	exp *Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD).ti,ab,kf.	2339571
1	*Cholesterol, LDL/ or ((LDL or low-density lipoprotein) adj3 (C or cholesterol)).ti,ab,kf.	67352

26-6-2017

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp *Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD).ti,ab,kf. (1961435)	828 SRs (vanaf 2005, sensiteve search) 684 RCTs, vanaf 2009, specifieke search
2005-juni 2017	6 *Cholesterol, LDL/ or ((LDL or low-density lipoprotein) adj3 (C or cholesterol)).ti,ab,kf. (53396)	
	7 (preventi* or statin* or control or therapy).ti,ab,kf. (4244147)	
	8 (dt or tu or pc).fs. (3562424)	
Engels, Nederlands	9 exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ (35783)	
	10 (hmg coa reductase inhibitor* or statin* or Atorvastatin* or Lovastatin* or Meglutol* or Pravastatin* or Rosuvastatin* or Simvastatin*).ti,ab,kf. (49677)	
	11 Reference Values/ or target*.ti,ab,kf. or risk.ti. or mortality.ti,ab. or incidence.ti. or relation*.ti. or association.ti. or lipid-modifying.ti. or lipid level*.ti,ab. or reduction.ti,ab. or lowering.ti,ab. (3613106)	
	12 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (8796660)	
	13 1 and 6 and 12 (20559)	
	14 limit 13 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (12440)	
	15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab.	

	<p>or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (331922)</p> <p>16 14 and 15 (702)</p> <p>26 remove duplicates from 16 (643) – 638 uniek</p> <p>Specifiekere search voor RCTs:</p> <p>1 exp *Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD).ti,ab,kf. (2068780)</p> <p>6 *Cholesterol, LDL/ or ((LDL or low-density lipoprotein) adj3 (C or cholesterol)).ti,ab,kf. (56376)</p> <p>7 exp *Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ (26564)</p> <p>8 (hmg coa reductase inhibitor* or statin* or Atorvastatin* or Lovastatin* or Meglutol* or Pravastatin* or Rosuvastatin* or Simvastatin*).ti,kf. (28632)</p> <p>9 ("lipid lowering therapy" or "intensive lipid lowering").ti,ab,kf. (2823)</p> <p>10 7 or 8 or 9 (35798)</p> <p>11 1 and 6 and 10 (4402)</p> <p>15 limit 11 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (2216)</p> <p>16 randomized controlled trial.pt. or random*.ti. (567019)</p> <p>17 15 and 16 (608) – 487 uniek</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Tabel update 2021

Referentie	Reden
Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. European heart journal. 2021;42(47):4821-9.	FOURIER-trial. Data reeds geïncorporeerd.
Jin S, Nie X, Li Y, Yuan J, Cui Y, Zhao L. Effect of More Intensive LDL-C-Lowering Therapy on Long-term Cardiovascular Outcomes in Early-Phase Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical therapeutics. 2021;43(7):e217-e29.	SR, geen van de geïncorporeerde trials komt in aanmerking.
Elgendy IY, Elshazly MB. LDL-C-lowering therapies reduce major vascular events in patients aged >=75 y. Annals of internal medicine. 2021;174(4):JC38.	Commentaar op een trial
Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, Badariene J, Pineda A, Lira o, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. JAMA cardiology. 2021;6(2):139-47.	FOURIER-trial: analyse bij patiënten met het metabool syndroom

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B-C, et al. Impact of Lower Versus Higher LDL Cholesterol Targets on Cardiovascular Events After Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. <i>Diabetes</i> . 2021;70(8):1807-15.	TST-trial: Analyse naar subgroup diabetes. Echter, alle deelnemers hebben een stroke gehad.
Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, De Ferrari GM, Lewis BS, Huber K, et al. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA cardiology</i> . 2020;5(7):787-93.	FOURIER-trial: analyse naar de uitkomst MI subtype
Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> . 2020;8(1):36-49.	SR naar de daling in LDL
Robinson JG, Jayanna MB, Bairey Merz CN, Stone NJ. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction: Greatest benefits when LDL-C >100 mg/dl. <i>PLoS one</i> . 2020;15(10):e0240166.	Meta-analyse: daling in LDL
Ödesjö H, Björck S, Franzén S, Hjerpe P, Manhem K, Rosengren A, et al. Adherence to lipid-lowering guidelines for secondary prevention and potential reduction in CVD events in Swedish primary care: A cross-sectional study. <i>BMJ Open</i> . 2020;10(10).	Onderzoek naar adherentie en geen follow-up
Gencer B, Mach F, Murphy SA, De Ferrari GM, Huber K, Lewis BS, et al. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. <i>JAMA cardiology</i> . 2020;5(8):952-7.	FOURIER-trial: subgroepanalyse bij patiënten met MI
Alkhalil M. Effects of intensive lipid-lowering therapy on mortality after coronary bypass surgery: A meta-analysis of 7 randomised trials. <i>Atherosclerosis</i> . 2020;293:75-8.	SR bij patiënten die een CABG ondergingen
Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Lee LV, et al. Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alirocumab versus control. <i>Atherosclerosis</i> . 2019;288:85-93.	Meta-analyse van ODYSSEY-trials en subgroepen comorbiditeiten (niet alleen vergelijking intensief versus minder-intensief of uitkomsten gerelateerd aan LDL-daling)
Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bregeault M-F, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. <i>Circulation</i> . 2019;140(2):103-12.	Duplicaat van publication ODYSSEY-OUTCOMES-trial

Rosenson RS, Hegele RA, Koenig W. Cholesterol-Lowering Agents. Circulation research. 2019;124(3):364-85.	Narratieve review
Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(8):618-28.	Subgroepanalyse: diabetes (alle patiënten hadden HVZ)
Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, Ceska R, Ezhov MV, Connolly DL, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. JAMA cardiology. 2019;4(7):613-9.	Analyse FOURIER-trial van totaal aantal events
Lee J, Holbrook A. Pooled RCTs: Lowering LDL-C levels using statins reduces major vascular events in all age groups. Annals of internal medicine. 2019;170(12):JC65.	Commentaar op een meta-analyse
Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation. 2019;140(25):2054-62.	Analyse ODYSSEY OUTCOMES-trial naar effect op verschillende vormen van beroerte.
Dicembrini I, Giannini S, Ragghianti B, Mannucci E, Monami M. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Endocrinological Investigation. 2019;42(9):1029-39.	SR: gezocht tot dec 2017 (recentere reviews beschikbaar)
Soran H, Adam S, Durrington PN. Optimising treatment of hyperlipidaemia: Quantitative evaluation of UK, USA and European guidelines taking account of both LDL cholesterol levels and cardiovascular disease risk. Atherosclerosis. 2018;278:135-42.	Onderzoek naar behandeling conform richtlijnen en het effect op LDL
Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis. JAMA Cardiology. 2018;3(9):823-8.	Onderzoek naar baseline LDL 1.8 en effect van verlaging
Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1566-79.	Meta-analyse: daling in LDL
Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: A meta-analysis	SR: Trials hebben we reeds geïncudeerd in de module

of randomized trials. European Heart Journal. 2018;39(14):1172-80.	
Kaasenbrood L, Ray KK, Boekholdt SM, Smulders YM, LaRosa JC, Kastelein JJP, et al. Estimated individual lifetime benefit from PCSK9 inhibition in statin-treated patients with coronary artery disease. Heart (British Cardiac Society). 2018;104(20):1699-705.	Onderzoek naar het geschatte effect van PCSK9
Hong N, Lee YH, Tsujita K, Gonzalez JA, Kramer CM, Kovarnik T, et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: A meta-analysis. Endocrinology and Metabolism. 2018;33(2):219-27.	SR: Effect bij diabetes. Geen van de geïncludeerde trials voldoet aan de huidige selectiecriteria (geen vergelijking tussen intensief vs minder intensief, patiënten met HVZ en diabetes of geen primaire uitkomstmaat HVZ).
Soran H, Kwok S, Adam S, Ho JH, Durrington PN. Evidence for more intensive cholesterol lowering. Current Opinion in Lipidology. 2017;28(4):291-9.	Recentere reviews beschikbaar
He X, Liu T, Pan Y, Li X. Efficacy of LDL-C lowering therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2017;17(5):550-6.	Effect van therapie bij NSTEMI-ACS
Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J-G, Murphy SA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA cardiology. 2017;2(5):547-55.	Effect van lage LDL-C-waarden na behandeling
Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglul SL, Lewis BS, et al. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. JAMA cardiology. 2017;2(12):1385-91.	Onderzoek of een lager LDL-niveau zinvol is.
Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017;38(32):2459-72.	Causaliteit van LDL op ACS
Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. Journal of Medical Economics. 2017;20(7):723-31.	Kosteneffectiviteit van ezetimibe en statine in Amerika
Anonymous. Ezetimibe + statin: insufficient benefit. Prescrire international. 2016;25(175):245-6.	Commentaar op een trial

<p>Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. <i>The Lancet</i>. 2015;385(9976):1397-405.</p>	<p>Onderzoek naar man-vrouwverschil</p>
<p>Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2015;372(25):2387-97.</p>	<p>Reeds geïncludeerd in de eerdere literatuuranalyse</p>
<p>Yan YL, Qiu B, Hu LJ, Jing XD, Liu YJ, Deng SB, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>. 2013;69(12):2001-9.</p>	<p>SR: recentere reviews beschikbaar</p>
<p>Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holl LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. <i>The Lancet</i>. 2010;376(9753):1670-81.</p>	<p>SR: recentere reviews beschikbaar</p>

Tabel 2017

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Soran, 2017	Gezocht in 1 database; zoekstrategie niet beschikbaar
Olsson, 2017	Narratieve review
Bahiru, 2017	Niet alleen cholesterolverlagende medicatie; vergeleken met placebo
Lafeber, 2017	RCT polypill versus usual care
Schmidt, 2017	Systematische review naar effectiviteit van PCSK9-antilichamen
Jena, 2016	Data uit een cohortstudie
Peng, 2016	Geen Risk of Bias beoordeling per studie (wel voor publicatie bias)
Webster, 2016	Geen systematische zoekactie
Cai, 2015	Associatie tussen genetische afwijking en HVZ
Cholesterol Treatment Trialists, 2015	Geen systematische zoekactie
Karlson, 2015	Geen systematische zoekactie; gesponsord door farmaceut
Preiss, 2015	RCT's vergeleken met placebo geïnccludeerd
Thomopoulos, 2015	RCT's vergeleken met placebo geïnccludeerd
Boekholdt, 2014	Gezocht in 1 database
Bruckert, 2014	Narratieve review
Gudzune, 2014	Systematische review van intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie versus minder intensief
Naci, 2014	Effectschatters niet gerapporteerd omdat het doel van review het onderzoeken van industry-sponsored bias was
Soran, 2014	Narratieve review
Karlson, 2013	Geen systematische zoekactie; gesponsord door farmaceut
Naci, 2013	Effectschatters niet gerapporteerd omdat het doel van review het onderzoeken van industry-sponsored bias was
Ribeiro, 2013	Geen uitkomst LDL-waarde
Ye, 2012	Uitkomst van interesse endotheel functie
Morrone, 2012	Niet systematisch gezocht
Cholesterol Treatment Trialists, 2012	Geen systematische zoekactie
McKinney, 2012	RCT's vergeleken met placebo geïnccludeerd
Sniderman, 2011	Verschil tussen markers LDL, non-HDL en apoB
Chan, 2011	Systematische review van intensieve behandeling met statines versus minder intensief
Ramjee, 2011	Niet origineel; beschrijving van de CTT meta-analyse
Seehusen, 2011	Case report met review van literatuur

Module 1.2 Lipidenverlagende behandeling en LDLc-streefwaarde bij (kwetsbare) ouderen >70 jaar

De huidige module beschrijft de behandeling met lipidenverlagende middelen bij (kwetsbare) ouderen. De tekst die NIET is herzien, is in grijs weergegeven.

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van de behandeling met lipidenverlagende middelen bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

Inleiding

Lipidenverlagende medicijnen zijn zowel bij patiënten met als bij patiënten zonder hart- en vaatziekten zeer effectief gebleken. Het bij een populatie van vooral middelbare leeftijd verkregen bewijs wordt breeduit, tot op richtlijnniveau geëxtrapoleerd naar ouderen. Bij ouderen is het bewijs voor de effectiviteit van lipidenverlagende medicijnen beperkt tot de jongsten en vitaalsten onder hen. Belangrijker dan morbiditeit en mortaliteit zijn voor kwetsbare ouderen de uitkomstmaten als behoud van functioneren, kwaliteit van leven, ziektevrij leven, cognitie en bijwerkingen van medicatie. Als deze uitkomstmaten niet beschikbaar zijn dan is prospectief onderzoek naar deze vragen bij kwetsbare en multimorbide ouderen dringend gewenst.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit van lipidenverlagende medicijnen bij ouderen (ouder dan 70 jaar) met of zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een placebo of geen behandeling?

- P1: ouderen (ouder dan 70 jaar) met en zonder hart- en vaatziekten;
I1: lipidenverlagende therapie;
C1: placebo of geen behandeling;
O1: hart- en vaatziekte, kwaliteit van leven, functioneren, bijwerkingen, totale mortaliteit.

Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij lipidenverlagende behandeling van ouderen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

- P2: ouderen (ouder dan 70 jaar) met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten;
I2: behandeling onder streefwaarde 1 van LDL-C;
C2: behandeling onder streefwaarde 2 van LDL-C;
O2: hart- en vaatziekte, kwaliteit van leven, functioneren, bijwerkingen, totale mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen en totale mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Klinische relevantie

De duiding van klinische relevantie wordt in Module Schatten van het risico op hart- en vaatziekten besproken (paragraaf van risico naar behandeladviezen).

Zoeken en selecteren (Methode)

Zoekactie PICO1 – maart 2016

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerde trials en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 618 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en Risk of Bias beoordeling);
- gerandomiseerde trials van patiënten ouder dan 70 jaar, of patiënten met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of ouder of een subgroep-analyse van patiënten 70 jaar of ouder die een statine of een ander lipidenverlagend medicijn kregen vergeleken met een placebo of geen behandeling.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 37 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en drie studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Er is één systematische review geïncorporeerd die zich focuste op de effectiviteit van een statine bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. In deze review waren acht gerandomiseerde gecontroleerde trials opgenomen, waarvan vijf trials voldeden aan de gestelde PICO. Naast deze review werd er één gerandomiseerde trial (beschreven in twee artikelen) gevonden waarin patiënten met hart- en vaatziekten een statine ter secundaire preventie werd gegeven. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Zoekactie PICO2 – december 2021

De zoekactie voor de module Streefwaarden van LDL-C bij behandeling met lipidenverlagende medicatie is op 16-12-2021 herhaald met een paar wijzigingen (zie zoekverantwoording voor meer detail). Met deze zoekactie worden ook potentiële studies gevonden voor deze uitgangsvraag.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 37 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel Update 2021 onder het tabblad Verantwoording) en een studie definitief geselecteerd. Een trial vergeleek twee streefwaarden met elkaar (TST-trial) met een subgroepanalyse van patiënten ouder dan 75 jaar (Amarenco, 2020).

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies – PICO1

Ouderen zonder hart- en vaatziekten

In de systematische review van Teng (2015) werd de effectiviteit en veiligheid van statines vergeleken met standaardzorg of placebobehandeling. De auteurs van de review beschreven echter niet wat standaardzorg in de geïncorporeerde trials betrof. De literatuur werd doorzocht tot augustus 2014, en de vijf gerandomiseerde gecontroleerde trials die ook voldeden aan het leeftijdscriterium (>70 jaar) van deze literatuursamenvatting werden hier geïncorporeerd. De onderzochte interventies bestonden uit dagelijks 40 milligram pravastatine (twee studies), 10 milligram atorvastatine (één studie), 80 milligram fluvastatine XL (één studie) en 20 milligram rosuvastatine (één studie). Uitkomsten van de review waren hart- en vaatziekten, bijwerkingen, cognitief functioneren en mortaliteit. Aan de geïncorporeerde

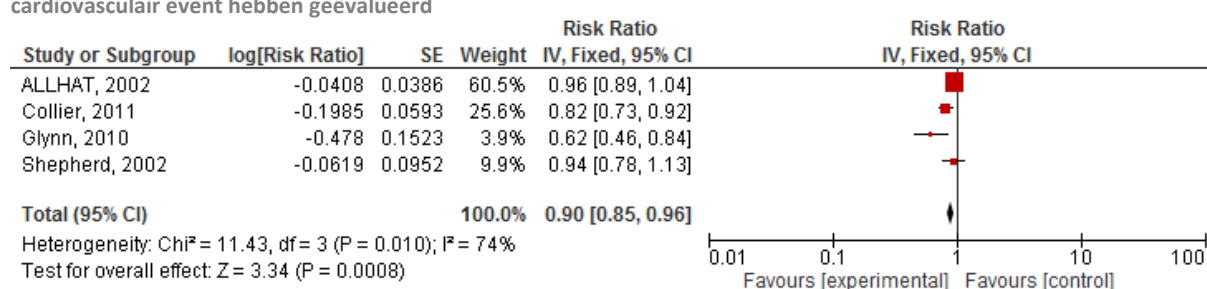
studies deden 20.147 ouderen zonder hart- en vaatziekten mee, en de gemiddelde follow-up tijd van de studies varieerde tussen de 1 en 4,8 jaar. In een van de geïncludeerde studies namen alleen patiënten met diabetes deel (Colliers, 2014) en één studie (ALLHAT, 2002) was niet geblindeerd.

Resultaten

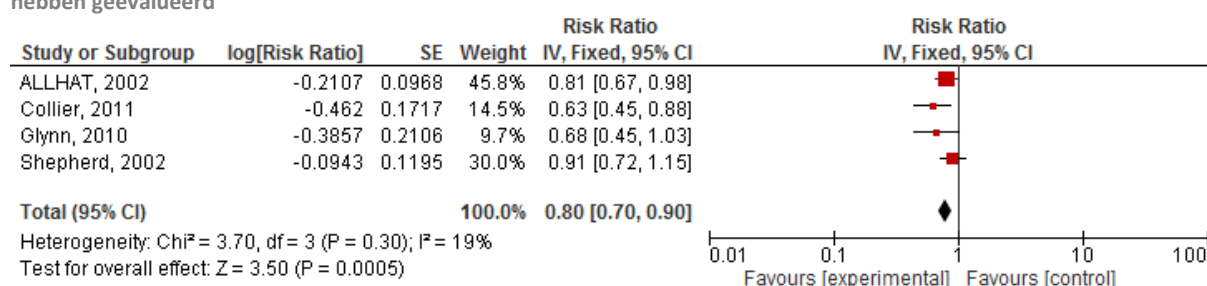
1. Hart- en vaatziekten

Vier studies geïncludeerd in Teng (2015) rapporteerden het risico op een cardiovasculair event. Het gebruik van statines verlaagde het risico op een cardiovasculair event met 10% (RR 0,90 95%BI 0,85 tot 0,96; figuur 2.20) en NNT van 133 over gemiddeld 3,5 jaar en specifiek op een hartinfarct (totaal) met 20% (RR 0,80 95%BI: 0,70 tot 0,90; figuur 2.21) en NNT van 25 over gemiddeld 3,5 jaar. Er werd echter geen risicoreductie van statines op beroertes gevonden (drie studies; RR 0,94 95%BI 0,80 tot 1,10; figuur 2.22).

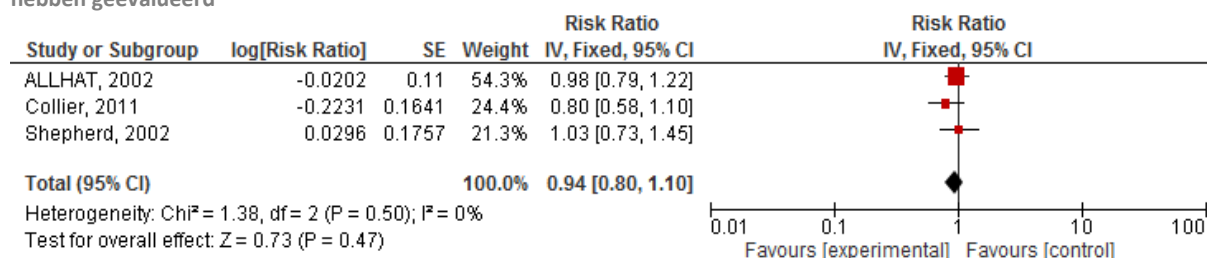
Figuur 2.20 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op een cardiovasculair event hebben geëvalueerd



Figuur 2.21 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op een hartinfarct hebben geëvalueerd



Figuur 2.22 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op een beroerte hebben geëvalueerd



2. Kwaliteit van leven

Teng (2015) rapporteerde geen data over kwaliteit van leven.

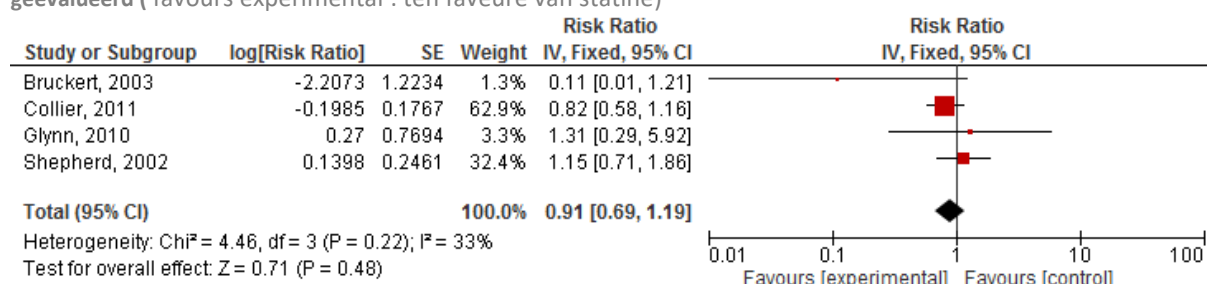
3. Functioneren, waaronder cognitie

Teng (2015) rapporteerde geen data over functioneren.

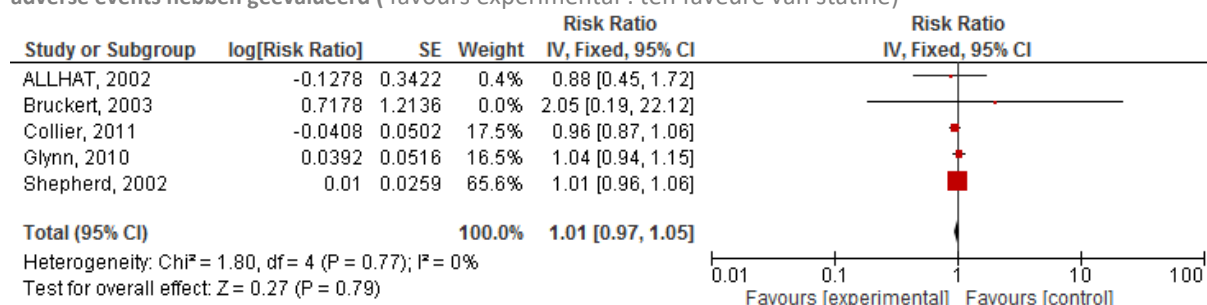
4. Bijwerkingen, waaronder spierklachten

Teng (2015) rapporteerde het risico op myalgie (vier studies), ontstaan van diabetes (twee studies), en ernstige bijwerkingen (vijf studies). De auteurs beschrijven niet welke bijwerkingen vallen onder ernstige bijwerkingen. De gepoolde resultaten op de uitkomsten myalgie en ernstige bijwerkingen zijn weergegeven in figuren 2.23 en 2.24. Het risico op myalgie en op ernstige bijwerkingen was niet significant verhoogd bij gebruik van statines (myalgie RR 0,91 95%BI: 0,69 tot 1,19; ernstige bijwerkingen RR 1,01 95%BI: 0,97 tot 1,05). In twee door Teng (2015) geïnccludeerde studies was ook het risico op het ontstaan van diabetes onderzocht; beide studies vonden geen significant effect van statines (RR 0,9 95%BI: 0,64 tot 1,26 en RR 1,25, 95%BI: 0,91 tot 1,73).

Figuur 2.23 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op myalgie hebben geëvalueerd ('favours experimental': ten faveure van statine)



Figuur 2.24 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op het serious adverse events hebben geëvalueerd ('favours experimental': ten faveure van statine)



Bewijskracht van de literatuur

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiovasculair event is, gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (Risk of Bias; ontbreken van blindering in de grootste trial) en aanwezige imprecisie, met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hartinfarct is, gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (Risk of Bias; ontbreken van blindering in de grootste trial), de inconsistentie en de imprecisie met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat beroerte is, gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (Risk of Bias; ontbreken van blindering in de grootste trial) en de imprecisie met drie niveaus verlaagd.

Kwaliteit van leven & (cognitief) functioneren: De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en (cognitief) functioneren kan niet worden gegradeerd vanwege het ontbreken van data.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat myalgie is, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse) en de aanwezige imprecisie, met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ontstaan van diabetes is, gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse), de inconsistentie en de aanwezige imprecisie, met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen is, gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse) met een niveau verlaagd.

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat all-cause mortaliteit is, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse) met een niveau verlaagd.

Ten aanzien van de generaliseerbaarheid is alleen in de PROSPER-studie (Shepherd, 2002) bij aanvang bepaald welk niveau van algemeen en cognitief functioneren de deelnemers hadden. Zij bleken in overgrote meerderheid zeer hoog te scoren op de ADL, IADL en cognitieve tests die werden uitgevoerd. De overige studies gaven hierover geen gedetailleerde gegevens. Het is zeer aannemelijk dat een selectie van de vitaalste ouderen aan de geïncludeerde studies heeft deelgenomen; er is daarmee sprake van een lage externe validiteit.

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Ze er la ag G R A D E	Het gebruik van statines lijkt het risico op een cardiovasculair event te verlagen bij ouderen zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een placebo, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
--	---

Ze er la ag G R A D E	Vergeleken met een placebo lijkt het gebruik van statines het risico op een hartinfarct te verlagen bij ouderen zonder hart- en vaatziekten, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
--	---

Ze er la ag G R A D E	Het gebruik van statines lijkt niet of nauwelijks effect te hebben op het risico op een beroerte vergeleken met placebo bij ouderen zonder hart- en vaatziekten, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
--	---

Kwaliteit van leven & (cognitief) functioneren

- G R A D E	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van statine ten opzichte van placebo op kwaliteit van leven en (cognitief) functioneren bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
--	--

Bijwerkingen

Zeer laag GRADE	Vergeleken met een placebo lijkt het gebruik van statines niet of nauwelijks effect te hebben op het risico op myalgie bij ouderen zonder hart- en vaatziekten, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Vergeleken met een placebo lijkt het gebruik van statines niet of nauwelijks effect te hebben op het risico op het ontstaan van diabetes bij ouderen zonder hart- en vaatziekten, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
------------------------	--

Redelijk GRADE	Vergeleken met een placebo geeft het gebruik van statines waarschijnlijk geen hoger risico op het ontstaan van ernstige bijwerkingen bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
-----------------------	--

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Vergeleken met een placebo heeft het gebruik van statines waarschijnlijk geen effect op all-cause mortaliteit bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (Teng, 2015)</i>
-----------------------	---

Ouderen met hart- en vaatziekten

Beschrijving van studies

Shepherd (2002) en Trompet (2010) beschrijven dezelfde gerandomiseerde gecontroleerde studie. Van alle deelnemers (n=5804) hadden 2565 ouderen (70 tot 82 jaar) een vasculaire aandoening in de anamnese. Deelnemers aan de studie kregen of 40 milligram pravastatine per dag of een placebo, en werden gemiddeld ongeveer 3,5 jaar gevolgd. Uitkomstmaten in deze studie waren cognitief functioneren met behulp van de Mini Mental State Examination bepaald en de uitkomsten gedefinieerd als het totaal van het aantal overlijden door coronaire hartziekten, niet fatale hartinfarcten en fatale en niet-fatale beroerten.

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

Shepherd (2002) rapporteerde dat dagelijks 40 milligram pravastatine het risico op overlijden als het gevolg van coronaire hartziekten, een niet-fatale myocardiaal infarct en fatale of niet-fatale beroerte met 22% verlaagd is (HR 0,78 95%BI: 0,66 tot 0,93 en NNT van 24 over 3,2 jaar).

2. Kwaliteit van leven

Shepherd (2002) en Trompet (2010) rapporteerden geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren, waaronder cognitie

Er werd in één studie verslag gedaan van het effect van statinegebruik op cognitief functioneren. Trompet (2010) rapporteerde dat de dagelijkse 40 milligram pravastatine geen significant effect had op cognitief functioneren (gemeten werd: attention, gemiddeld verschil=0,36 95%BI: -0,02 tot 0,74; processing speed, gemiddeld verschil=-0,02 95%BI: -0,08 tot 0,09; immediate recall en gemiddeld verschil=0,002 95%BI: -0,03 tot 0,04; delayed recall gemiddeld verschil=0,04 95%BI: -0,01 tot 0,09).

4. Bijwerkingen, waaronder spierklachten
 Shepherd (2002) en Trompet (2010) maakten bij de rapportage van de bijwerkingen geen onderscheid tussen ouderen zonder of met hart- en vaatziekten. Als gevolg hiervan kan er geen conclusie worden getrokken over de bijwerkingen van dagelijks 40 milligram pravastatine.

5. Totale mortaliteit
 Shepherd (2002) en Trompet (2010) maakten bij de rapportage van mortaliteit geen onderscheid tussen ouderen zonder of met hart- en vaatziekten. Als gevolg hiervan kan er geen conclusie worden getrokken over het effect van dagelijks 40 milligram pravastatine op totale mortaliteit.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, bijwerkingen en all-cause mortaliteit kan niet worden gegradeerd vanwege het ontbreken van data.

Hart- en vaatziekten & (cognitief) functioneren: De bewijskracht voor de uitkomstmaten functioneren, met name cognitief functioneren, en hart- en vaatziekten wordt niet verlaagd.

Ten aanzien van de generaliseerbaarheid is in de PROSPER-studie (Shepherd, 2002; Trompet, 2010) bij aanvang bepaald welk niveau van algemeen en cognitief functioneren de deelnemers hadden. Zij bleken in overgrote meerderheid zeer hoog te scoren op de ADL, IADL en cognitieve tests die werden uitgevoerd. Er werd hierbij geen onderscheid gemaakt tussen deelnemers met en zonder cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis. De gemiddelde uitkomsten van de (I)ADL tests lagen echter zo dicht bij het maximum dat aannemelijk is dat beide groepen vrijwel volledig bestonden uit volledig zelfstandig functionerende ouderen. Er is daarmee sprake van een lage externe validiteit.

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Hoog GRADE	Vergeleken met een placebo verlaagt dagelijks 40 mg pravastatine het risico op overlijden als gevolg van coronaire hartziekten, een niet-fatale myocardiaal infarct en fatale of niet-fatale beroerte bij ouderen met hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (Shepherd, 2002)</i>
-------------------	--

Cognitief functioneren

Hoog GRADE	Vergeleken met een placebo heeft dagelijks 40 mg pravastatine geen effect op cognitief functioneren bij ouderen met hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (Trompet, 2010)</i>
-------------------	---

Kwaliteit van leven, bijwerkingen & totale mortaliteit

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van dagelijks 40mg pravastatine vergeleken met placebo op kwaliteit van leven, bijwerkingen en totale mortaliteit bij ouderen met hart- en vaatziekten. <i>Bronnen (Shepherd, 2002; Trompet, 2010)</i>
----------------	--

Beschrijving studies – PICO2

Amarenco (2020; TST-trial) onderzocht de waarde van een streefwaarde van LDL-C van <1,8 mmol/L om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen bij patiënten met een ischemische beroerte. In totaal werden 2148 patiënten geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van 67 (SD 11, bereik: 45 tot 89) jaar. 1073 patiënten, van wie 259 ouder dan 75 jaar, werden aan een streefwaarde van <1,8 mmol/L toegewezen en 1075 patiënten, van wie 268 ouder dan 75 jaar, aan een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L. Op baseline was het gemiddelde niveau van LDL-C 3,5 mmol/L in beide groepen. De keuze voor type statine en dosering was aan de onderzoekers. Drie weken en elke zes maanden na randomisatie werd het LDL-C gemeten en afhankelijk van de uitslag werd de dosering van de statine aangepast of ezetimib toegevoegd. De follow-upduur was 5,3 jaar (mediaan). Over deze periode bereikte de interventiegroep (streefwaarde < 1,8) gemiddeld een LDL-C van 1,7 mmol/L vergeleken met 2,5 mmol/L in de controlegroep (streefwaarde 2,3 – 2,8).

Resultaten

De resultaten uit de subgroepanalyse bij ouderen (> 75 jaar) werden alleen beschreven.

4. Majeure cardiovasculaire events

De uitkomstmaat 'majeur cardiovasculair event' was een samengesteld eindpunt, bestaande uit niet-fataal herseninfarct of beroerte van onbekende oorzaak, niet-fataal myocardinfarct, ziekenhuisopname voor onstabiele angina, gevolgd door urgente revascularisatie van de kransslagader, TIA die dringende revascularisatie van de halsslagader vereist, of cardiovasculaire dood inclusief onverklaarde plotselinge dood. 30 (12%) deelnemers kregen een majeure cardiovasculair event bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/L vergeleken met 38 (14%) deelnemers bij een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L. Het relatieve risico op een majeure cardiovasculair event was 22% verlaagd bij een streefwaarde van < 1,8 vergeleken met 2,3 – 2,8 mmol/L (HR 0,78 95%BI: 0,48 tot 1,26, geadjusteerd en geanalyseerd met competing risk). Het absolute risicoverschil is -3% (95%BI -8% tot 3%).

5. Myocardinfarct of urgente coronaire revascularisatie of mortaliteit

Er werden geen gegevens over myocardinfarct of urgente coronaire revascularisatie of mortaliteit bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/L versus 2,3 – 2,8 mmol/L onder ouderen (> 75 jaar) gerapporteerd.

6. Bijwerkingen, kwaliteit van leven, functioneren,

Er werden geen gegevens over mogelijke bijwerkingen bij een streefwaarde van < 1,8 mmol/L versus 2,3 – 2,8 mmol/L onder ouderen (> 75 jaar) gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Onderstaande tabel combineert de uit de literatuursamenvatting gevonden relatieve risicoreductie op hart en vaatziekten met het basisrisico van de Scoretabellen, met daarbij de NNTs over een tijdsperiode van 10 jaar.

Patiëntgroepen, Scoretabel

Module 1.2, GRADE LAAG

Patiëntencategorie	Patiënten \geq 70 jaar met eerder vastgestelde HVZ			
Interventie	LDL streefwaarde $<$ 1.8 mmol/L			
Basisrisico*	\geq 10%	10-15%	15-20%	\geq 20%
Relatief risico	0.78	0.78	0.78	0.78
Relatieve risicoreductie, %	22	22	22	22
Absolute risicoreductie/ 10 jaar, %	\geq 2.2	2.2-3.3	3.3-4.4	\geq 4.4
NNT/ 10 jaar	\leq 45	45-30	30-23	\leq 23

*Risico op hart en vaatziekte, over een tijdsperiode van 10 jaar (Scoretabel)

HVZ, hart en vaatziekte; NNT, number needed to treat

De bewijskracht start op een hoog niveau vanwege het therapeutische domein van de zoekvraag.

Majeure cardiovasculaire events: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd gezien imprecisie (één niveau) en risk of bias (één niveau want het betreft een subgroepanalyse).

Myocardinfarct of urgente coronaire revascularisatie: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet beoordeeld vanwege het ontbreken van gegevens.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet beoordeeld vanwege het ontbreken van gegevens.

Conclusies

Laag GRADE	Een LDL-C-streefwaarde van $<$ 1,8 mmol/L bij ouderen ($>$ 75 jaar) met een ischemische beroerte lijkt mogelijk het risico op majeure cardiovasculaire events te verminderen vergeleken met een streefwaarde van 2,3 – 2,8 mmol/L. <i>Bronnen: Amarenco, 2020</i>
-------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van gegevens over myocardinfarct of urgente coronaire revascularisatie is niet mogelijk een conclusie te trekken over het risico op bijwerkingen bij verschillende streefwaarden van LDL-C bij patiënten met een ischemische beroerte ouder dan 75 jaar. <i>Bronnen: -</i>
----------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van gegevens over mogelijke bijwerkingen is niet mogelijk een conclusie te trekken over het risico op bijwerkingen bij verschillende streefwaarden van LDL-C bij patiënten met een ischemische beroerte ouder dan 75 jaar. <i>Bronnen: -</i>
----------------	---

Overwegingen

Voor patiënten onder de 70 jaar zijn de aanbevelingen omtrent lipidenverlagende medicatie beschreven in de module Streefwaarden van LDL-C bij behandeling met lipidenverlagende medicatie tot en met een leeftijd van 70 jaar.

Het gebruik van statines lijkt het risico op een cardiovasculair event te verlagen bij ouderen zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een placebo, maar de bewijskracht is laag.

(Inter)Nationaal is er discussie over de LDL-streefwaarden bij ouderen mét een doorgemaakte hart- en vaatziekte, waarbij sommige (inter)nationale richtlijnen adviseren om ook voor ouderen > 70 jaar met een hart- of vaatziekte een streefwaarde van < 1,8 aan te houden. Uit de literatuur die hierboven is beschreven, lijkt een LDL-streefwaarde <1,8 mmol/L bij ouderen (>75 jaar) mogelijk het risico op majeure cardiovasculaire events te verminderen, vergeleken met een streefwaarde van 2,3-2,8 mmol/L (Amarenco, 2020a). Het betreffen echter subgroepanalyses met te weinig statistische power om precieze schattingen van het effect te kunnen doen en de bewijskracht is dan ook laag. We beschrijven hier punten die de richtlijnwerkgroep mee heeft genomen om tot de aanbevelingen te komen.

NB. Voor de definitie van vitale ouderen, verwijzen we naar de richtlijnen van de NVKG.

Veiligheid

Bij het gebruik van een lipidenverlagend medicament door zowel ouderen met als zonder hart- en vaatziekten geldt dat de omvang van het risico op bijwerkingen in de dagelijkse klinisch praktijk niet is in te schatten. Het ontbreken van relevante myopathie in de hiervoor besproken en andere studies met statines is niet te extrapoleren naar de dagelijkse praktijk: in studies zijn veelal deelnemers opgenomen die vitaler zijn en minder comorbiditeit en comediatie hebben dan de oudere patiënten die inmiddels in groten getale met statines behandeld worden. Post-marketing surveillance geeft evenmin een betrouwbare indicatie van de incidentie van myopathie omdat deze vaak mild is en deels oude patiënten treft die al mobiliteitsstoornissen ervaren. Milde myopathie kan daarentegen wel degelijk leiden tot een relevante reductie van mobiliteit die daarmee theoretisch zelfs het nagestreefde preventieve effect teniet kan doen. Lareb meldt dat er regelmatig meldingen van ernstige spierklachten bij zowel ouderen als jongeren worden gedaan. Over de uiterste consequenties van mogelijk mobiliteitsverlies door statinegebruik, vallen en functionele achteruitgang, is niets bekend.

Tenslotte geeft het voorschrijven van een lipidenverlagend medicament aan ouderen met polyfarmacie een verhoogd risico op het ontstaan van interacties. Met name simvastatine en atorvastatine zijn door hun afhankelijkheid van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisme gevoelig voor interacties met CYP3A4-remmers zoals een aantal calciumantagonisten, "azolen" en macroliden. Op theoretische gronden lijken pravastatine en rosuvastatine een gunstiger interactieprofiel te hebben dan simvastatine en atorvastatine.

Patiëntenperspectief

In de media wordt al jaren aandacht besteed aan het belang van een laag cholesterol. Daarnaast worden cholesterolmetingen gevraagd door levensverzekeraars en ook gratis op (ouderen)beurzen als gezondheidsbevorderend middel aangeboden. Al deze aandacht leidt ertoe dat ook oudere patiënten hun artsen vragen om meting van hun cholesterol en belang hechten aan het bereiken van lage waarden. Media noch verzekeraars schenken aandacht aan de onzekerheden die verbonden zijn aan de behandeling van ouderen met lipidenverlagend medicatie.

Tenslotte blijkt bij gebruikers van lipidenverlagende medicatie van middelbare leeftijd dat de lange termijn therapietrouw zeer laag is. Het is onbekend of dit samenhangt met bijwerkingen of met andere factoren. Ook is onbekend of dit voor ouderen ook geldt; dit is echter wel waarschijnlijk.

Professioneel perspectief

In de huidige richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement vormt hoge leeftijd een van de belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten. Het hieruit voorkomend advies om laagdrempelig bij ouderen met en zonder hart- en vaatziekten met lipidenverlagend medicatie toe te passen komt met name voort uit geëxtrapoleerde onderzoeksresultaten. In deze onderzoeken waren ouderen slecht vertegenwoordigd, de geïncludeerde ouderen waren zeer vitaal en kwetsbare ouderen waren vrijwel volledig uitgesloten van deelname. Bovendien zijn de voor ouderen relevante uitkomstmaten (I)ADL-functioneren en kwaliteit van leven in geen van de beschreven onderzoeken meegenomen.

Hoewel het bewijs waarop de richtlijnaanbevelingen met betrekking tot het behandelen van kwetsbare ouderen met lipidenverlagende medicatie gebaseerd zijn beperkingen kent, hebben de zorgverzekeraars het voorschrijven van lipidenverlagende medicatie aan iedereen die aan de richtlijn-karakteristieken voldoet tot norm en kwaliteitsindicator verheven. Een klein deel van de eerstelijns praktijkfinanciering kan zelfs afhankelijk zijn van het percentage patiënten dat statines krijgt voorgeschreven. Deze vorm van financiering stimuleert vanwege de hoge prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren bij kwetsbare ouderen het voorschrijven van lipidenverlagende medicatie in de doelgroep waar de onderbouwing van de meerwaarde bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten afwezig is en bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten zwak is.

Indien bij ouderen met hart- en vaatziekten de keuze wordt gemaakt om een lipidenverlagend medicament voor te schrijven, moet daarbij in overweging worden genomen of de zogenaamde time-to-benefit binnen de levensverwachting van de patiënt valt. In de PROSPER-studie werd gemiddeld na ruim drie jaar statine-gebruik een significant cardiovasculair morbiditeits- en mortaliteitsvoordeel gezien met een NNT van 25. In diverse andere studies met jongere deelnemers werd een kortere time-to-benefit gevonden. Een gemiddelde 85-jarige man had in 2012 volgens het CBS een resterende levensverwachting van 5,6 jaar. De 85-jarige met hart- en vaatziekten waarbij lipidenverlagende behandeling overwogen wordt, voldoet waarschijnlijk niet aan deze levensverwachting; deze zal vooral bepaald worden door de ernst van de comorbiditeit en het actuele niveau van functioneren. Derhalve is individuele inschatting van het absoluut risico op hart- en vaatziekte bij een (kwetsbare) oudere van groot belang, evenals een individuele inschatting van het te verwachten behandel-effect van lipiden-verlaging. Bij risicocommunicatie en shared decision making met de patiënt kan het gebruik van een algoritme waarmee het 5- of 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten bij ouderen kan worden geschat, toegevoegde waarde hebben (Stam-Slob, 2016). Binnen deze doelgroep is het NNH (number needed to harm) onbekend.

In geen van de genoemde studies werden verschillende streefwaarden voor LDL vergeleken bij kwetsbare ouderen. Dosiswijziging of toevoeging van een lipidenverlagend medicament bij kwetsbare ouderen zal vooral gedreven zijn door de aan- of afwezigheid van bijwerkingen.

Een buiten de zoekcriteria vallend onderzoek toonde dat bij personen >75 jaar het toevoegen van ezetimib aan simvastatine het risico op hart- en vaatziekten met 20% verlaagt (HR 0,80; 95%BI 0,70 tot 0,90). Bij personen <75 jaar was er geen effect (HR 0,97; 95%BI 0,92 tot 1,03) (Canon, 2015).

De veiligheid van het stoppen van lipidenverlagende medicatie is in de hierboven beschreven doelgroepen nog niet goed onderzocht.

Kosten

De kosten van behandeling met statines zijn door het verlopen van de meeste patenten inmiddels zeer laag: de goedkoopste vorm van simvastatine kost €0,025 per dag, pravastatine kost €0,035 per dag. De kosten voor ezetimib (zonder statine) zijn €0,11 per dag en in combinatie met een statine tussen €0,30 en €1,56 per dag, afhankelijk van het type en dosering statine.

Kosteneffectiviteit

Er is geen kosten-effectiviteitsonderzoek met kwetsbare ouderen beschikbaar. Los van dit feit kan ook bij een lage medicijnprijs de kosteneffectiviteit van een behandeling niet aangetoond worden als de effectiviteit niet onomstotelijk is vastgesteld.

Rationale

Cruciaal is de betekenis die aan streefwaarden moet worden gehecht. Deze waarden geven richting aan het te kiezen beleid, maar dicteren deze niet. Indien intensivering van medicamenteuze therapie om welke reden dan ook ongewenst is, dan kan in overleg met de patiënt met een hogere waarde genoeg genomen worden.

De werkgroep is van mening dat de TST-trial (Amarenco, 2020a) een streefwaarde van LDL-C < 1,8 mmol/L bij vitale patiënten boven 70 jaar met hart- en vaatziekten in enige mate ondersteunt (ook al was de subgroepanalyse van die trial die werd gepubliceerd beperkt tot 75 plussers), aangezien er geen significante heterogeniteit van het effect van een lage streefwaarde was tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Er zijn echter ook argumenten die tegen deze lage streefwaarde pleiten. In de eerste plaats is de totale hoeveelheid literatuurgegevens over LDLc en cardiovasculair risico grotendeels gebaseerd op personen onder de 70 jaar. In de tweede plaats toont de subgroep van personen ouder dan 75 jaar in de TST-trial (Amarenco, 2020a), indien geheel geïsoleerd van de overige leeftijdsgroepen beschouwd, geen statistisch significant resultaat. De werkgroep is zich tenslotte bewust dat deze streefwaarde in de praktijk vaak moeilijk te behalen is. Alles overwegende beveelt de werkgroep daarom voor ouderen met hart- en vaatziekten sowieso een streefwaarde van 2,6 mmol/L aan. Een lagere streefwaarde kan overwogen worden, afhankelijk van hoe de medicatie verdragen wordt en of er extra risicoverhogende omstandigheden zijn, zoals het herhaald optreden van hart- en vaatziekten.

Bij kwetsbare ouderen blijft terughoudendheid ten aanzien van lage streefwaarden sowieso gerechtvaardigd.

De inhoudelijke basis, nodig voor het samen beslissen om al dan niet met een statine te starten, kan worden geleverd door een risicoscore tabel zoals die besproken wordt in module 'Schatten van het risico op hart- en vaatziekten.

Aanbevelingen

Vitale ouderen

Starten van lipidenverlagende medicatie

Overweeg het aanbieden van lipidenverlagende medicatie aan vitale ouderen zonder hart- en vaatziekten alleen met een voldoende hoog geschat resterende levensverwachting en een hoog geschat risico op een vasculair event*.

Streef naar een LDL-C < 2,6 mmol/L.

**Bijvoorbeeld: geschat met SCORE2-OP óf door de aanwezigheid van ernstige risicofactoren (zoals diabetes, een zeer hoog cholesterol (TC > 8 mmol/L) of een zeer hoge bloeddruk (≥ 180/110 mmHg)).*

Starten van lipidenverlagende medicatie

Bied lipidenverlagende medicatie aan vitale ouderen met hart- en vaatziekten aan. Streef naar een LDL-C < 2,6 mmol/L. Overweeg een lagere streefwaarde als medicatie goed wordt verdragen en hart- en vaatziekte herhaald optreedt ondanks een LDL-C van <2,6 mmol/L.

Evalueer de eventuele bijwerkingen nauwgezet. Switch naar een andere statine of verlaag de statinedosering en overweeg ezetimib toe te voegen bij het vermoeden van het ontstaan van bijwerkingen.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Stop alleen met lipidenverlagende medicatie bij onoverkomelijke bijwerkingen bij vitale ouderen met hart- en vaatziekten.

Kwetsbare ouderen

Starten van lipidenverlagende medicatie

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

Starten van lipidenverlagende medicatie

Overweeg het geven van lipidenverlagende medicatie aan kwetsbare ouderen na een (recent) vasculair event en met een voldoende hoog geschat resterende levensverwachting.

Overweeg te starten met een standaarddosis statine.

Evalueer het optreden van bijwerkingen nauwgezet en let op myopathie, behoud van functie en kwaliteit van leven.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

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

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

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

Literatuur

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998-3007. PubMed PMID: 12479764.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
- Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. J Hypertens. 2011;29(3):592-9. doi: 0.1097/HJH.0b013e328342c8f7. PubMed PMID: 21297502.
- Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. J Neurol. 2010;257(1):85-90. doi:10.1007/s00415-009-5271-7. PubMed PMID: 19653027.

- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30. PubMed PMID: 12457784.
- Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2016. (Epub ahead of print) PMID: 27554244
- Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2015;32(8):649-61. doi: 10.1007/s40266-015-0290-9. Review. PubMed PMID: 26245770.

Bijlagen bij module 1.2

Evidence-tabellen – PICO1

Ouderen zonder hart- en vaatziekten

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/ control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<i>Elderly without cardiovascular diseases</i>							
Teng, 2015	<p>SR and meta-analyses of RCT's and subgroups of RCTs</p> <p><i>Literature search up to August 2014</i></p> <p>A: ALLHAT, 2002 B: Collier, 2011 C: Bruckert, 2003 D: Glynn, 2010 E: Stephard, 2002</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: US, Puerto Rico, US Virgin Islands and Canada B: UK, Sweden, Norway,</p>	<p>Inclusion criteria SR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trials in Human and published in English Participants ≥65 years. If participants <65 years, inclusion when stratified results for patients >65 years were reported. Participants without established cardiovascular disease Comparison between statin and usual care/placebo Outcomes included 	<p>A: Pravastatin, 40 mg/day B: Atorvastatin, 10mg/day C: Fluvastatin XL, 80 mg/day D: Rosuvastatin, 20 mg/day E: Pravastatin, 40 mg/day</p>	<p>A: placebo or usual care B: placebo or usual care C: placebo or usual care D: placebo or usual care E: placebo or usual care</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u> Mean follow-up: A: 4.8 years B: 3.3 years C: 1 years D: 1.9 years E: 3.2 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: Not reported (low Risk of Bias) B: Not reported (low Risk of Bias) C: Not reported (low Risk of Bias) D: Not reported (low Risk of Bias) E: Not reported (low Risk of Bias)</p>	<p>1. <u>Quality of life</u> Not reported</p> <p>2. <u>Cognitive function</u> Not reported</p> <p>3. <u>Adverse events</u> Defined as myalgia A: Not reported B: RR 0.82 (95%CI: 0.58;1.15) C: RR 0.11 (95%CI: 0.01;2.12) D: RR 1.31 (95%CI: 0.29;5.83) E: RR 1.15 (95%CI: 0.71;1.84)</p> <p>Defined as new onset diabetes A: Not reported B: RR 0.9 (95%CI: 0.64;1.26) C: Not reported D: RR 1.25 (95%CI: 0.91;1.73) E: Not reported</p>	<p>Neil, 2006, Collins, 2003, Nakaya, 2011 were excluded because the age of the study sample was <70 years.</p> <p>Of the original 8 RCTs included, 2 focussed on elderly, six trials comprised subgroups.</p> <p>Teng, 2015 judged the overall quality of evidence (8 RCTs) as moderate. A was open labelled, B, C, D and E were sponsored by the industry.</p>

	<p>Denmark, Finland, Ireland C: France, Italy, Spain, Belgium and Israel D: North America, South America, Europe and Africa E: Scotland, Ireland and The Netherlands</p> <p><u>Source of funding:</u> Systematic review: Not sponsored</p> <p>A: not sponsored by industry B: Sponsored by industry C: Sponsored by industry D: Sponsored by industry E: Sponsored by industry</p>	<p>major adverse cardiovascular events, all-cause mortality, elevation in hepatic transaminases, elevation in creatine kinase, myalgia, myopathy, rhabdomyolysis, serious adverse events, tolerability, incidence of new-onset diabetes and/or cognitive impairment.</p> <p>Exclusion criteria SR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • None. <p><i>8 studies included, of which 5 had a study sample with a age >70 years</i></p>				<p>Defined as serious adverse events A: RR 0.88 (95%CI: 0.45;1.73) B: RR 0.96 (95%CI: 0.87;1.06) C: RR 2.05 (95%CI: 0.19;22.54) D: RR 1.04 (95%CI: 0.94;1.15) E: RR 1.01 (95%CI: 0.96;1.06)</p> <p><u>4. Mortality</u> Defined as all-cause mortality A: RR 1.01 (95%CI: 0.91;1.13) B: RR 0.97 (95%CI: 0.77;1.22) C: RR 1.02 (95%CI: 0.06; 16.35) D: 0.79 (95%CI: 0.62;1.02) E: 0.98 (95%CI: 0.88;1.04)</p> <p><u>5. CVD events</u> Defined as major adverse cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, cardiac sudden death, angina) A: RR 0.96 (95%CI: 0.89;1.05) B: RR 0.82 (95%CI: 0.73;0.93)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 5809 patients, 72 yrs B: 4445 patients, 71 yrs C: 1229 patients, 75.5 yrs D: 5695 patients, 74 yrs E: 3239 patients, 75 yrs</p> <p><u>Sex:</u> A: 52.2% Male B: 81.4% Male C: 25.1% Male D: 48.4% Male E: 41.5% Male</p> <p><u>Diabetes:</u> A: 38.3% B: 100% C: 7% D: 0% E: 12.2%</p> <p><u>Hypertension</u> A: 100% B: 26.7% C: 55.9% D: 65.6%</p>				<p>C: Not reported D: 0.62 (95%CI: 0.46;0.82) E: 0.94 (95%CI: 0.78;1.14)</p> <p>Defined as myocardial infarction A: RR 0.81 (95%CI: 0.67;0.99) B: RR 0.63 (95%CI: 0.45;0.89) C: Not reported D: 0.68 (95%CI: 0.45;1.02) E: 0.91 (95%CI: 0.72;1.14)</p> <p>Defined as stroke A: RR 0.98 (95%CI: 0.79;1.20) B: RR 0.80 (95%CI: 0.58;1.11) C: Not reported D: Not reported E: 1.03 (95%CI: 0.73;1.45)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

		E: 71.6%						
		Groups comparable at baseline? Unclear						

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Teng, 2015	Yes	No	No	No, some of the data could not be retrieved	Not applicable	Yes	Yes	No	yes

Ouderen met hart- en vaatziekten – PICO1

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/ control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<i>Elderly with cardiovascular diseases</i>							
Shepherd, 2002 Trompet, 2010	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: Scotland, Ireland and The Netherlands Source of funding: Industry sponsored	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Aged between 70-82 years •Pre-existing vascular disease or raised risk of such disease because of smoking, hypertension, or diabetes •Total plasma cholesterol between 4.0-9.0 mmol/L •Triglyceride concentratie <6.0 mmol/L •Usage of >75% and <120% of placebo medication during 4-week single-blind placebo lead-in period. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Poor cognitive function (mini 	Pravastatin 40mg/day	Placebo	<u>Length of follow-up:</u> Shepherd, 2002: 3.2 years (range 2.8 to 4.0 years) Trompet, 2010: mean 42 months (range 36 to 48 months) <u>Loss-to-follow-up:</u> Not specified for patients with previous vascular disease. <u>Incomplete outcome data:</u> Likely all patients analysed.	1. <u>Quality of life</u> Not reported 2. <u>Cognitive function</u> Determined using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Analyses were adjusted for age, educational status, country and when appropriate for sex and version of the test. Four tests were included: 1. Attention (Executive functioning, Stroop-Colour-Word-test) Est 0.36 (95%CI=-0.02;0.74) 2. Processing Speed (Executive functioning, Letter-Digit Coding Test) Est -0.02 (95%CI=-0.08;0.09) 3. Immediate recal (Memory, 15-Picture Learning test) Est 0.002 (95%CI=-0.03;0.04)	408 patients of the entire cohort (primary and secondary prevention), 277 control patients and 131 patients from the intervention group used non-study statin therapy. Here, we report only the results of the subgroup analyses that included patients with stable angina, intermitten claudication, stroke, transient ischeamic attack, myocardial infarction, arterial surgery or amputation for vascular disease more than 6 months before study entry.

		<p>mental state examination score <24)</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1306 Control:1259</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Data only reported for the complete cohort (primary and secondary prevention combined)</p> <p>Groups comparable at baseline? Unknown</p>				<p>4. Delayed recall (Memory, 15-Picture Learning test) Est 0.04 (95%CI=-0.01;0.09)</p> <p>3.<u>Adverse events</u> Not reported separately for subgroup of patients with previous vascular disease.</p> <p>4.<u>Mortality (all-cause and CVD)</u> Not reported separately for subgroup of patients with previous vascular disease.</p> <p>5.<u>CVD events</u> Defined as definite or suspect death from coronary heart disease, non-fatal myocardial infarction, and fatal or non-fatal stroke I: 227 (17,4%) C: 273 (21.7%) HR 0.78 (95%CI=0.66;0.93)</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
-----------------	---	---	--	--	--	--	--------------------------------	---

(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Shepherd, 2002 Trompet, 2015	“Sequence was generated with a computerised pseudorandom number generator and consisted of balanced blocks of size four”	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely

Research question PICO2: Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
<i>PICO 2 Cholesterol target</i>							
Amarenc, 2020 (TST trial), focus on subgroup aged > 75 years	Type of study: RCT Setting and country: France Funding and conflicts of interest: Industry (unrestricted grants)	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> 18 years or older Had an ischemic stroke <3 months previously Modified Rankin scale of 	LDL cholesterol target of 1.8 mmol/L by use of any type and any dose of statin. 3 weeks after randomization, statin dose was adjusted or other lipid-lowering agents including ezetimibe were added to achieve the assigned LDL cholesterol target.	LDL cholesterol target of 2.4 mmol/L by use of any type and any dose of statin. 3 weeks after randomization, statin dose was adjusted or other lipid-lowering agents including ezetimibe were added to achieve the	<u>Length of follow-up:</u> Median 5.3 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 295 (27%) Reasons (lost to follow-up (62); no signed consent (8); withdrawn consent (121); serious adverse event (2); investigator’s decisions (102))	<u>Outcome measure-1</u> Defined as major cardiovascular events* (primary outcome) I: 103 (10%) C: 139 (13%) HR: 0.74 (0.57-0.95), adjusted for entry event (stroke or TIA), time since entry event, sex and age at baseline; HR based on Cox	*The primary end point was a composite of adjudicated nonfatal cerebral infarction or stroke of undetermined source, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for unstable angina followed by urgent coronary artery revascularization, TIA requiring urgent carotid revascularization, or cardiovascular death

		<p>0 to 3 after stroke</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1081 (analysed 1073), 259 > 75 years Control: 1077 (analysed 1075), 268 > 75 years</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 67 (11) C: 67 (11)</p> <p>Sex: I: 68% M C: 69% M</p> <p>LDL-c at baseline (mean): I: 3.5 mmol/L C: 3.5 mmol/L</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>		<p>assigned LDL cholesterol target.</p>	<p>Control: N = 271 (25%) Reasons (lost to follow-up (49); no signed consent (2); withdrawn consent (108); serious adverse event (3); investigator's decisions (109))</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N = 8 (0.7%) Reasons (no signed consent)</p> <p>Control: N = 2 (0.2%) Reasons (no signed consent)</p>	<p>model with competing risk (Finn and Gray model)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Defined as myocardial infarction or urgent coronary revascularisation or mortality</p> <p>No data reported for the subgroup.</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as adverse events, quality of life or daily living.</p> <p>No data reported.</p>	<p>including unexplained sudden death.</p>
--	--	---	--	---	--	--	--

Research question: Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
---	---	--	--	--	---	--	--

			<p>Were patients blinded?</p> <p>Were healthcare providers blinded?</p> <p>Were data collectors blinded?</p> <p>Were outcome assessors blinded?</p> <p>Were data analysts blinded?</p>				
	<p>Definitely yes</p> <p>Probably yes</p> <p>Probably no</p> <p>Definitely no</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Probably yes</p> <p>Probably no</p> <p>Definitely no</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Probably yes</p> <p>Probably no</p> <p>Definitely no</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Probably yes</p> <p>Probably no</p> <p>Definitely no</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Probably yes</p> <p>Probably no</p> <p>Definitely no</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Probably yes</p> <p>Probably no</p> <p>Definitely no</p>	<p>LOW</p> <p>Some concerns</p> <p>HIGH</p>
Amarenco, 2020 (TST trial)	<p>Definitely yes</p> <p>Reason: From study protocol: "Randomization list has been created by the biostatistician of the clinical research unit of the Bichat Stroke Center, using SAS software version 9.1."</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Reason: Computerized system with login was used.</p>	<p>Probably no</p> <p>Reason: Outcome assessors were blinded. However, due to the nature of the intervention, health providers were not blinded. It was unclear if participants were blinded.</p>	<p>Definitely no</p> <p>Reason: 25% and 27% in the intervention and control group, respectively, were lost to follow-up. Reasons were similar between groups. Participants were censored at last available follow-up.</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Reason: Protocol was published and the trial was registered as well. Outcomes were reported as described in protocol.</p>	<p>Definitely yes</p> <p>Reason: Industry provided an unrestricted grant and were not involved in the trial, data collection or analysis.</p>	<p>LOW (major cardiovascular events)</p> <p>Reason: Due to the nature of the intervention and control, not being blinded most likely did not result in bias. Because participants lost to follow-up were censored (non-informative censoring), and reasons for lost to follow-up were similar, this most likely did not result in bias.</p>

Exclusietabel - PICO1

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Thai, 2016	Focus op medicatie interacties
Lowe, 2015	Geen kwaliteitsbeoordeling; alleen gezocht in Medline; studies al in bovenstaande reviews
Iwere, 2015	Meerdere trials geïncludeerd met een populatie jonger dan 70 jaar. Trials met >70 zijn reeds geïncludeerd in Savarese, 2013
Zoungas, 2014	Narratieve review
Savarese, 2014	Erratum
Savarese, 2013	Recentere systematische review beschikbaar
Fulcher, 2013	Congres abstract
Chen, 2012	Patiënten met diabetes
Weatherley, 2011	Riscoschatting op basis van bestaande predictiemodellen
Mills, 2011	Intensivering van statine dosering
Kolovou, 2011	Narratieve review
Biffi, 2011	Alleen beroerte als uitkomst, geen RCTs geïncludeerd
Biffi, 2011	Merendeel observationele studies geïncludeerd
Berthold, 2011	Narratieve review
Lakhan, 2010	Merendeel observationele studies; onduidelijk leeftijd van patiënten
Brugts, 2009	Merendeel RCTs patiënten jonger dan 70 jaar
Walker, 2008	Narratieve review
Afilalo, 2008	Patiënten jonger dan 70 jaar
Bonovas, 2007	Studie met 70-plussers reeds geïncludeerd in Teng, 2015
Raffel, 2006	Narratieve review
Law, 2006	Alleen gezocht in Medline
Hey-Hadavi, 2006	Betreft de associatie tussen verschillende doseringen van atorvastatine
Dornbrook-Lavender, 2003	Geen zoekstrategie weergegeven; geen in- en exclusie gegevens; gemiddelde leeftijd niet weergegeven, veel waarschijnlijk onder de 70 gemiddeld. Sommige studies wel al geïncludeerd in recentere SRs
Birch, 2002	Alleen gezocht in Medline; Voldoet niet aan leeftijdscriterium
Mellies, 1993	1 onderzochte statine: pravastatin en relatief oud
RCT-filter	
Wu, 2015	Cohortstudie
Wilmot, 2015	Narratieve review
Schwartz, 2015	Narratieve review
Pilotto, 2015	Patiënten met DM; associatie tussen effectiviteit van statine en voorspelde mortaliteit risico
Pedro-botet, 2015	Narratieve review
Hamilton-Craig, 2015	Narratieve review
Sigurdsson, 2014	Editorial
Savarese, 2014	Editorial
Reiner, 2014	Narratieve review
Fontana, 2014	Verdeling van medicatie disutility
Drewes, 2014	PROSPER-trial analysis, gestratificeerd bij homocysteïne niveaus
Stender, 2013	Geen vergelijkende groep
Stender, 2013	Vergelijking tussen twee statines in verschillende doseringen; geen placebo gegeven
Rizzo, 2013	Narratieve review
Lloyd, 2013	Studie (PROSPER) reeds geïncludeerd
Bhardwaj, 2013	Narratieve review
Sicras-Mainar, 2012	Cohortstudie
Schiattarella, 2012	Narratieve review
Chokshi, 2012	Voorspellers voor het gebruik van een statine
Shao, 2011	Narratieve review
Szadkowska, 2010	Narratieve review
Gransbo, 2010	Cohortstudie
Fricker, 2009	Editorial
Shepherd, 2004	Editorial; beschrijving van een andere studie

Yaffe, 2002	Cohortstudie
Jackevicius, 2002	Cohortstudie
Houx, 2002	Baseline gegevens van reeds geïnccludeerde studie (PROSPER)
Benner, 2002	Cohort studie
Ito, 2001	Vergelijking tussen verschillende doseringen
Chikamori, 2000	Observationele studie
Campeau, 1999	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd
Miettinen, 1997	Patiënten waren maximaal 70 jaar oud
Lansberg, 1995	Geen vergelijking
Santinga, 1994	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd
LaRosa, 1994	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd

Zoekverantwoording – PICO1

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – maart 2016	<p>Dyslipidemias/ or Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ or exp Simvastatin/ or exp Pravastatin/ or exp Rosuvastatin Calcium/ or exp Lovastatin/ or exp Atorvastatin Calcium/ or statin*.ti OR simvastatin*.ab,ti OR pravastatin*.ab,ti OR rosuvastatin*.ab,ti OR lovastatin*.ab,ti OR fluvastatin*.ab,ti OR cerivastatin*.ab,ti OR pitavastatin*.ab,ti OR atorvastatin*.ab,ti</p> <p>AND exp *Aged/ or aged.ti. or exp *Frail Elderly/ or *"Aged, 80 and over"/ or exp *Aging/ or exp *Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian or octogenarian or nonagenarian or centenarian or 'old people' or eldest or oldest).ti</p> <p>limit to (dutch or english or german)</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/))</p> <p><u>RCTs:</u> (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)</p> <p><u>Observationeel:</u> Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies)</p> <p>= 412</p>	618
Embase (Elsevier)	<p>'statin (protein)/exp/mj OR statin*.ti OR simvastatin*.ab,ti OR pravastatin*.ab,ti OR rosuvastatin*.ab,ti OR lovastatin*.ab,ti OR fluvastatin*.ab,ti OR cerivastatin*.ab,ti OR pitavastatin*.ab,ti OR atorvastatin*.ab,ti OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj AND ((dutch)/lim OR (english)/lim OR (german)/lim) AND (embase)/lim AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ti OR geriatric:ti OR 'community dwelling':ti OR frail*:ti OR ageing:ti OR aging:ti OR septuagenarian:ti OR octogenarian:ti OR nonagenarian:ti OR centenarian:ti OR 'old people':ti OR eldest:ti OR oldest:ti)</p> <p>OR</p>	

	<p>'statin (protein)/exp/mj OR statin*:ti OR simvastatin*:ab,ti OR pravastatin*:ab,ti OR rosuvastatin*:ab,ti OR lovastatin*:ab,ti OR fluvastatin*:ab,ti OR cerivastatin*:ab,ti OR pitavastatin*:ab,ti OR atorvastatin*:ab,ti OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj AND ((dutch)/lim OR (english)/lim OR (german)/lim) AND (embase)/lim AND ('aged'/exp OR 'geriatric assessment'/exp OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian:ab,ti OR octogenarian:ab,ti OR nonagenarian:ab,ti OR centenarian:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti) AND ((systematic NEAR/2 review*):ti OR 'meta analysis':ti OR cochrane:ta)</p> <p>OR</p> <p>'statin (protein)/exp/mj OR statin*:ti OR simvastatin*:ab,ti OR pravastatin*:ab,ti OR rosuvastatin*:ab,ti OR lovastatin*:ab,ti OR fluvastatin*:ab,ti OR cerivastatin*:ab,ti OR pitavastatin*:ab,ti OR atorvastatin*:ab,ti OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj AND ((dutch)/lim OR (english)/lim OR (german)/lim) AND (embase)/lim AND ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR (case:ab,ti AND (control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND (up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ti OR geriatric:ti OR 'community dwelling':ti OR frail*:ti OR ageing:ti OR aging:ti OR septuagenarian:ti OR octogenarian:ti OR nonagenarian:ti OR centenarian:ti OR 'old people':ti OR eldest:ti OR oldest:ti)</p> <p>= 403</p>	
--	---	--

Exclusietabel – PICO2

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Tabel update 2021

Referentie	Reden
Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories : results from the FOURIER trial. European heart journal. 2021;42(47):4821-9.	FOURIER-trial. Onderzoek naar intensieve behandeling versus minder intensieve behandeling
Jin S, Nie X, Li Y, Yuan J, Cui Y, Zhao L. Effect of More Intensive LDL-C-Lowering Therapy on Long-term Cardiovascular Outcomes in Early-Phase Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical therapeutics. 2021;43(7):e217-e29.	SR, geen van de geïncludeerde trials komt in aanmerking.
Elgendy IY, Elshazly MB. LDL-C-lowering therapies reduce major vascular events in patients aged >=75 y. Annals of internal medicine. 2021;174(4):JC38.	Commentaar op een trial
Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, Badariene J, Pineda A, Lira o, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. JAMA cardiology. 2021;6(2):139-47.	FOURIER-trial: analyse bij patiënten met het metabool syndroom
Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B-C, et al. Impact of Lower Versus Higher LDL Cholesterol Targets on Cardiovascular Events After	TST-trial: Analyse naar subgroep diabetes. Echter, alle deelnemers hebben een beroerte gehad.

Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. Diabetes. 2021;70(8):1807-15.	
Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, De Ferrari GM, Lewis BS, Huber K, et al. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. JAMA cardiology. 2020;5(7):787-93.	FOURIER-trial: analyse naar de uitkomst MI subtype
Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(1):36-49.	SR naar de daling in LDL
Robinson JG, Jayanna MB, Bairey Merz CN, Stone NJ. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction: Greatest benefits when LDL-C >100 mg/dl. PloS one. 2020;15(10):e0240166.	Meta-analyse: daling in LDL
Ödesjö H, Björck S, Franzén S, Hjerpe P, Manhem K, Rosengren A, et al. Adherence to lipid-lowering guidelines for secondary prevention and potential reduction in CVD events in Swedish primary care: A cross-sectional study. BMJ Open. 2020;10(10).	Onderzoek naar adherentie en geen follow-up
Gencer B, Mach F, Murphy SA, De Ferrari GM, Huber K, Lewis BS, et al. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. JAMA cardiology. 2020;5(8):952-7.	FOURIER-trial: subgroepanalyse bij patiënten met MI
Alkhalil M. Effects of intensive lipid-lowering therapy on mortality after coronary bypass surgery: A meta-analysis of 7 randomised trials. Atherosclerosis. 2020;293:75-8.	SR bij patiënten die een CABG ondergingen
Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Lee LV, et al. Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alirocumab versus control. Atherosclerosis. 2019;288:85-93.	Meta-analyse van ODYSSEY-trials en subgroepen comorbiditeiten (niet alleen vergelijking intensief versus minder-intensief of uitkomsten gerelateerd aan LDL-daling)
Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bregeault M-F, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2019;140(2):103-12.	Duplicaat van publication ODESSEY-OUTCOMES-trial
Rosenson RS, Hegele RA, Koenig W. Cholesterol-Lowering Agents. Circulation research. 2019;124(3):364-85.	Narratieve review
Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute	Subgroepanalyse: diabetes (alle patiënten hadden HVZ)

coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(8):618-28.	
Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, Ceska R, Ezhov MV, Connolly DL, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. JAMA cardiology. 2019;4(7):613-9.	Analyse FOURIER-trial van totaal aantal events
Lee J, Holbrook A. Pooled RCTs: Lowering LDL-C levels using statins reduces major vascular events in all age groups. Annals of internal medicine. 2019;170(12):JC65.	Commentaar op een meta-analyse
Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation. 2019;140(25):2054-62.	Analyse ODESSEY OUTCOMES-trial naar effect op verschillende vormen van beroerte.
Dicembrini I, Giannini S, Ragghianti B, Mannucci E, Monami M. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Endocrinological Investigation. 2019;42(9):1029-39.	SR: gezocht tot dec 2017 (recentere reviews beschikbaar)
Soran H, Adam S, Durrington PN. Optimising treatment of hyperlipidaemia: Quantitative evaluation of UK, USA and European guidelines taking account of both LDL cholesterol levels and cardiovascular disease risk. Atherosclerosis. 2018;278:135-42.	Onderzoek naar behandeling conform richtlijnen en het effect op LDL
Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.	Onderzoek naar intensieve behandeling versus minder intensieve behandeling
Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis. JAMA Cardiology. 2018;3(9):823-8.	Onderzoek naar baseline LDL 1,8 en effect van verlaging
Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering:	Meta-analyse: daling in LDL

A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1566-79.	
Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, R�ber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: A meta-analysis of randomized trials. European Heart Journal. 2018;39(14):1172-80.	SR: Trials hebben we reeds geincludeerd in de module
Kaasenbrood L, Ray KK, Boekholdt SM, Smulders YM, LaRosa JC, Kastelein JJP, et al. Estimated individual lifetime benefit from PCSK9 inhibition in statin-treated patients with coronary artery disease. Heart (British Cardiac Society). 2018;104(20):1699-705.	Onderzoek naar het geschatte effect van PCSK9
Hong N, Lee YH, Tsujita K, Gonzalez JA, Kramer CM, Kovarnik T, et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: A meta-analysis. Endocrinology and Metabolism. 2018;33(2):219-27.	SR: Effect bij diabetes. Geen van de geincludeerde trials voldoet aan de huidige selectiecriteria (geen vergelijking tussen intensief versus minder intensief, patiënten met HVZ en diabetes of geen primaire uitkomstmaat HVZ).
Soran H, Kwok S, Adam S, Ho JH, Durrington PN. Evidence for more intensive cholesterol lowering. Current Opinion in Lipidology. 2017;28(4):291-9.	Recentere reviews beschikbaar
He X, Liu T, Pan Y, Li X. Efficacy of LDL-C lowering therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2017;17(5):550-6.	Effect van therapie bij NSTEMI-ACS
Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J-G, Murphy SA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA cardiology. 2017;2(5):547-55.	Effect van lage LDL-C-waarden na behandeling
Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglul SL, Lewis BS, et al. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. JAMA cardiology. 2017;2(12):1385-91.	Onderzoek of een lager LDL-niveau zinvol is.
Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017;38(32):2459-72.	Causaliteit van LDL op ACS
Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin	Kosteneffectiviteit van ezetimib en statine in Amerika

therapy in the United States. Journal of Medical Economics. 2017;20(7):723-31.	
Anonymous. Ezetimibe + statin: insufficient benefit. Prescrire international. 2016;25(175):245-6.	Commentaar op een trial
Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. The Lancet. 2015;385(9976):1397-405.	Onderzoek naar man-vrouwverschil
Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine. 2015;372(25):2387-97.	Reeds geïncludeerd in de eerdere literatuuranalyse
Yan YL, Qiu B, Hu LJ, Jing XD, Liu YJ, Deng SB, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2013;69(12):2001-9.	SR: recentere reviews beschikbaar
Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holl LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. The Lancet. 2010;376(9753):1670-81.	SR: recentere reviews beschikbaar

Zoekverantwoording - PICO2

Uitgangsvraag: Welke streefwaarde van LDL dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verschillende mate van verhoogd risico op het hart- en vaatziekten?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 26-06-2017, 16-12-2021
Periode: 2005-juni 2017, 2017-	Talen: E N , nvt. 16-12-2021
Toelichting: 16-12-2021 Er is een update uitgevoerd van de strategie van 2017. Daarbij is ervoor gekozen om de totale strategie specifiek op te zetten. Er is geen beperking toegepast op taal en tijd en er is gezocht vanaf 1-1-2017.	

Embase

16-12-2021

No.	Query	Results
#16	#14 NOT #13	686
#15	#9 AND #14	1
#14	#11 AND #12	900
#13	#10 AND #12	362

No.	Query	Results
#12	#4 AND [1-1-2017]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3465
#11	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1852245
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	733409
#9	a AND comparison AND of AND two AND ldl AND cholesterol AND targets AND after AND ischemic AND stroke AND p. AND amarenco, AND j.s. AND kim, AND labreuche, AND h. AND charles, AND j. AND abtan, AND y. AND b éjot, AND l. AND cabrejo	1
#8	#4 AND #7	3
#7	#5 OR #6	3
#6	efficacy AND safety AND more AND intensive AND lowering AND ldl AND cholesterol AND a AND 'meta analysis' AND of AND data AND from AND 170 AND 000 AND participants AND 2010 AND baigent	2
#5	between AND achieved AND 'low density' AND lipoprotein AND levels AND major AND adverse AND cardiac AND events AND in AND patients AND with AND stable AND ischemic AND heart AND disease AND taking AND statin AND treatment	1
#4	#1 AND #2 AND #3	17720
#3	'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti,ab OR statin*:ti,ab OR atorvastatin*:ti,ab OR lovastatin*:ti,ab OR meglutol*:ti,ab OR pravastatin*:ti,ab OR rosuvastatin*:ti,ab OR simvastatin*:ti,ab OR 'lipid modifying':ti	2613098

No.	Query	Results
	OR 'lipid level*':ti,ab OR 'reference value'/exp OR 'reference value*':ti,ab,kw OR target*':ti,ab,kw	
#2	'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab	3228633
#1	'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR (((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab)	101123

26-6-2021

Embase (Elsevier)	<p>'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR ((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab</p> <p>AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab)</p> <p>AND (preventi*':ti,ab OR control:ti,ab OR therapy:ti,ab OR 'drug therapy':lnk OR prevention:lnk OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti,ab OR statin*':ti,ab OR atorvastatin*':ti,ab OR lovastatin*':ti,ab OR meglutol*':ti,ab OR pravastatin*':ti,ab OR rosuvastatin*':ti,ab OR simvastatin*':ti,ab OR target*':ti,ab OR risk:ti OR mortality:ti,ab OR incidence:ti OR relation*':ti OR association:ti OR 'lipid modifying':ti OR 'lipid level*':ti,ab OR reduction:ti,ab OR lowering:ti,ab OR 'reference value'/exp)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2005-2017]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*':ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (622) – 190 uniek</p> <p>Specifiekere search voor RCTs:</p> <p>((('low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR (((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab))</p> <p>AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab)</p> <p>AND ('hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti OR statin*':ti OR atorvastatin*':ti OR lovastatin*':ti OR meglutol*':ti OR pravastatin*':ti OR rosuvastatin*':ti OR simvastatin*':ti OR target*':ti) OR 'lipid lowering therapy':ti,ab OR 'intensive lipid lowering':ti,ab)</p> <p>AND ((random*':ti OR 'randomized controlled trial'/exp) NOT 'conference abstract':it)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2017]/py (539) – 197 uniek</p>
----------------------	---

Module 2.1 Schatten van het risico op hart- en vaatziekten (en implicaties voor het aanbieden van behandeling)

Uitgangsvraag

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

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

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

Inleiding

Alle huidige richtlijnen voor de preventie van hart- en vaatziekten bevelen beoordeling van het totale risico op hart- en vaatziekten (HVZ) aan. Preventie van hart- en vaatziekten is gericht op identificeren van personen met een hoog 10-jaars- en/of lifetime-risico: hoe hoger het risico, hoe meer reden intensiever in te grijpen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice uit 2021 (Visseren, 2021).

Overwegingen

Update 2023

Belangrijkste veranderingen t.o.v. de vorige versie:

1. SCORE is aangepast naar SCORE2. Met deze wijzigingen wordt een schatting gemaakt op basis van fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten. Ook is de schatting verbeterd ten opzichte van de vorige tool.
2. De indeling in een bepaalde risicoklasse is leeftijdsafhankelijk opgesteld.
3. Het gebruik van de kleuren is aangepast in de tabel met risicocategorieën en de SCORE2-tabel.

Opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel

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

- anamnese:
 - leeftijd;
 - geslacht;
 - roken (bij voormalig rokers navragen hoe lang geleden men gestopt is en hoeveel is gerookt: pakjaren);
 - voeding (zie module 4.1.5);
 - psychosociale risicofactoren (zie module 4.1.2)
 - alcoholgebruik (in eenheden/dag);
 - lichamelijke activiteit (zie module 4.1.3).
- lichamelijk onderzoek:
 - systolische bloeddruk (zie module 4.3.1);
 - body mass index (aangevuld met middelomtrek) (zie module 3.3.2).
- laboratoriumonderzoek:
 - lipidspectrum (TC, HDL-C, LDL-C, triglyceriden, non-HDL-C; zie module 4.2);
 - bij voorkeur nuchter glucosegehalte;

- serumcreatininegehalte met (via de CKD-EPI-formule) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en albumine/creatinine ratio in de urine.

Familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten is geen onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekte. Vaak gaat het gepaard met andere risicofactoren, bijvoorbeeld hoog cholesterol. Een positieve familieanamnese van hart- en vaatziekten kan wel aanleiding zijn om laagdrempelig een risicoprofiel op te stellen.

Risicocategorieën bij wie geen kwantitatieve risicoschatting noodzakelijk is

Voor veel patiënten is een risicocategorie aan te wijzen zonder dat hun risico kwantitatief geschat hoeft te worden. Dit betreft patiënten met reeds bestaande hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, chronische nierschade, sterk verhoogde bloeddruk of bekende Familiaire Hypercholesterolemie (tabel 1.1).

Tabel 1.1 Patiëntgroepen

Patiëntencategorie	Subgroepen	Risico-categorieën
Patiënten met vastgestelde hart- en vaatziekte		
Gedocumenteerde atherosclerotische HVZ, klinisch of ondubbelzinnig op beeld aangetoond. Gedocumenteerde klinische atherosclerotische HVZ omvat eerdere AMI, ACS, coronaire revascularisatie en andere arteriële revascularisatie procedures, beroerte en TIA, aorta aneurysma en PAV. Ondubbelzinnig aangetoonde atherosclerotische HVZ op beeldvorming omvat onder andere plaque op coronaire angiografie of echografie van de halsslagader of op CTA. Dit omvat NIET: enige toename van continue beeldvorming parameters zoals intima-media dikte van de halsslagader of coronaire kalk.	n.v.t.	Zeer hoog risico
Patiënten met type 2 diabetes mellitus		
Patiënten met type 1 DM ouder dan 40 jaar kunnen ook geïnclassificeerd worden volgens deze categorieën	Patiënten met goed gecontroleerde relatief kort bestaande DM (< 10 jaar), geen bewijs van eindorgaanschade en geen extra atherosclerotische HVZ- risicofactoren	Matig verhoogd risico
	Patiënten met >10 jaar DM of gebrekkige glycemische regulatie, zonder ernstige (zie onder) eindorgaanschade of HVZ	Hoog risico
	Patiënten met DM met vastgestelde atherosclerotische HVZ en/of ernstige eindorgaanschade: <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <45 ml/min/1,73 m² ongeacht albuminurie • eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² en microalbuminurie (ACR 3-30 mg/mmol) 	Zeer hoog risico

	<ul style="list-style-type: none"> • Proteïnurie (ACR > 30 mg/mmol) • Aanwezigheid van microvasculaire aandoeningen op minstens 3 verschillende plaatsen (bijv. microalbuminurie plus retinopathie plus neuropathie) 	
Patiënten met chronische nierschade (CNS)		
CNS zonder diabetes of atherosclerotische HVZ	Matige CNS (eGFR 30–44 mL/min/1,73 m ² en ACR <3 mg/mmol of eGFR 45–59 mL/min/1,73 m ² en ACR 3–30 mg/mmol of eGFR ≥60 mL/min/1,73 m ² en ACR >30 mg/mmol)	Hoog risico
	Ernstige CNS (eGFR <29 mL/min/1,73 m ² of eGFR 30–44 mL/min/1,73 m ² en ACR 3–30 mg/mmol of eGFR 45–59 mL/min/1,73 m ² en ACR >30 mg/mmol)	Zeer hoog risico
Personen met een sterk verhoogde bloeddruk		
Bloeddruk ≥ 180 mmHg*	n.v.t.	Hoog risico
Familiaire Hypercholesterolemie (FH)		
Personen met aangetoonde FH	n.v.t.	Hoog risico

ACR, albumine-creatinine ratio; ACS, acuut coronair syndroom; AMI, acuut myocardinfarct; CTA, CT-angiografie; CNS, chronische nierschade; DM, diabetes mellitus; GFR, glomerulaire filtratie snelheid; HVZ, hart- en vaatziekten; n.v.t., niet van toepassing; PAV, perifere arteriële vaatlijden; TIA, transient ischemische aanval
 * Voor personen met een bloeddruk tussen 160 en 180 mmHg, zie ook module Hoogte van de bloeddruk.

Om tot een classificatie van het risico op een HVZ te komen wordt eerst tabel 1.1 geraadpleegd. Wordt aan geen van de daar genoemde -criteria voldaan, dan gebruikt men de SCORE2(-OP)-tabel voor het schatten van het risico.

Het kwantificeren van het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten bij personen (40-70 jaar) zonder een hart- en vaatziekte en waar nog geen behandeling is gestart of waar de risicofactoren stabiel zijn voor meerdere jaren geschiedt met de SCORE2-tabel (Tabel 1.2). Bij personen 70 tot 90 jaar kan het 10-jaars hart- en vaatziekte risico worden geschat met SCORE2-OP (Oudere Personen) tabel (in Tabel 1.2 zijn alleen personen 70 tot 80 jaar opgenomen omdat preventieve behandelbeslissingen in die leeftijdscategorie in de praktijk het meest relevant zijn).

Tabel 1.2 SCORE2-tabel & SCORE2-OP-tabel*

SCORE2 & SCORE2-OP		Risico			
10-jaars risico (fataal en niet-fataal) Hart- en vaatziekten	laag	<50 jaar	50-69 jaar	≥70 jaar	
	matig verhoogd	<2,5%	<5%	<15%	
	hoog	≥2,5 to <7,5%	≥5 to <10%	≥15%	

De groepen met een zeer hoog risico vallen buiten deze tabel.

Bloeddruk	Vrouwen				Leeftijd	Mannen											
	Niet-rokers		Rokers			Niet-rokers		Rokers									
160-179	15	15	16	17	21	22	23	24	75 - 79	19	21	24	27	24	27	31	34
140-159	13	13	14	15	18	19	20	21		16	18	21	23	21	23	26	30
120-139	11	11	12	13	15	16	17	18		14	15	18	20	18	20	23	26
100-119	9	10	10	11	13	14	15	15		12	13	15	17	15	17	19	22
160-179	10	11	12	12	17	18	19	20	70 - 74	15	16	18	19	22	24	26	28
140-159	9	9	10	10	14	15	16	16		12	13	14	16	18	19	21	23
120-139	7	7	8	8	11	12	13	14		10	11	12	13	14	16	17	19
100-119	6	6	6	7	9	10	10	11		8	8	9	10	12	13	14	15
160-179	8	8	9	9	12	12	13	13	65 - 69	11	12	12	13	15	16	17	19
140-159	7	7	7	7	10	10	11	11		9	10	11	11	13	14	15	16
120-139	5	6	6	6	8	9	9	9		8	8	9	10	11	12	13	13
100-119	5	5	5	5	7	7	7	8		6	7	7	8	9	10	11	11
160-179	6	6	7	7	10	10	11	11	60 - 64	8	9	10	11	13	14	15	17
140-159	5	5	5	6	8	8	9	9		7	8	8	9	10	11	13	14
120-139	4	4	4	5	6	7	7	8		6	6	7	8	9	10	10	11
100-119	3	3	4	4	5	6	6	6		5	5	6	6	7	8	9	10
160-179	4	5	5	5	8	8	9	10	55 - 59	7	7	8	9	10	12	13	15
140-159	3	4	4	4	6	7	7	8		5	6	7	8	9	10	11	12
120-139	3	3	3	3	5	5	6	6		4	5	5	6	7	8	9	10
100-119	2	2	3	3	4	4	5	5		4	4	4	5	6	6	7	8
160-179	3	4	4	4	6	7	7	8	50 - 54	5	6	7	8	9	10	11	13
140-159	3	3	3	3	5	5	6	6		4	5	5	6	7	8	9	10
120-139	2	2	2	3	4	4	5	5		3	4	4	5	6	6	7	8
100-119	2	2	2	2	3	3	4	4		3	3	3	4	4	5	6	7
160-179	2	3	3	3	5	5	6	7	45 - 49	4	5	6	6	7	8	10	11
140-159	2	2	2	3	4	4	5	5		3	4	4	5	6	7	8	9
120-139	1	2	2	2	3	3	4	4		2	3	3	4	4	5	6	7
100-119	1	1	1	1	2	2	3	3		2	2	3	3	3	4	5	5
160-179	2	2	2	3	4	4	5	6	40 - 44	3	4	5	5	6	7	8	10
140-159	1	1	1	1	3	3	4	4		2	3	3	4	5	5	6	8
120-139	1	1	1	1	2	3	3	3		2	2	3	3	3	4	5	6
100-119	1	1	1	1	2	2	2	2		1	2	2	2	3	3	4	5

Non-HDL cholesterol (mmol/L)

Laag risico: aanbieden van medicamenteuze behandeling doorgaans niet aangewezen
 Matig verhoogd risico : aanbieden van medicamenteuze behandeling doorgaans niet aangewezen.
 Speciale aandacht is gewenst bij jonge mensen in verband met het lifetimerisico
 Hoog risico : overweeg medicamenteuze behandeling aan te bieden.

NB 1. De tabel geeft een schatting van het 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten. Deze schatting moet leiden tot een gesprek tussen patiënt en zorgverlener waarin wordt besproken wat het gewenste beleid is. Er geldt geen absolute grens van het risico op hart- en vaatziekten waarboven intensieve leefstijladviezen en medicamenteuze behandeling van risicofactoren sowieso moeten plaatsvinden. Evenmin zijn er risicodrempels waaronder adviezen of behandelingen zonder meer niet aangewezen zijn.

2. De SCORE2(-OP)-tabel is te vinden in apps en op websites, zoals www.U-Prevent.nl. *Deze tabel geldt voor Europese landen met een laag risico op hart- en vaatziekten. Voor mensen die afkomstig zijn uit andere risicogebieden in Europa, zie de app en website van U-prevent (www.U-Prevent.nl).

De risicoschattingstool SCORE uit de vorige CVRM-richtlijn is geüpdatet en opnieuw gevalideerd. Dat was nodig omdat de oude SCORE het risico in Nederland overschatte (SCORE2, 2021). Op basis van recente gegevens uit 45 prospectieve cohortstudies uit 13 landen is een model ontwikkeld, welke in 25 prospectieve cohortstudies uit 15 Europese landen is gevalideerd (SCORE2, 2021 en SCORE2-OP, 2021). Het SCORE2-model schat het 10-jaarsrisico op fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten voor een individu in de leeftijd van 40 tot 70 jaar bij wie risicofactoren, behandeld of onbehandeld, de afgelopen jaren ongeveer stabiel zijn geweest. Voor personen tussen 70 en 90 jaar is het SCORE2-OP-model ontwikkeld.

De SCORE2- en SCORE2-OP-modellen houden rekening met concurrerende risico's op niet-cardiovasculaire sterfte. Hierdoor wordt voorkomen dat het risico bij met name oudere mensen wordt overschat. In deze nieuwe modellen wordt non-HDL-C (totaal cholesterol minus HDL-C) gebruikt in plaats van de ratio van totaal cholesterol en HDL-C, omdat hiermee het cholesterol in alle apoB-houdende, 'slechte', lipoproteïnen wordt meegenomen. Non-HDL-C kan bovendien niet-nuchter worden bepaald.

Het voordeel van SCORE2(-OP) ten opzichte van de vorige SCORE-tabel is dat het 10-jaarsrisico op fatale en niet-fatale (hartinfarct en beroerte) hart- en vaatziekten wordt voorspeld in plaats van alleen het sterfterisico door hart- en vaatziekten. Niet-fatale hart- en vaatziekten komen veel voor, hebben grote impact op het leven van patiënten, zorgen voor ziekenhuisopnames en kosten, en vormen een expliciet preventiedoel in de CVRM-richtlijn. De precisie van de schattingen met SCORE2(-OP) is beter en de geschatte uitkomsten relevanter. Daarnaast kunnen de geschatte risico's met SCORE2(-OP) werkelijk worden uitgelegd als 'dit is uw 10-jaarsrisico op (fatale en niet-fatale) hart- en vaatziekten in de komende 10-jaar'. Met de oude SCORE was de formele uitleg 'dit is uw 10-jaarsrisico om te overlijden aan hart- en vaatziekten als u in die 10-jaar niet aan iets anders bent overleden'. Het advies is daarom om SCORE2(-OP) te gebruiken voor het schatten en communiceren van het 10-jaarsrisico op fatale en niet fatale hart- en vaatziekten.

De werkgroep heeft veelvuldig gediscussieerd over het kleurgebruik in de SCORE2 tabel en heeft verschillende opties (onder andere grijs- en groentinten) de revue laten passeren. Uiteindelijk is gekozen voor de kleuren groen, geel, oranje. Behandeldrempels zijn niet absoluut noch imperatief, wat door het gebruik van bepaalde kleuren door gebruikers vaak wel zo geïnterpreteerd werd. Verderop wordt de vertaling van risico naar behandeladviezen besproken.

Gebruik van de SCORE2(-OP)-tabel

- De risicotabel is alleen geschikt voor personen die niet volgens tabel 1.1 (op basis van comorbiditeit of extreme risicofactoren) in een specifieke risicocategorie vallen. In de derivatie- en validatiecohorten van SCORE2(-OP) zaten deelnemers met en zonder bloeddruk- en cholesterolverlagende behandeling. De risicoschattingen kunnen daarom, bij stabiele waarden over langere tijd (enkele jaren) van bloeddruk of lipidenprofiel naar verwachting betrouwbaar worden geschat. Mensen die recent gestopt zijn met roken, hebben niet direct het risico van niet-rokers, maar zullen wel naar die risico's toe migreren afhankelijk van het aantal jaren roken en de leeftijd waarop met roken is gestopt.
- Zoek voor een schatting van het gecombineerde 10-jaarsrisico op een niet-fatale en fatale hart- en vaatziekte in de tabel geslacht, rookstatus, leeftijd, systolische bloeddruk en non-HDL-cholesterol.

- Met behulp van de tabel kan alleen het gecombineerde 10-jaars absolute risico op niet-fatale en fatale hart- en vaatziekte worden berekend voor personen tussen de 40 en 80 jaar.
- Gebruik SCORE2 uit de regio van het land van herkomst bij personen die (zeer) recent in Nederland zijn komen wonen. De tabellen uit de andere regio's zijn te vinden in de app en website van U-prevent (www.U-Prevent.nl). Nederland behoort tot de Europese regio met een laag risico op hart- en vaatziekten. De risico's in de andere Europese regio's zijn hoger. Hoe langer iemand in een nieuwe HVZ risico regio woont hoe meer deze persoon het risico niveau krijgt van de nieuw risico regio.

Van risico naar behandeladviezen

Wanneer is risicoreductie nu voldoende om tot een behandeladvies over te gaan? De klinische relevantie van risicoreductie wordt bepaald door een combinatie van factoren:

- 1) Het relatief risico, waarbij een $RR < 0.9$ bij de totstandkoming van deze richtlijn is beschouwd als *mogelijk* klinisch relevant.
- 2) Daarna wordt de relatieve risicoreductie omgezet in een absolute risicoreductie waarbij het basisrisico, zoals die gegeven wordt in de Scoretabellen (en lopend van 10% tot $\geq 20\%$ absoluut risico op HVZ in 10 jaar tijd), als leidend beschouwd.
- 3) Van daaruit kan de NNT over 10 jaar berekend worden (uitgaande van de Scoretabellen gaat het dan om het absolute risico op HVZ over een tijdsperiode van 10 jaar).

Zowel voor de risicocategorieën in tabel 1.1. als voor gezonde personen bij wie het 10-jaarsrisico met behulp van SCORE2(-OP) wordt geschat, geldt dat er geen absolute grens van het risico op hart- en vaatziekten bestaat waarboven intensieve leefstijladviezen en medicamenteuze behandeling van risicofactoren sowieso moeten plaatsvinden. Evenmin zijn er risicodrempels waarónder adviezen of behandelingen zonder meer niet aangewezen zijn. In het algemeen geldt dat de intensiteit van de adviezen toeneemt met toenemend risico. Het effect van interventies neemt toe met toenemend basisrisico; met andere woorden, het aantal personen dat behandeld moet worden om één event/uiting van hart- en vaatziekten te voorkomen (number needed to treat, NNT), neemt af met toenemend basisrisico (Sundstrom, 2014; Thomopoulos, 2014a; Thomopoulos, 2014b). Vanzelfsprekend zijn beslissingen over leefstijlveranderingen en het starten van een behandeling mede gebaseerd op de voorkeuren van de patiënten, nadat zij geïnformeerd zijn over het risico op hart- en vaatziekten en het verwachte effect van leefstijlveranderingen en de (medicamenteuze) behandeling van risicofactoren.

Met betrekking tot het berekende risico is gekozen voor leeftijd-specifieke indicatieve risicodrempels (tabel 1.3). De achterliggende reden is dat relatief jonge personen zelfs bij aanwezigheid van meerdere (zelfs sterk verhoogde) risicofactoren weliswaar een laag 10-jaarsrisico hebben, maar een heel hoog lifetimerisico (zie Figuur 1.1, 1.2 en 1.3). Hanteren van dezelfde risicodrempels als op middelbare en hogere leeftijd zou leiden tot het niet herkennen van dit hoge lifetimerisico en dus tot onderbehandeling van jonge personen die toch een groot risico lopen om tijdens hun leven een hart- en vaatziekte te ontwikkelen. Hoewel er geen onomstotelijk bewijs bestaat voor het uiteindelijke effect van medicatie gedurende vele decennia bij deze relatief jonge personen, neemt de werkgroep aan dat het lifetimerisico van jongeren met een vergelijkbaar percentage gereduceerd kan worden.

Tabel 1.3 Leeftijd-specifieke risicodrempels

	< 50 jaar*	50 - 69 jaar*	≥ 70 jaar
Laag risico	< 2,5%	< 5%	-
Matig verhoogd risico	2,5 – 7,5%	5 - 10%	<15%

Hoog risico	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%
Zeer hoog risico	Zie tabel 1.1 voor de groepen met een zeer hoog risico		

* Risicopercentsages zijn 10-jaarsrisico op fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten volgens de SCORE-risicotabel

Bij het vertalen van risicocategorieën naar behandeladviezen is ten slotte rekening gehouden met een vergelijking met de vorige CVRM-richtlijn, zodanig dat er in totaal niet méér personen voor medicamenteuze behandeling in aanmerking komen (SCORE2, 2021) dan in de vorige richtlijn. In vergelijking met de vorige CVRM-richtlijn zal, vanwege meer nadruk of lange-termijnrisico's, bij jonge personen iets vaker (medicamenteuze) behandeling gestart worden. Daarentegen is het behandeladvies bij mensen ≥70 jaar terughoudender geworden en zal bij hen dientengevolge minder vaak tot (medicamenteuze) behandeling worden overgegaan.

Voor adviezen omtrent een gezonde leefstijl ligt het niet voor de hand een risicodrempel te hanteren. Voor intensieve leefstijlbegeleidingsprogramma's kunnen risicodrempels wel opportuun zijn, mede afhankelijk van de kosten van deze programma's en de moeite die het kost om dergelijke intensieve leefstijladviezen vol te houden. Voor medicamenteuze behandeling van bloeddruk en LDL-C om behandeldoelen te bereiken stellen wij de volgende vertaling van de in tabellen 1.1 en 1.3 genoemde risico's naar medicamenteuze behandeladviezen voor:

- **Laag risico (zie tabel 1.1. en tabel 1.3.):** aanbieden van medicamenteuze behandeling doorgaans niet aangewezen.
- **Matig verhoogd risico (zie tabel 1.1. en tabel 1.3.):** aanbieden van medicamenteuze behandeling doorgaans niet aangewezen. Speciale aandacht is gewenst bij jonge mensen in verband met het lifetimerisico (zie bijlage met tabel Lifetimerisico).
- **Hoog risico (zie tabel 1.1. en 1.3.):** overweeg medicamenteuze behandeling aan te bieden.
- **Zeer hoog risico (zie tabel 1.1.):** aanbieden van medicamenteuze behandeling aanbevolen.

Een bloeddruk tussen de 160 en 180 mmHg kan worden meegewogen bij het opstellen van een behandelplan. Zie ook module 3.1 Behandeling bloeddruk bij CVRM.

Drie opmerkingen bij het bovenstaande zijn belangrijk:

- De aanbevelingen betreffen niet het **voorschrijven** van medicatie, maar het **aanbieden** van medicatie om bloeddruk- en LDL-C-streefwaarden te bereiken. Dit aanbieden moet gepaard gaan met informatievoorziening en het samen met de patiënt beslissen of medicamenteuze behandeling wordt gestart. Zie voor een toelichting op "Samen beslissen" de teksten verderop in deze module.
- Vooral in de groep met een matig verhoogd risico kan de overweging van de zorgverlener om medicatie wel of niet aan te bieden, alsmede de gezamenlijke besluitvorming over het starten van medicatie, gevoed worden door de af- of aanwezigheid van bepaalde risicomodificatoren (zie volgende paragraaf; met name psychosociale factoren, kalkscore indien beschikbaar, bloeddruk tussen de 160-180 mmHg). Deze risicomodificatoren kunnen het geschatte risico naar boven (bij ongunstig profiel) of naar beneden (bij gunstig profiel) bijstellen en dus ook een rol spelen bij de gezamenlijke beslissing al dan niet medicatie voor te schrijven.
- Bij alle patiënten kunnen andere benaderingen van risico en risicoreductie (bijvoorbeeld lifetime-risico, verwachte winst van medicamenteuze behandeling; in 10-jaarsrisico of verwachte ziektevrije levensduur; zie figuren 1.1 en 1.2) het soms makkelijker maken een beslissing te nemen. Uiteraard spelen ook de wensen van de

patiënt en, zeker bij patiënten van 70 jaar of ouder, kwetsbaarheid, polyfarmacie en comorbiditeit een rol bij besluitvorming.

Overige risicofactoren en specifieke risico-verhogende aandoeningen

Tabel 1.4 vat samen welke aanvullende informatie relevant kan zijn voor risicoschatting.

Voor details: zie module 4 *Andere onafhankelijke voorspellers van CVRM op de Richtlijndatabase*.

- Naast de aandoeningen in tabel 1.1 en de risicofactoren in de SCORE2(-OP) risicoscore kan aanvullende informatie relevant zijn voor het risico op hart- en vaatziekten. De werkgroep adviseert aanvullende risicofactoren alleen te overwegen als deze risicofactor de risicoclassificatie aantoonbaar verbetert *en* als gebruik ervan in de dagelijkse praktijk haalbaar is.
Over het algemeen is aanvullende risico-informatie het nuttigst wanneer het risico van de persoon dicht bij een risicodrempel voor besluitvorming ligt, wat doorgaans het geval zal zijn in de groepen ‘matig verhoogd risico’ of ‘verhoogd risico’. Bij situaties met een zeer hoog of laag risico zal aanvullende risico-informatie meestal niets veranderen aan de aanbevelingen. De *aanwezigheid* van extra risicofactoren kan het risico voor een persoon verhogen, en *afwezigheid* van die factoren verlaagt juist het geschatte risico van een persoon. Aanvullende risico-informatie waarvan het best is aangetoond dat deze relevant is, zijn psychosociale factoren, en de coronaire kalkscore (Visseren, 2021):
 - Psychosociale factoren: deze risico-informatie omvat componenten van mentale gezondheid (stress, somberheid, eenzaamheid) en socio-economische positie (Visseren, 2021). De exacte operationalisatie is moeilijk, maar in evidente uitersten van dit spectrum zal het met SCORE2 geschatte risico aanmerkelijk lager of hoger zijn dan volgens de berekening/risicotabel (zie ook Module 4).
 - Coronaire kalkscore: De kalkscore is vooral geschikt voor mensen in de leeftijdscategorie 50-70 jaar en kan in die groep overwogen worden bij twijfel over wel of geen preventieve behandeling te starten. Zie module 2.2 voor toelichting en aanbevelingen.
- Andere factoren die vaak in de literatuur worden besproken maar nog onbewezen reclassificatie-potentie hebben, worden besproken in andere modules. Bekende voorbeelden hiervan zijn familieanamnese en BMI, die de risicoschatting niet beïnvloeden, maar wel aanleiding kunnen zijn laagdrempelig een risicoprofiel op te stellen omdat ze gepaard gaan met een hogere prevalentie van een ongunstig patroon van de bekende traditionele risicofactoren. Eén zeer recent onderzoek suggereert dat SCORE2 het risico onderschat bij Nederlandse mensen van Surinaamse origine, vooral die met een Zuid-Aziatische achtergrond (Kist, 2023). Mogelijk kan verdiscontering van socio-economische positie als risico-modificator deze onderschatting (tenminste gedeeltelijk) compenseren.
- Tenslotte zijn er specifieke kenmerken/aandoeningen waarbij het risico op hart- en vaatziekte verhoogd kan zijn. Zie tabel 1.4 en modules 4 en 5.

Tabel 1.4 Aanvullende informatie voor risicoschatting

Psychosociale factoren (m.n. mentale gezondheid en socio-economische positie)
Coronaire-kalkscore
Etnische achtergrond
Socio-economische positie

Reumatische en chronisch inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde artritis, artritis psoriatica en ankyloserende spondylitis
Respiratoire aandoeningen, m.n. OSA en COPD
Hiv-infectie

Risicocommunicatie

Bij het communiceren van het risico op hart- en vaatziekten dat iemand heeft, is het essentieel dat de patiënt begrijpt wat het risico betekent, begrijpt waardoor dit risico wordt bepaald, en inziet wat de consequenties zijn van eventuele (niet-)medicamenteuze behandeling. Door het risico op hart- en vaatziekten en de effecten van leefstijlverandering en risicofactorbehandeling te concretiseren en te individualiseren, en door de communicatie hierover aan te laten sluiten op de voorkeuren en begrip van patiënten, wordt het proces van samen beslissen gefaciliteerd. Tabel 1.5 geeft adviezen voor onderdelen van risicocommunicatie.

Tabel 1.5 Elementen van risico-communicatie

Wat is de aanleiding om uw risico te schatten?
Wat is uw 10-jaarsrisico op basis van SCORE2(-OP) of vanwege het behoren tot een risicogroep uit tabel 1.1
Overweeg, vooral bij relatief jonge personen, aanvullende risico-perspectieven, zoals het lifetime-risico (LIFE-CVD; www.U-Prevent.nl) of de hartleeftijd, te geven
Welke risicofactoren spelen bij u een belangrijke rol bij het bepalen van uw risico?
Wat is belangrijk voor u; fysiek functioneren, mentale gezondheid, sociaal functioneren? De voorkeur van de één gaat misschien uit naar leefstijlinterventie, voor de ander is medicatie een meer passende oplossing
Wat kunt u qua risico winnen, bijv. door te stoppen met roken of te starten met medicatie. Dit kan worden uitgedrukt in hoeveel extra jaren vrij van hart- en vaatziekten gemiddeld worden gewonnen door te stoppen met roken (figuur 1.1), 1 mmol/l LDL-C verlaging (figuur 1.2) of 10 mmHg systolische bloeddrukdaling (figuur 1.3) (zie voor meer informatie hierover: www.U-Prevent.nl)

LIFE-CVD2 model

		Winst aan hart- en vaatziekte vrij leven (in jaren) door stoppen met roken				<table border="1"> <tr><td>< 0,5 jaar</td></tr> <tr><td>0,5 - 0,9 jaar</td></tr> <tr><td>1,0 - 1,4 jaar</td></tr> <tr><td>1,5 - 2,0 jaar</td></tr> <tr><td>≥ 2,0 jaar</td></tr> </table>				< 0,5 jaar	0,5 - 0,9 jaar	1,0 - 1,4 jaar	1,5 - 2,0 jaar	≥ 2,0 jaar											
		< 0,5 jaar																							
0,5 - 0,9 jaar																									
1,0 - 1,4 jaar																									
1,5 - 2,0 jaar																									
≥ 2,0 jaar																									
		Vrouwen		Mannen																					
Bloeddruk	Rokers	Leeftijd		Rokers																					
160-179	2,3 2,5 2,6 2,8	75 - 79	2,2 2,3 2,4 2,5	2,1 2,1 2,2 2,3	1,9 2,0 2,1 2,2	1,8 1,9 1,9 2,0	2,8 2,9 3,0 3,1	2,6 2,7 2,8 2,9	2,4 2,5 2,6 2,7																
										140-159	2,2 2,3 2,5 2,6	2,1 2,1 2,2 2,3	1,9 2,0 2,1 2,2	1,8 1,9 1,9 2,0	2,8 2,9 3,0 3,1	2,6 2,7 2,8 2,9	2,4 2,5 2,6 2,7								
																		120-139	2,1 2,2 2,3 2,5	2,1 2,1 2,2 2,3	1,9 2,0 2,1 2,2	1,8 1,9 1,9 2,0	2,8 2,9 3,0 3,1	2,6 2,7 2,8 2,9	2,4 2,5 2,6 2,7
160-179	2,8 2,9 3,1 3,3	2,8 2,9 3,0 3,1	2,8 2,9 3,0 3,1	2,8 2,9 3,0 3,1	2,8 2,9 3,0 3,1	2,8 2,9 3,0 3,1	2,8 2,9 3,0 3,1																		
								140-159	2,6 2,8 2,9 3,0	2,6 2,7 2,8 2,9	2,6 2,7 2,8 2,9	2,6 2,7 2,8 2,9	2,6 2,7 2,8 2,9	2,6 2,7 2,8 2,9											
															120-139	2,5 2,6 2,7 2,8	2,4 2,5 2,6 2,7	2,4 2,5 2,6 2,7	2,4 2,5 2,6 2,7	2,4 2,5 2,6 2,7	2,4 2,5 2,6 2,7				
																						100-119	2,3 2,4 2,6 2,7	2,2 2,3 2,4 2,5	2,2 2,3 2,4 2,5
160-179	3,2 3,4 3,5 3,7	65 - 69	3,4 3,5 3,7 3,9	3,1 3,2 3,4 3,5	2,9 3,0 3,1 3,2	3,0 3,1 3,2 3,3	3,9 4,1 4,4 4,6																		
								140-159	3,0 3,1 3,3 3,4	3,1 3,2 3,4 3,5	2,9 3,0 3,1 3,2	3,0 3,1 3,2 3,3	3,9 4,1 4,4 4,6	3,6 3,8 3,9 4,1											
															120-139	2,8 2,9 3,1 3,2	2,9 3,0 3,1 3,2	2,9 3,0 3,1 3,2	3,0 3,1 3,2 3,3	3,9 4,1 4,4 4,6	3,6 3,8 3,9 4,1				
																						100-119	2,9 3,0 3,1 3,2	3,0 3,1 3,2 3,3	3,0 3,1 3,2 3,3
160-179	3,6 3,8 4,0 4,2	60 - 64	3,9 4,1 4,4 4,6	3,6 3,8 3,9 4,1	3,3 3,4 3,5 3,7	3,0 3,1 3,2 3,3	4,5 4,8 5,1 5,4																		
								140-159	3,3 3,5 3,7 3,8	3,6 3,8 3,9 4,1	3,6 3,8 3,9 4,1	3,3 3,4 3,5 3,7	3,0 3,1 3,2 3,3	4,5 4,8 5,1 5,4											
															120-139	3,1 3,2 3,4 3,5	3,3 3,4 3,5 3,7	3,3 3,4 3,5 3,7	3,3 3,4 3,5 3,7	3,3 3,4 3,5 3,7	3,3 3,4 3,5 3,7				
																						100-119	2,9 3,0 3,1 3,2	3,0 3,1 3,2 3,3	3,0 3,1 3,2 3,3
160-179	4,0 4,2 4,5 4,7	55 - 59	4,5 4,8 5,1 5,4	4,1 4,3 4,5 4,8	3,7 3,8 4,0 4,2	3,3 3,4 3,5 3,7	5,1 5,4 5,8 6,3																		
								140-159	3,7 3,8 4,0 4,2	4,1 4,3 4,5 4,8	4,1 4,3 4,5 4,8	3,7 3,8 4,0 4,2	3,3 3,4 3,5 3,7	5,1 5,4 5,8 6,3											
															120-139	3,3 3,5 3,6 3,8	3,7 3,8 4,0 4,2	3,7 3,8 4,0 4,2	3,7 3,8 4,0 4,2	3,7 3,8 4,0 4,2	3,7 3,8 4,0 4,2				
																						100-119	3,1 3,2 3,3 3,5	3,3 3,4 3,5 3,7	3,3 3,4 3,5 3,7
160-179	4,4 4,6 4,9 5,3	50 - 54	5,1 5,4 5,8 6,3	4,5 4,8 5,1 5,5	4,0 4,2 4,4 4,7	3,6 3,7 3,8 4,0	4,5 4,8 5,1 5,5																		
								140-159	3,9 4,1 4,4 4,6	4,5 4,8 5,1 5,5	4,5 4,8 5,1 5,5	4,0 4,2 4,4 4,7	3,6 3,7 3,8 4,0	4,5 4,8 5,1 5,5											
															120-139	3,5 3,7 3,9 4,1	4,0 4,2 4,4 4,7	4,0 4,2 4,4 4,7	4,0 4,2 4,4 4,7	4,0 4,2 4,4 4,7	4,0 4,2 4,4 4,7				
																						100-119	3,2 3,4 3,5 3,7	3,6 3,7 3,8 4,0	3,6 3,7 3,8 4,0
160-179	4,8 5,1 5,4 5,9	45 - 49	5,6 6,0 6,5 7,1	4,9 5,2 5,6 6,1	4,3 4,5 4,8 5,1	3,8 3,9 4,1 4,3	5,9 6,4 7,0 7,8																		
								140-159	4,2 4,4 4,7 5,0	4,9 5,2 5,6 6,1	4,9 5,2 5,6 6,1	4,3 4,5 4,8 5,1	3,8 3,9 4,1 4,3	5,9 6,4 7,0 7,8											
															120-139	3,7 3,9 4,1 4,3	4,3 4,5 4,8 5,1	4,3 4,5 4,8 5,1	4,3 4,5 4,8 5,1	4,3 4,5 4,8 5,1	4,3 4,5 4,8 5,1				
																						100-119	3,4 3,5 3,7 3,8	3,8 3,9 4,1 4,3	3,8 3,9 4,1 4,3
160-179	5,1 5,5 5,9 6,5	40 - 44	5,9 6,4 7,0 7,8	5,2 5,5 6,0 6,6	4,5 4,7 5,0 5,5	3,9 4,0 4,3 4,5	5,2 5,5 6,0 6,6																		
								140-159	4,4 4,6 5,0 5,4	5,2 5,5 6,0 6,6	5,2 5,5 6,0 6,6	4,5 4,7 5,0 5,5	3,9 4,0 4,3 4,5	5,2 5,5 6,0 6,6											
															120-139	3,8 4,0 4,3 4,6	4,5 4,7 5,0 5,5	4,5 4,7 5,0 5,5	4,5 4,7 5,0 5,5	4,5 4,7 5,0 5,5	4,5 4,7 5,0 5,5				
																						100-119	3,4 3,6 3,8 4,0	3,9 4,0 4,3 4,5	3,9 4,0 4,3 4,5
3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9	3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9																		
Non-HDL cholesterol (mmol/L)																									

Figuur 1.1 Lifetime gezondheidswinst door te stoppen met roken bij gezonde personen zonder hart- en of vaatziekten of diabetes. Lifetime gezondheidswinst is te interpreteren als de toename in levensverwachting vrij van hart- en vaatziekten, in vergelijking met de huidige leefstijl en/of medicamenteuze behandeling.

LIFE-CVD2 model

Winst aan hart- en vaatziekte vrij leven
(in jaren) door 1 mmol/l LDL-c daling



Bloeddruk	Vrouwen				Leeftijd	Mannen							
	Niet-roker		Roker			Niet-roker		Roker					
160-179	0,6	0,7	0,7	0,8		0,6	0,7	0,7	0,8	0,5	0,5	0,6	0,6
140-159	0,5	0,6	0,6	0,7		0,5	0,5	0,6	0,6	0,4	0,4	0,5	0,5
120-139	0,5	0,5	0,5	0,6	75 - 79	0,4	0,4	0,5	0,5	0,3	0,3	0,4	0,4
100-119	0,4	0,4	0,4	0,5		0,3	0,3	0,4	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3
160-179	0,7	0,8	0,8	0,9		0,7	0,8	0,8	0,9	0,6	0,7	0,8	0,9
140-159	0,6	0,7	0,7	0,8	70 - 74	0,6	0,6	0,7	0,8	0,5	0,6	0,6	0,7
120-139	0,5	0,6	0,6	0,6		0,4	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,5	0,6
100-119	0,4	0,5	0,5	0,5		0,4	0,4	0,4	0,5	0,3	0,4	0,4	0,5
160-179	0,8	0,9	0,9	1,0		0,8	0,9	1,0	1,1	0,8	0,9	1,0	1,1
140-159	0,7	0,7	0,8	0,8	65 - 69	0,7	0,7	0,8	0,9	0,6	0,7	0,8	0,9
120-139	0,6	0,6	0,6	0,7		0,5	0,6	0,6	0,7	0,5	0,6	0,7	0,7
100-119	0,5	0,5	0,6	0,6		0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7
160-179	0,9	0,9	1,0	1,1		0,9	1,0	1,2	1,3	1,0	1,1	1,2	1,4
140-159	0,7	0,8	0,8	0,9	60 - 64	0,7	0,8	0,9	1,0	0,8	0,9	1,0	1,2
120-139	0,6	0,6	0,7	0,7		0,6	0,6	0,7	0,8	0,6	0,7	0,8	0,9
100-119	0,5	0,5	0,6	0,6		0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7
160-179	0,9	1,0	1,1	1,2		1,1	1,2	1,3	1,5	1,1	1,3	1,5	1,7
140-159	0,8	0,8	0,9	1,0	55 - 59	0,8	0,9	1,0	1,1	0,9	1,1	1,2	1,4
120-139	0,6	0,7	0,7	0,8		0,6	0,7	0,8	0,9	0,7	0,8	1,0	1,1
100-119	0,5	0,6	0,6	0,6		0,5	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,8	0,9
160-179	1,0	1,1	1,2	1,3		1,2	1,3	1,5	1,7	1,3	1,6	1,8	2,1
140-159	0,8	0,9	1,0	1,0	50 - 54	0,9	1,0	1,1	1,3	1,1	1,2	1,5	1,7
120-139	0,7	0,7	0,8	0,8		0,7	0,8	0,9	1,0	0,8	1,0	1,1	1,3
100-119	0,5	0,6	0,6	0,7		0,5	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,9	1,0
160-179	1,0	1,1	1,3	1,4		1,2	1,4	1,7	1,9	1,5	1,8	2,1	2,5
140-159	0,8	0,9	1,0	1,1	45 - 49	0,9	1,1	1,2	1,4	1,2	1,4	1,7	2,0
120-139	0,7	0,7	0,8	0,9		0,7	0,8	0,9	1,0	0,9	1,1	1,3	1,5
100-119	0,5	0,6	0,6	0,7		0,5	0,6	0,7	0,8	0,7	0,8	1,0	1,1
160-179	1,1	1,2	1,3	1,5		1,3	1,5	1,8	2,1	1,6	2,0	2,4	2,8
140-159	0,9	0,9	1,0	1,1	40 - 44	1,0	1,1	1,3	1,5	1,3	1,5	1,9	2,2
120-139	0,7	0,7	0,8	0,9		0,7	0,8	1,0	1,1	1,0	1,2	1,4	1,7
100-119	0,5	0,6	0,6	0,7		0,6	0,6	0,7	0,8	0,7	0,9	1,0	1,2
	3,0- 4,0- 5,0- 6,0-					3,0- 4,0- 5,0- 6,0-				3,0- 4,0- 5,0- 6,0-			
	3,9 4,9 5,9 6,9					3,9 4,9 5,9 6,9				3,9 4,9 5,9 6,9			

Non-HDL cholesterol (mmol/L)

Figuur 1.2 Lifetime gezondheidswinst door het verlagen van LDL-cholesterol met 1 mmol/L bij gezonde personen zonder hart- en/of vaatziekten of diabetes. Lifetime gezondheidswinst is te interpreteren als de toename in levensverwachting vrij van hart- en vaatziekten, in vergelijking met de huidige leefstijl en/of medicamenteuze behandeling.

LIFE-CVD2 model

Winst aan hart- en vaatziekte vrij leven
(in jaren) door 10 mmHg systolische
bloeddruk daling

< 0,5 jaar
0,5 - 0,9 jaar
1,0 - 1,4 jaar
1,5 - 2,0 jaar
≥ 2,0 jaar

Bloeddruk	Vrouwen				Leeftijd	Men							
	Niet-roker		Roker			Niet-roker		Roker					
160-179	0,6	0,6	0,7	0,7	75 - 79	0,5	0,6	0,6	0,7	0,4	0,5	0,5	0,6
140-159	0,5	0,5	0,6	0,6		0,4	0,5	0,5	0,6	0,4	0,4	0,4	0,5
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	0,7	0,7	0,8	0,8	70 - 74	0,6	0,7	0,8	0,8	0,6	0,6	0,7	0,8
140-159	0,6	0,6	0,6	0,7		0,5	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,6	0,7
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	0,7	0,8	0,8	0,9	65 - 69	0,7	0,8	0,9	1,0	0,7	0,8	0,9	1,0
140-159	0,6	0,7	0,7	0,8		0,6	0,7	0,7	0,8	0,6	0,7	0,7	0,8
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	0,8	0,9	0,9	1,0	60 - 64	0,8	0,9	1,0	1,2	0,9	1,0	1,1	1,3
140-159	0,7	0,7	0,8	0,8		0,7	0,7	0,8	0,9	0,7	0,8	0,9	1,0
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	0,8	0,9	1,0	1,1	55 - 59	1,0	1,1	1,2	1,4	1,0	1,2	1,4	1,6
140-159	0,7	0,7	0,8	0,9		0,7	0,8	0,9	1,0	0,8	1,0	1,1	1,3
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	0,9	1,0	1,1	1,2	50 - 54	1,0	1,2	1,4	1,6	1,2	1,4	1,6	1,9
140-159	0,7	0,8	0,9	0,9		0,8	0,9	1,0	1,2	1,0	1,1	1,3	1,5
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	0,9	1,0	1,1	1,3	45 - 49	1,1	1,3	1,5	1,7	1,4	1,6	1,9	2,3
140-159	0,7	0,8	0,9	1,0		0,9	1,0	1,1	1,3	1,1	1,3	1,5	1,8
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
160-179	1,0	1,1	1,2	1,3	40 - 44	1,2	1,4	1,6	1,9	1,5	1,8	2,1	2,6
140-159	0,8	0,9	0,9	1,0		0,9	1,0	1,2	1,4	1,2	1,4	1,7	2,0
120-139	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
100-119	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
	3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9		3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9	3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9

Non-HDL cholesterol (mmol/L)

Figuur 1.3 Lifetime gezondheidswinst door het verlagen van de systolische bloeddruk met 10 mmHg bij gezonde personen zonder hart- en of vaatziekten of diabetes. Lifetime gezondheidswinst is te interpreteren als de toename in levensverwachting vrij van hart- en vaatziekten, in vergelijking met de huidige leefstijl en/of medicamenteuze behandeling. De schatting is alleen voor een systolische bloeddruk > 140 mmHg. Een systolische bloeddruk < 140 mmHg is al onder de streefwaarde.

Risico-communicatie en behandelbeslissingen op relatief jonge leeftijd

Het absolute 10-jaarsrisico bij relatief jongere personen is doorgaans laag, zelfs in de aanwezigheid van meerdere risicofactoren. Dit zou tot de onjuiste conclusie kunnen leiden dat deze personen een laag lifetime-risico hebben en/of dat zij vergeleken met mensen van zelfde leeftijd en geslacht toch 'gezond' zijn. Alternatieve manieren van risicoberekening en communicatie kunnen worden overwogen zoals cardiovasculaire risicoleeftijd ('hart leeftijd') of lifetime-risicoschattingen.

- *Cardiovasculaire risicoleeftijd*

De risicoleeftijd van iemand met meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten is de leeftijd van iemand van hetzelfde geslacht met hetzelfde risico, maar met optimale waarden van de risicofactoren. Iemand van 40 met ongunstige waarden van de risicofactoren kan dus de risicoleeftijd hebben van een 60-jarige omdat het 10-jaarsrisico gelijk is aan dat van een 60-jarige met normale risicofactoren (bijvoorbeeld niet-roker, totaal cholesterol van 4 mmol/l en systolische bloeddruk van 120 mmHg) (Cooney, 2012). Voor het bepalen van de risicoleeftijd kan dus de standaard-ricotabel gebruikt worden. Risicoleeftijd is een intuïtieve en makkelijk te begrijpen manier om het verhoogde risico op een hart- en vaatziekte van een jong persoon met een laag absoluut maar hoog relatief risico op hart- en vaatziekten uit te leggen (Cooney, 2012). Van de risicoleeftijd is aangetoond dat deze onafhankelijk is van het gebruikte hart- en vaatziekten-eindpunt (mortaliteit of morbiditeit) (Cooney, 2012). Risicoleeftijd kan worden gebruikt in elke populatie (Cuende, 2010).

- *Life-time risico*

Lifetime-risico behelst het hart- en vaatziektenrisico gedurende de verwachte levensduur van een individu, rekening houdend met risico's op niet-cardiovasculaire (concurrerende) sterfte. Lifetime-risicoscores zijn beschikbaar voor ogenschijnlijk gezonde mensen, mensen met diabetes en patiënten met hart- en vaatziekten (Jaspers, 2020), zie bijlage en www.U-Prevent.nl.

Er is geen beslisdrempel verbonden aan risicoleeftijd of lifetime-risico's. Beide zijn bedoeld om de patiënt meer inzicht te geven in het risico en zo behulpzaam te zijn bij het proces van samen beslissen.

Vooraf op relatief jonge leeftijd moet een afweging worden gemaakt tussen enerzijds een reductie van deze risico's door medicamenteuze behandeling en anderzijds het zeer langdurig gebruik van preventieve medicatie.

Risico-communicatie en behandelbeslissingen bij ouderen

Een van de meest controversiële onderdelen van cardiovasculaire preventie is de vraag of ouderen zonder manifeste hart- en vaatziekte, die vooral vanwege hun leeftijd -en bijna ongeacht hun overige risicoprofiel- een hoog risico op hart- en vaatziekten hebben, in aanmerking komen voor medicamenteuze preventieve behandelingen. Het nut en de wenselijkheid van behandeling van risicofactoren bij ouderen hangt af van hun vitaliteit, levensverwachting, comorbiditeit, polyfarmacie, wensen van de patiënt en het geschatte 10-jaars hart- en vaatziekten risico met SCORE2-OP (SCORE2-OP, 2021). Deze factoren samen vormen de ingrediënten voor samen beslissen en maken een behandeladvies gekoppeld aan een specifieke risicodrempel onwenselijk. De richtlijn geeft daarom geen specifieke 10-jaarsrisicodrempel aan waarboven medicamenteuze behandeling van risicofactoren moet worden overwogen.

Risico-communicatie en behandelbeslissingen bij patiënten met hartvaatziekte of diabetes mellitus

Met behulp van tabel 1.1 kunnen alle patiënten met hart- en vaatziekten en diabetes mellitus in een risicocategorie worden geplaatst. Het proces van samen beslissen over de indicatie en intensiteit van eventuele medicamenteuze behandeling kan soms baat hebben bij een meer kwantitatieve benadering van het risico. Voor het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met hart- en vaatziekte en/of diabetes mellitus zijn andere risicoscores beschikbaar. Tabel 1.6 noemt hiervan enkele voorbeelden.

Tabel 1.6 Overzicht van risicoschattings-instrumenten voor patiënten met hart- en vaatziekte en/of diabetes mellitus

Groep	Risicoschattings-instrument
Patiënten met hart- en vaatziekten	10-jaars risico: SMART2-risicoscore (Hageman 2022) lifetime-risico: SMART-REACH (Kaasenbrood, 2018)
Personen met diabetes mellitus	10-jaars risico en lifetime risico: DIAL2 (Østergaard, 2023) SCORE2D (Marx, 2023)

De tools zijn te vinden in app en website www.U-prevent.nl.

Triglyceriden

Hypertriglyceridemie is een significante onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, maar de associatie is veel minder sterk dan bij hoog LDL-C (Sarwar, 2007). Het risico is sterker geassocieerd met gematigde dan met zeer ernstige hypertriglyceridemie (> 10 mmol/l), die als risicofactor voor pancreatitis geldt. Er zijn echter geen gerandomiseerde onderzoeken geweest die voldoende bewijs bieden om doelwaarden te kunnen vaststellen voor triglyceriden. Meta-analyses wijzen erop dat een gerichte aanpak van triglyceriden hart- en vaatziekten kan verlagen bij patiënten met diabetes mellitus met hoge triglyceriden en lage HDL-C. Op het moment worden nuchtere triglyceriden > 1,7 mmol/l gezien als een marker voor verhoogd risico op hart- en vaatziekten, maar er is onvoldoende bewijs voor specifieke triglyceriden-verlagende behandeling om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen.

Zeer hoge plasmatriglyceridewaarden (> 10 mmol/l) waar geen duidelijke onderliggende oorzaak voor kan worden aangewezen (bijvoorbeeld alcohol of slechte glycemische controle bij diabetes mellitus) vereisen nadere diagnostische analyse, in gespecialiseerde klinieken, naar specifieke oorzaken waaronder genetische mutaties (zoals familiale dysbètalipoproteïnemie, LPL-deficiëntie). Voor meer informatie wordt verwezen naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2^e en 3^e lijn.

HDL-C

Laag HDL-C is onafhankelijk geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten (Chapman, 2011). Laag HDL-C is mogelijk even ernstig als hoge concentraties LDL-C als een risicofactor voor ischemische hartziekten (Fruchart, 2008). De combinatie van matig verhoogde triglyceriden en lage concentraties HDL-C komt veel voor bij patiënten met type 2 diabetes mellitus, abdominale obesitas en insulineresistentie en bij personen die fysiek weinig actief zijn. Dit lipidenpatroon wordt ook gekenmerkt door de aanwezigheid van kleine, relatief zware, atherogene LDL-deeltjes. Een HDL-C-spiegel < 1,0 mmol/l bij mannen en < 1,2 mmol/l bij vrouwen kan worden gezien als een marker voor verhoogd risico. Recente Mendeliaanse randomisatieonderzoeken hebben echter vraagtekens gezet bij de causale rol van HDL-C bij hart- en vaatziekten (Voight, 2012). Specifieke farmacologische interventies om HDL-C te verhogen leidden bij grote gerandomiseerde onderzoeken niet tot verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. Lichaamsbeweging en andere leefstijlfactoren blijven belangrijk als methoden om de HDL-C-spiegels te laten stijgen. Ook het stoppen met roken kan het HDL-C laten stijgen. Zeer lage HDL-C-plasmaspiegels (< 0,60 mmol/l) kunnen, wanneer er geen zeer hoge TG-spiegel is, worden veroorzaakt door een

onderliggende stoornis in de metabolisme van HDL-C, zoals mutaties in de apoA-, LCAT- of ABCA1-genen en rechtvaardigt verder onderzoek in gespecialiseerde klinieken. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Lipoproteïne(a)

Lipoproteïne(a) (Lp(a)) is een low-density lipoproteïne waar een extra proteïne aan bevestigd is, het zogeheten apolipoproteïne(a). Hoge concentraties Lp(a) worden geassocieerd met een verhoogd risico op ischemische hartklachten, TIA en herseninfarct; Mendeliaanse randomisatieonderzoeken hebben de causale rol van Lp(a) bij hart- en vaatziekten aangetoond. Er is nog geen gerandomiseerd interventieonderzoek dat aantoont dat verlaging van Lp(a) leidt tot een vermindering van het risico op hart- en vaatziekten (Nordestgaard, 2010). Op dit moment is er nog geen rechtvaardigingsgrond om de algemene bevolking te screenen op Lp(a), maar dit kan worden overwogen voor patiënten met een matig verhoogd risico om de risicobeoordeling te verfijnen, bij patiënten met onverklaard prematuur of progressief vaatlijden of bij personen met familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2^e en 3^e lijn verwezen.

Apolipoproteïnen zijn structuureiwitten op lipoproteïnen. ApoB zit op VLDL- en LDL-partikels en apoA zit op HDL-partikels. Het routinematig meten van apolipoproteïnen (zoals apoA of apoB) wordt niet aanbevolen. In bijzondere situaties kan de hoogte van het apoB in samenhang met plasma lipiden gebruikt worden om een specifieke lipidendiagnose te stellen. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Uitsluiting van secundaire oorzaken van dyslipidemie

De aanwezigheid van dyslipidemieën die secundair zijn aan andere aandoeningen moet worden uitgesloten voor begin van de behandeling, want behandeling van de onderliggende aandoeningen leidt tot verbetering van hyperlipidemie zonder dat er lipidenverlagende medicatie nodig is. Dit geldt vooral voor hypothyroïdie en nefrotisch syndroom. Secundaire dyslipidemieën kunnen ook worden veroorzaakt door roken, overmatig alcoholgebruik, diabetes mellitus, syndroom van Cushing, leveraandoeningen en geneesmiddelen (bijvoorbeeld corticosteroiden). Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Rationale

Patiënten kunnen in specifieke *hoog* of *zeer hoog* risicogroepen vallen op basis van morbiditeit of risicofactoren (tabel 1.1). Voor de overige patiënten is het absolute 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten de basis voor gesprekken en beslissingen in cardiovasculair risicomanagement (SCORE2 en SCORE2OP tabel). Patiënten met het hoogste risico op hart- en vaatziekten hebben het meeste baat bij (intensieve) preventieve maatregelen. Vooral bij relatief jonge personen kunnen lifetime-risicoschattingen worden gebruikt. Bij ouderen zonder hart- en vaatziekten geldt geen absolute risicodrempel voor behandeling. Bij patiënten met hart- en vaatziekte en/of diabetes mellitus kan ook het 10-jaars- en lifetimerisico worden geschat evenals verwachte behandel-effecten om de risicocommunicatie te verbeteren en een om een weloverwogen gezamenlijke beslissing rond (het intensiveren van) de behandeling van risicofactoren te bevorderen.

Aanbevelingen

Ga na of de patiënt in een van de patiëntgroepen valt waarvoor risicoschatting niet noodzakelijk is (tabel 1.1).

Gebruik voor overige personen de SCORE2-(OP)-tabel (tabel 1.2) om het 10-jaars risico op hart- en vaatziekte te schatten.

Geef uitleg over de betekenis van het geschatte risico. Bespreek altijd eerst het grote belang van leefstijlaanpassing en daarna de voor- en nadelen van mogelijke medicamenteuze behandelingen. Bepaal in een proces van samen beslissen welke interventie het beste past. Ga bij personen **tot een leeftijd van 70 jaar** uit van de volgende algemene aanbevelingen omtrent het aanbieden van preventieve medicatie:

- **Laag risico:** aanbieden van medicamenteuze behandeling doorgaans niet aangewezen
- **Matig verhoogd risico:** aanbieden van medicamenteuze behandeling doorgaans niet aangewezen. Speciale aandacht is gewenst bij jonge mensen in verband met het lifetimerisico.
- **Hoog risico:** overweeg medicamenteuze behandeling aan te bieden.
- **Zeer hoog risico:** aanbieden van medicamenteuze behandeling aanbevolen.

De beslissing om medicamenteus te behandelen zal onder andere afhangen van de mate waarin effect van leefstijlveranderingen te verwachten is, aanvullende informatie voor risicoschatting (zie tabel 1.4) (m.n. psychosociale factoren, coronaire-kalkscore indien beschikbaar en bloeddruk), de verwachte winst van medicamenteuze behandeling en persoonlijke voorkeuren van de patiënt.*

Overweeg bij relatief jonge patiënten het gebruik van hartleeftijd en/of lifetime-risico om het proces van Samen Beslissen te ondersteunen.

Hanteer geen absolute risicodrempel voor medicamenteuze-behandeladviezen bij patiënten zonder hart- en vaatziekten **boven de 70 jaar**. Betrek kwetsbaarheid, polyfarmacie en comorbiditeit bij het proces van Samen Beslissen.

Overweeg bij patiënten met hart- en vaatziekten of diabetes mellitus het gebruik van aanvullende risicoschattingsinstrumenten om het proces van Samen Beslissen te ondersteunen

** NB Bij mensen die een matig verhoogd risico hebben EN een systolische bloeddruk tussen de 160 en 180 mm Hg ondanks inspanningen om de leefstijl aan te passen, kan ook overwogen worden om bloeddrukverlagende medicatie aan te bieden (zie module 3.1).*

Kennislacune

In hoeverre moet het geschatte risico op hart- en vaatziekten aangepast worden naar aanleiding van geografische regio en/of etnische achtergrond?

Literatuur

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

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

- Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012 Jun 26;125(25):3092-8. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490. Epub 2012 May 23. PMID: 22623718; PMCID: PMC3631594.
- Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100(Suppl 2):ii1-ii67.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J*. 2003;24:987-1003.
- Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart*. 2012;98:941-946.
- Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31:2351-2358.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.
- Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:161-162.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959.
- Hageman SHJ, McKay AJ, Ueda P, Gunn LH, Jernberg T, Hagström E, Bhatt DL, Steg PG, Läll K, Mägi R, Gynnild MN, Ellekjær H, Saltvedt I, Tuñón J, Mahillo I, Aceña Á, Kaminski K, Chlabicz M, Sawicka E, Tillman T, McEvoy JW, Di Angelantonio E, Graham I, De Bacquer D, Ray KK, Dorresteijn JAN, Visseren FLJ. Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm. *Eur Heart J*. 2022 May 7;43(18):1715-1727. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac056. PMID: 35165703; PMCID: PMC9312860.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:339-355.
- Hippisley-Cox J 3e, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-1482.
- Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, Geisel MH, Lehmann N, Erbel R, Jöckel KH, van der Graaf Y, Verschuren WMM, Boer JMA, Nambi V, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J*. 2020 Mar 14;41(11):1190-1199. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz239. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 21;41(48):4579. PMID: 31102402; PMCID: PMC7229871.
- Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB Sr, Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 21;7(16):e009217. Doi: 10.1161/JAHA.118.009217. PMID: 30369323; PMCID: PMC6201391.
- Kist JM, Vos RC, Mairuhu ATA, Struijs JN, van Peet PG, Vos HMM, van Os HJA, Beishuizen ED, Sijpkens YWJ, Faiq MA, Numans ME, Groenwold RHH. SCORE2 cardiovascular risk prediction models in an ethnic and socioeconomic diverse population in the Netherlands: an external validation study. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 16;5(7):101862. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101862. PMID: 36864978; PMCID: PMC9971516.
- Krones T, Keller H, Sonnichsen A, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6:218-227.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043-4140,
- Østergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, Taylor O, Pennells L, Kaptoge S, Petitjean C, Xu Z, Shi F, McEvoy JW, Herrington W, Visseren FLJ, Wood A, Eliasson B, Sattar N, Wild S, Di Angelantonio E, Dorresteijn JAN. Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with Type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIAbetes Lifetime perspective model (DIAL2). *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Jan 11;30(1):61-69. doi: 10.1093/eurjpc/zwac232. PMID: 36208182.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309. PMID: 34120177; PMCID: PMC8248998.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2455-2467.

- Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(1):58-68. doi: 10.1007/s00392-016-1023-8. Epub 2016 Aug 23. PubMed PMID: 27554244; PubMed Central PMCID: PMC5226996.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufifis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-176.

Bijlage Lifetimerisicotabel

LIFE-CVD2 model

Lifetime risico uit de regio met een laag risico op hart- en vaatziekten

Bloeddruk	Vrouwen				Leeftijd	Mannen											
	Niet-rokers		Rokers			Niet-rokers		Rokers									
160-179	38%	37%	37%	36%	35%	35%	36%	36%	75 - 79	40%	41%	42%	43%	39%	41%	43%	45%
140-159	33%	33%	33%	32%	30%	31%	31%	32%		34%	35%	36%	37%	32%	34%	36%	38%
120-139	29%	29%	29%	29%	26%	27%	27%	28%		28%	29%	30%	31%	27%	28%	30%	32%
100-119	26%	26%	26%	25%	23%	23%	24%	24%		23%	24%	25%	26%	22%	23%	25%	26%
160-179	38%	38%	38%	37%	35%	36%	37%	37%	70 - 74	40%	42%	44%	45%	39%	42%	44%	46%
140-159	34%	34%	34%	33%	31%	32%	32%	33%		34%	36%	38%	39%	33%	35%	38%	40%
120-139	30%	30%	30%	29%	27%	28%	28%	29%		29%	30%	32%	33%	27%	29%	32%	34%
100-119	26%	26%	26%	26%	23%	24%	24%	25%		23%	25%	26%	28%	22%	24%	26%	28%
160-179	39%	39%	39%	38%	36%	37%	38%	39%	65 - 69	41%	43%	45%	47%	40%	43%	46%	48%
140-159	34%	34%	34%	34%	31%	33%	33%	34%		35%	37%	39%	41%	34%	36%	39%	42%
120-139	30%	30%	30%	30%	27%	28%	29%	30%		29%	31%	33%	34%	28%	30%	33%	35%
100-119	26%	27%	27%	27%	24%	25%	26%	26%		25%	26%	28%	30%	24%	26%	29%	31%
160-179	39%	39%	39%	39%	37%	38%	39%	40%	60 - 64	42%	44%	46%	48%	40%	44%	47%	50%
140-159	35%	35%	35%	35%	32%	33%	34%	35%		36%	38%	40%	42%	34%	37%	40%	43%
120-139	30%	31%	31%	31%	28%	29%	30%	31%		30%	32%	34%	36%	29%	31%	34%	37%
100-119	26%	27%	27%	27%	24%	25%	26%	26%		25%	26%	28%	30%	24%	26%	29%	31%
160-179	40%	40%	40%	40%	38%	39%	41%	42%	55 - 59	43%	45%	48%	50%	41%	45%	49%	52%
140-159	35%	35%	36%	36%	33%	34%	36%	37%		36%	39%	41%	43%	35%	39%	42%	46%
120-139	31%	31%	31%	31%	28%	30%	31%	32%		30%	33%	35%	37%	29%	33%	36%	39%
100-119	27%	27%	27%	27%	24%	25%	26%	27%		25%	27%	29%	31%	24%	27%	30%	33%
160-179	40%	41%	41%	41%	39%	40%	42%	44%	50 - 54	43%	46%	49%	52%	42%	46%	51%	55%
140-159	35%	36%	36%	36%	34%	35%	37%	38%		37%	40%	42%	45%	36%	40%	44%	48%
120-139	31%	31%	32%	32%	29%	30%	32%	33%		31%	33%	36%	38%	30%	34%	37%	41%
100-119	27%	27%	28%	28%	25%	26%	27%	28%		26%	28%	30%	32%	25%	28%	31%	34%
160-179	41%	41%	42%	42%	40%	42%	44%	46%	45 - 49	44%	47%	50%	53%	43%	48%	52%	57%
140-159	36%	36%	37%	37%	34%	36%	38%	40%		38%	40%	43%	46%	37%	41%	45%	50%
120-139	31%	32%	32%	32%	29%	31%	32%	34%		32%	34%	37%	39%	31%	35%	39%	42%
100-119	27%	28%	28%	28%	25%	26%	28%	29%		26%	28%	30%	33%	26%	29%	32%	36%
160-179	41%	42%	42%	43%	41%	43%	45%	47%	40 - 44	45%	48%	51%	54%	44%	49%	54%	59%
140-159	36%	37%	37%	38%	35%	37%	39%	41%		38%	41%	44%	47%	38%	42%	46%	51%
120-139	31%	32%	33%	33%	30%	32%	33%	35%		32%	34%	37%	40%	32%	35%	39%	44%
100-119	27%	28%	28%	29%	25%	27%	28%	30%		26%	29%	31%	33%	26%	30%	33%	37%
	3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9	3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9		3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9	3,0- 3,9	4,0- 4,9	5,0- 5,9	6,0- 6,9

Non-HDL cholesterol (mmol/L)

Tabel Lifetimerisico op niet-fataal hartinfarct, beroerte en vasculair overlijden wat optreedt voor het 80^e levensjaar.

Bij de interpretatie van lifetimerisico's is het belangrijk om te beseffen dat de leeftijd waarop hart- en vaatziekte optreedt, niet kan worden afgeleid uit het lifetimerisico. Personen die roken hebben ook een hoog risico op niet-vasculair overlijden (bijvoorbeeld kanker) en dat beperkt de levensverwachting. Over het algemeen zal een roker op jongere leeftijd hart- en vaatziekte krijgen dan een niet-roker; ook al verschillen de lifetimerisico's tot 80^e levensjaar niet heel van elkaar.

Module 2.2 Coronaire kalkscore

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van een coronaire kalkscore bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding

Hoewel de meeste gevallen van hart- en vaatziekten kunnen worden verklaard door de klassieke risicofactoren, is er aanzienlijke variatie in de mate van atherosclerose bij de aanwezigheid van dezelfde mate van risicofactoren. Om die reden is er toenemende belangstelling voor het gebruik van niet-invasieve beeldtechnieken om een indruk te krijgen van de mate van atherosclerose en daarmee de risicoschatting voor hart- en vaatziekten te verbeteren. Met name bij personen bij wie het berekend risico op hart- en vaatziekten op basis van de klassieke risicofactoren rond risicodrempels ligt, zou de coronaire kalkscore door middel van computertomografie (CT), een rol kunnen spelen om de risicovoorspelling te verbeteren, met name door een duidelijkere classificering van een individu in een bepaalde risicocategorie (bijvoorbeeld laag risico of hoog risico) te bewerkstelligen (reclassificatie).

Zoeken en selecteren

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

Leidt toevoeging van de uitslag van een coronaire kalkscorebepaling aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij personen zonder hart- en vaatziekten, afgemeten aan klinisch significante reclassificatie (Net Reclassification Index), voor wat betreft hun risico op fatale of niet-fatale hart- en vaatziekten?

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

Relevante uitkomstmaten

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Zoekactie – februari 2017

In de database Medline is met relevante zoektermen gezocht; de zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 257 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses (SR/MA). Studies werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd op grond van het volgende selectie criterium: relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 57 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 55 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording, SR/MA), en 2 studies

definitief geselecteerd. Vervolgens werd vanaf de zoekdatum van de laatste systematische review (31 december 2014) gezocht naar nieuw verschenen originele onderzoeken. Op basis van titel en abstract werden daarvan in eerste instantie 13 studies geselecteerd, waarvan na raadpleging van de volledige tekst er 2 werden geïncludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording, origineel onderzoek).

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

Update – maart 2022

De zoekactie is op 17-03-2022 herhaald met een paar wijzigingen (zie zoekverantwoording voor meer detail). De selectiecriteria zijn hetzelfde gebleven.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 58 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 58 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel Update 2022 onder het tabblad Verantwoording) en geen studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Peters (2012) ondernam een systematische review naar de toegevoegde waarde voor cardiovasculaire risicofactoren van afbeeldingstechnieken van subklinische atherosclerose, waaronder ook de coronaire kalkscore, in patiënten zonder symptomatische hart- en vaatziekten en zonder diabetes mellitus. Gelet op de uitgangsvraag worden hier alleen de relevante studies in deze SR besproken, dat wil zeggen studies waarin een overall (dat wil zeggen over het gehele spectrum van gecalculerde risico's met oude risicoscores op basis van alleen klassieke risicofactoren) NRI wordt gegeven. De 4 studies die een NRI berekenden betreffen 3 cohortstudies in de Verenigde Staten, Duitsland en Nederland. De uitkomstmaat in deze 3 cohorten was steeds fatale en niet-fatale coronaire hartziekten. De vierde studie is een substudie in het Duitse cohort bij personen zonder indicatie voor statinebehandeling, dat wil zeggen laag-intermediair risico. Hier waren fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten de primaire uitkomstmaat.

Paixao (2015) voegde een vierde cohortstudie toe aan bovenstaande 3 cohorten: de Dallas Heart Study (DHS). Tegelijk deden zij een SR en meta-analyse van de overall NRI's van deze 4 cohorten. Alleen de Dallas Heart Study is meegenomen in de beoordeling, aangezien de review hetzelfde is als die van Peters (2012). Verschillende afkapwaarden voor de coronaire kalkscore werden gehanteerd. De leeftijd van de populatie was gemiddeld 44 jaar.

In aanvulling op laatstgenoemde SR rapporteerde Baber (2015) de resultaten van The BioImage Study bij 5.808 asymptomatische patiënten. Hoffmann (2016) deed hetzelfde in het Framingham Heart Study cohort bij 3.486 deelnemers. Dit brengt het totale aantal cohortstudies die voldoen aan de zoekvraag op zes, met een totale populatie van n=22.653.

Resultaten

Peters (2012)

De overall NRI in de Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) was 25% (95% BI; 16 tot 34%), in de Heinz-Nixdorf-Recall (HNR) studie 20% (95% BI 7 tot 33%) en in de Rotterdam-studie 14% (95% BI; 4 tot 24%). De NRI voor patiënten met een matig verhoogd risico was hoger (MESA: 55% (95%CI 41%-69%), de Rotterdam-studie had gelijke waarden als de MESA en de HNR vond een NRI van 31%).

Paixao (2015)

De overall NRI in de Dallas Heart Study bedroeg 22% ($p=0,01$) met gebruik van de Framingham-risicoscore en gebruik van de Framingham risico-categorieën als referentie. De gehanteerde risicodrempels voor intermediair risico waren 6% en 20%.

Baber (2015)

De overall NRI in The BioImage Study door toevoeging van de coronaire kalkscore aan de klassieke risicofactoren was 25% (95% BI; 12 tot 36%) voor het primaire eindpunt majeure cardiovasculaire events (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of ischemisch CVA).

Hoffmann (2016)

De NRI in de Framingham Heart Study door toevoeging van de coronaire kalkscore aan de klassieke risicofactoren in de Framingham Risico score en 10-jaars CV risicocategorieën was 32% (95% BI; 11 tot 53%) voor het primaire gecombineerde eindpunt 'major CHD' (coronaire hartziekte-sterfte / myocardinfarct). Voor het eindpunt 'major CVD' (major CHD of ischemisch CVA) was de NRI 25% (95% BI; 8 tot 41%).

Bewijskracht van de literatuur

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

Conclusie

Redelijk GRADE	Het toevoegen van een coronaire kalkscore aan een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekten op basis van alleen klassieke risicofactoren leidt tot klinische significante reclassificatie van specifieke populaties zonder hart- en vaatziekten en zonder diabetes mellitus naar een hogere of lagere risicocategorie. <i>Bronnen (Paixao, 2015; Peters, 2012; Baber, 2015; Hoffmann, 2016)</i>
---------------------------	---

Overwegingen

Coronairverkalking wordt onderzocht met behulp van computertomografie (CT). Calcificaties wijzen op (subklinische) coronaire atherosclerose in een gevorderd stadium (Tinana, 2002). De mate van calcificatie, uitgedrukt in de Agatstonscore is gecorreleerd aan de totale coronaire plaquelast (Tinana, 2002). De waarde van de coronaire kalkscore kan verder worden vergroot wanneer rekening wordt gehouden met de distributie naar leeftijd, geslacht en etnische achtergrond binnen de percentielen. Voor het berekenen van het percentiel kan gebruik gemaakt worden van www.calciumscorecalculator.com (de Ronde, 2020).

Coronairverkalking, en de mate daarvan, is geen indicator voor de (in)stabiliteit van een atherosclerotische plaque (Burke, 2002) maar is wel een sterke langetermijnsrisico-indicator voor het risico op hart- en vaatziekten met toegevoegde waarde bovenop risicofactoren (Grandhi, 2020; Blaha, 2016; Hecht, 2015).

Van de coronaire kalkscore is aangetoond dat het een zeer hoge negatieve voorspellende waarde heeft (“the power of zero”), want een Agatstonscore van 0 heeft een negatieve voorspellende waarde van 98% voor het uitsluiten van significante coronaire vernauwing (Blaha, 2016; Haberl, 2001) en maakt cardiovasculaire events in de komende jaren zeer onwaarschijnlijk (Biavati, 2024; Budoff, 2018; Sarwar, 2008). Belangrijk om te realiseren dat met name relatief jonge mensen geen coronaire kalk hebben ondanks de aanwezigheid van risicofactoren zoals roken, hypertensie en hypercholesterolemie. Daar zou ten onrechte uit kunnen worden afgeleid dat deze risicofactoren geen schade aan coronairen zouden veroorzaken.

Een coronaire kalkscore ≥ 100 Agatston-eenheden of $\geq 75^e$ percentiel gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en etniciteit wordt algemeen beschouwd als een duidelijk verhoogd risico op hart- en vaatziekten (Ties, 2022). De betekenis van een CAC-score van 1 tot 100 of $< 75^e$ percentiel is minder duidelijk.

Het reclassificerend vermogen van de coronaire kalkscore is niet onderzocht voor de risicoscores die nu worden aanbevolen in de nieuwe CVRM-richtlijn. Dit geldt ook voor de in deze richtlijn gebruikte recenter ontwikkelde SCORE2 die veel beter het CV-risico kan schatten in vergelijking met oudere risicoscores waarmee het meeste onderzoek naar het reclassificerende vermogen van kalkscore is verricht. Tevens wordt in deze nieuwe CVRM-richtlijn andere en leeftijd-specifieke afkapgrenzen voor risico gehanteerd. Het is niet bekend wat is het reclassificerende vermogen is van kalkscore wanneer leeftijdspecifieke risicodrempels worden gehanteerd. De beschikbare literatuur laat echter zien dat de kritische NRI-grens van 10% bij toevoeging van de coronaire kalkscore aan klassieke risicofactoren telkens ruimschoots gehaald wordt wanneer oude risicoscores worden gebruikt in combinatie met oude en niet leeftijd-specifieke risicodrempels.

Kosten, toepasbaarheid en beschikbaarheid

De kosten van een CT-scan om kalkscore te bepalen, variëren. De kosten zouden kunnen worden afgezet tegen het jarenlang gebruik van medicamenten (met controles) bij behandeling van risicofactoren bij patiënten die door een zeer lage kalkscore worden gereclassificeerd naar een laag cardiovasculair risico, omdat de aan de medicatie verbonden kosten (en bijwerkingen) voorkomen kunnen worden. Een formele kosteneffectiviteitsanalyse ontbreekt echter.

Vrijwel ieder ziekenhuis in Nederland biedt CT-kalkscore aan, waarbij de stralendosis gebruikelijkerwijs onder 1 mSv is (minder dan de helft van jaarlijkse achtergrondstraling in Nederland).

De laatste jaren is de toegang tot de coronaire kalkscore sterk toegenomen. In diverse regio's in Nederland kunnen huisartsen een coronaire kalkscore al direct aanvragen, zonder tussenkomst van een aanvragend medisch specialist.

Rationale

De aanbevelingen rondom coronaire kalkscore zijn aangepast ten opzichte van de vorige CVRM-richtlijn, terwijl de studies die de NRI van coronaire kalkscores analyseerden niet nieuw zijn. Ontwikkelingen sinds 2019 zijn onder andere dat onderzoek laat zien dat patiënten met een positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten betere therapietrouw laten zien en meer aan leefstijlaanpassingen doen bij het kennen van een relatief hoge coronaire kalkscore (Venkataraman, 2021). Ook is de toegang tot de coronaire kalkscore sterk toegenomen.

Ondanks de informatie die de coronaire kalkscore geeft voor het risico op hart- en vaatziekten, is het niet wenselijk dat deze bij iedereen wordt bepaald. Met behulp van de scoretabellen is het cardiovasculair risico immers over het algemeen heel goed in te schatten. Echter, het reclassificerend vermogen van de coronaire kalkscore bij mensen met een score die dicht bij een behandeldrempel ligt, kan een reden zijn voor het bepalen van een coronaire kalkscore. In de meeste gevallen is het bepalen van de coronaire kalkscore niet nodig omdat er, meestal naar aanleiding van een goed gesprek tussen patiënt en zorgverlener over het met behulp van een scoretabel geschatte risico en de voor- en nadelen van (vaak langdurige) medicatie, vaak overeenstemming wordt bereikt over het al dan niet starten van medicamenteuze behandeling om het cardiovasculair risico te verlagen. Indien het gesprek geen beslissing oplevert, kan worden overwogen een coronaire kalkscore te bepalen. Dit kan bijvoorbeeld helpen bij een jong persoon met een matig risico op basis van de risicoscoretabel, waarbij een kalkscore van 0 kan voorkomen dat een patiënt onnodig jarenlang medicatie gaat slikken.

In het algemeen zal een coronaire kalkscore van 0 geassocieerd zijn met een lager risico dan berekend op basis van SCORE2 en een score van ≥ 100 Agatston-eenheden (of $\geq 75^e$ percentiel gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en etnische achtergrond) met een hoger risico.

Aanbeveling

Indien een coronaire kalkscore bekend is, kan deze gebruikt worden om het 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekte, geschat met SCORE2, te reclassificeren naar een hoger of lager risico als de coronaire kalkscore daar aanleiding voor geeft.

Overweeg om een coronaire kalkscore te bepalen bij patiënten tussen de 50 en 70 jaar als een gesprek met de patiënt over het al dan niet starten van medicamenteuze behandeling geen besluit oplevert.

Houd bij de interpretatie van de kalkscore >0 rekening met leeftijd, geslacht en etnische achtergrond.

Het resultaat van een coronaire kalkscore kan als volgt gebruikt worden:

- Bij een coronaire kalkscore van 0 kan gereclassificeerd worden naar een lager risico.
- Bij een coronaire kalkscore ≥ 100 (of $\geq 75^{\text{ste}}$ percentiel) kan gereclassificeerd worden naar een hoger risico.

Kennislacunes

- De exacte reclassificatiepercentages voor de met SCORE2 geïdentificeerde risicocategorieën moeten nog vastgesteld worden
- Een kosteneffectiviteitsanalyse voor het toevoegen van de kalkscore in selectieve doelgroepen ontbreekt.

Literatuur

- Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol.* 2015;11:1065-1074.
- Biavati F, Saba L, Boussoussou M, et al; DISCHARGE Trial Group. Coronary Artery Calcium Score Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Stable Chest Pain. *Radiology.* 2024 Mar;310(3):e231557. Doi: 10.1148/radiol.231557. PMID: 38441097.
- Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, Dardari Z, Sibley CT, Burke GL, Kronmal RA, Szklo M, Blumenthal RS, Nasir K. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).

- Circulation. 2016 Mar 1;133(9):849-58. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26801055; PMCID: PMC4775391.
- Budoff MJ, Young R, Burke G et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018 Jul 1;39(25):2401-2408. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy217. PMID: 29688297; PMCID: PMC6030975.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297–303.
- de Ronde MWJ, Khoshiwal A, Planken RN, Boekholdt SM, Biemond M, Budoff MJ, Coou B, Lotufo PA, Bensenor IM, Ohmoto-Sekine Y, Gudnason V, Aspelund T, Gudmundsson EF, Zwinderman AH, Raggi P, Pinto-Sietsma SJ. A pooled-analysis of age and sex based coronary artery calcium scores percentiles. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020 Sep-Oct;14(5):414-420. doi: 10.1016/j.jcct.2020.01.006. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32019722.
- Grandhi GR, Mirbolouk M, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Rumberger JA, Shaw LJ, Blankstein R, Miedema MD, Berman DS, Budoff MJ, Krumholz HM, Blaha MJ, Nasir K. Interplay of Coronary Artery Calcium and Risk Factors for Predicting CVD/CHD Mortality: The CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 May;13(5):1175-1186. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.08.024. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31734198.
- Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:451–457.
- Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:404–411.
- Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1506–1511.
- Hoffmann U, Massaro JM, D'Agostino RB, et al. Cardiovascular event prediction and risk reclassification by coronary, aortic and valvular calcification in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003144 doi 10.1161/JAHA. 115.003144.
- Marwan M, Ropers D, Pflederer T, et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*. 2009;95:1056–1060.
- Paixao ARM, Ayers CR, el Sabbagh A, et al. Coronary artery calcium improves risk classification in younger populations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;11: 1285-1293.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008 Jan 30;27(2):157-72; discussion 207-12.
- Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177–184.
- Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jun;2(6):675-88. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.12.031. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Oct;3(10):1089. Hoffman, Udo [corrected to Hoffmann, Udo]. PMID: 19520336.
- Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis*. 2001;155:499–508.
- Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol*. 2002;82:297–298; author reply 299.
- Ties D, van der Ende YM, Pundziute G, van der Schouw YT, Bots ML, Xia C, van Ooijen PMA, Pelgrim GJ, Vliegenthart R, van der Harst P. Pre-screening to guide coronary artery calcium scoring for early identification of high-risk individuals in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jul 19;jeac137.
- Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol*. 2002;89:757–760.
- van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart*. 2009;95: 1607–1611.
- Venkataraman P, Huynh Q, Nicholls SJ, Stanton T, Watts GF, Marwick TH; CAUGHT-CAD investigators. Impact of a coronary artery calcium-guided statin treatment protocol on cardiovascular risk at 12 months: Results from a pragmatic, randomised controlled trial. *Atherosclerosis*. 2021 Oct;334:57-65.

Bijlagen bij submodule 2.2

Evidence-tabellen

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

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

<p>akteristieken en resultaten zijn geëxtraheerd uit de SR, tenzij anders aangegeven</p>	<p>A: Polonsky, 2010 (MESA) B: Erbel, 2010 (HNR) C: Elias-Smale, 2010 (Rotterdam) D: Paixao, 2015 (DHS)</p> <p><u>Study design:</u> Random-effects meta-analyse</p> <p><u>Setting and Country:</u> Nederland (SR) A: USA B: Duitsland C: Nederland D: USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Niet commercieel (deze SR); niet gerapporteerd per studie</p>	<p>toegevoegd aan een model met traditionele risicofactoren</p> <p>- Studies die een NRI rapporteerden</p> <p><u>Belangrijkste baseline karakteristieken van individuele studies:</u></p> <p><u>N, leeftijd (gemiddeld in Jaren)</u> A: 5868; 42 B: 4129; 59 C: 2028; 70 D: 2084; 44</p> <p><u>Geslacht:</u> A: 46% man B: 47% man C: 43% man D: 44% man</p>	<p>C: ln(CACS+1) D: ln(CACS+1)</p>	<p>B: 10 tot 20% en 6 tot 20% AR; 5 jaars C: 10 tot 20% AR; 10-jaars D: 6 tot 20% AR; 10-jaars</p>	<p>Niet gerapporteerd</p> <p><u>Event-rate:</u> A: 3.6% B: 2.3% C: 6.7% D: 2.7% (57/2084)</p>	<p>D: fatale en niet-fatale coronaire hartziekten</p> <p><u>Effectmaten</u> - Net Reclassification Index (BI) in % A: -overall 25 (16 to 34) -intermediate 55 (41 tot 69) B: intermediate risk 10 tot 20% -overall 22 -intermediate 22 intermediate risk 6 tot 20% -overall 20 (6 tot 33) -intermediate 31 C: -overall 14 (4 tot 24) D: -overall 21 (4 tot 38)</p> <p>- Pooled NRI_{overall} A-D 20.2% (BI 14.6 – 25.8); (I² 0%; p=0.451)</p> <p>- Δ C-statistic A: 0.76 → 0.81 : 0.05 B: 0.68 → 0.75 : 0.07 C: 0.72 → 0.76 : 0.04 D: 0.86 → 0.89 : 0.03</p>	<p>discrimination and risk classification'</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: - alleen coronaire hartziekten, iets verschillende definities uitkomstmaat; I² underpowered?, AMSTAR 2/11 score (= zeer laag)</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading.</p> <p>Uitkomst NRI: Laag, 1 level downgrading op basis van onderzoeksopzet en matig-lage AMSTAR score; 1 level downgrading o.b.v te weinig informatie over publicatiebias</p>
--	--	--	---	---	---	--	--

Exclusietabel

Update-2022

Reference	Reason for exclusion
Muhlestein JB, Knowlton KU, Le VT, Lappe DL, May HT, Min DB, et al. Coronary Artery Calcium Versus Pooled Cohort Equations Score for Primary Prevention Guidance: Randomized Feasibility Trial. JACC: Cardiovascular Imaging. 2022.	CAUGHT-CAD-trial: Comparison CAC-score (without risk prediction) versus risk prediction
Venkataraman P, Kawakami H, Huynh Q, Mitchell G, Nicholls SJ, Stanton T, et al. Cost-Effectiveness of Coronary Artery Calcium Scoring in People With a Family History of Coronary Disease. JACC: Cardiovascular Imaging. 2021;14(6):1206-17.	CAUGHT-CAD-trial: Comparison CAC-score (without risk prediction) versus risk prediction & Outcome: cost effectiveness
Venkataraman P, Huynh Q, Nicholls SJ, Stanton T, Watts GF, Marwick TH. Impact of a coronary artery calcium-guided statin treatment protocol on cardiovascular risk at 12 months: Results from a pragmatic, randomised controlled trial. Atherosclerosis. 2021;334:57-65.	CAUGHT-CAD-trial: Comparison CAC-score (without risk prediction) versus risk prediction
Shafter AM, Shaikh K, Johanis A, Budoff MJ. De-risking primary prevention: role of imaging. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2021;15.	Narrative review on existing risk estimations tools
Östgren CJ, Söderberg S, Festin K, Angerås O, Bergström G, Blomberg A, et al. Systematic Coronary Risk Evaluation estimated risk and prevalent subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries: A population-based cohort analysis from the Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study. European journal of preventive cardiology. 2021;28(3):250-9.	Cross-sectional analysis
Jacobsen AP, Al Rifai M, Arps K, Whelton SP, Budoff MJ, Nasir K, et al. A cohort study and meta-analysis of isolated diastolic hypertension: Searching for a threshold to guide treatment. European Heart Journal. 2021;42(21):2119-29.	Association between isolated diastolic hypertension and CVD
Gendarme S, Goussault H, Assié JB, Taleb C, Chouaïd C, Landre T. Impact on all-cause and cardiovascular mortality rates of coronary artery calcifications detected during organized, low-dose, computed-tomography screening for lung cancer: Systematic literature review and meta-analysis. Cancers. 2021;13(7).	Population: participants for lung cancer screening
Gallone G, Elia E, Bruno F, Angelini F, Franchin L, Bocchino PP, et al. Impact of lipid-lowering therapies on cardiovascular outcomes according to coronary artery calcium score. A systematic review and meta-analysis. Revista Espanola de Cardiologia. 2021.	SR: association CAC and CVD, no NRI
Cainzos-Achirica M, Bittencourt MS, Osei AD, Haque W, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Coronary Artery Calcium to Improve the Efficiency of Randomized Controlled Trials in Primary Cardiovascular Prevention. JACC: Cardiovascular Imaging. 2021;14(5):1005-16.	NNS reported, no NRI. Data on costs, etc. from the US.
Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. Circulation. 2021:916-29.	Association between CAC-score and atherosclerosis
Azcui Aparicio RE, Ball J, Yiallourou S, Venkataraman P, Marwick T, Carrington MJ. Imaging-guided evaluation of subclinical atherosclerosis to enhance cardiovascular risk prediction in asymptomatic low-to-	SR with reported NRI; included cohorts already included.

intermediate risk individuals: A systematic review. Preventive Medicine. 2021;153.	
Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Value of coronary artery calcium scanning in association with the net benefit of aspirin in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiology. 2021;6(2):179-87.	Use of aspirin and the balance between bleeding events and risk of CVD
Abuzaid A, Saad M, Addoumeh A, Ha LD, Elbadawi A, Mahmoud AN, et al. Coronary artery calcium score and risk of cardiovascular events without established coronary artery disease: A systemic review and meta-analysis. Coronary Artery Disease. 2021:317-28.	Association CAC and CVD, no NRI
Van Der Aalst CM, Denissen SJAM, Vonder M, Gratama JWC, Adriaansen HJ, Kuijpers D, et al. Screening for cardiovascular disease risk using traditional risk factor assessment or coronary artery calcium scoring: The ROBINSCA trial. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2020;21(11):1216-24.	Comparison between SCORE and CAC-scoring. CAC-scoring was without SCORE-calculation.
Orringer CE, Maki KC. HOPE for Rational Statin Allocation for Primary Prevention: A Coronary Artery Calcium Picture Is Worth 1000 Words. Mayo Clinic Proceedings. 2020;95(8):1740-9.	Narrative review
O'Neill D, Stone NJ, Forman DE. Primary Prevention Statins in Older Adults: Personalized Care for a Heterogeneous Population. Journal of the American Geriatrics Society. 2020;68(3):467-73.	Research among the elderly
Lo-Kioeng-Shioe MS, Rijlaarsdam-Hermsen D, van Domburg RT, Hadamitzky M, Lima JAC, Hoeks SE, et al. Prognostic value of coronary artery calcium score in symptomatic individuals: A meta-analysis of 34,000 subjects. International Journal of Cardiology. 2020;299:56-62.	Association CAC and CVD, no NRI
Liu S, Zheng X, Xu J, Wang X, Zhang Y, Lv B, et al. Predictive value of coronary artery calcium score in cardiovascular disease. Frontiers in Bioscience - Elite. 2020;12(1):113-25.	Association CAC and CVD, no NRI
Lindholt JS, Frystyk J, Hallas J, Rasmussen LM, Diederichsen ACP. Feasibility study of advanced cardiovascular screening in middle-aged patients with diabetes. Clinical Epidemiology. 2020;12:447-55.	Population: patients with diabetes
Lai R, Ju J, Lin Q, Xu H. Coronary Artery Calcification Under Statin Therapy and Its Effect on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020;7.	Comparison between treated and untreated
Han D, Kolli KK, Gransar H, Lee JH, Choi SY, Chun EJ, et al. Machine learning based risk prediction model for asymptomatic individuals who underwent coronary artery calcium score: Comparison with traditional risk prediction approaches. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2020;14(2):168-76.	Comparison between machine learning and routine check-up data
García-Ortiz L, Barreiro-Perez M, Merchan-Gómez S, Ignacio Recio-Rodríguez J, Sánchez-Aguadero N, Alonso-Dominguez R, et al. Prevalence of coronary atherosclerosis and reclassification of cardiovascular risk in Spanish population by coronary computed tomography angiography: EVA study. European Journal of Clinical Investigation. 2020;50(9).	Cross-sectional study, no follow-up available.
Elshazly MB, Abdellatif A, Dargham SR, Rifai MA, Quispe R, Cainzos-Achirica M, et al. Role of Coronary Artery and Thoracic Aortic Calcium as Risk Modifiers to Guide Antihypertensive Therapy in Stage 1 Hypertension (From the Multiethnic Study of Atherosclerosis). American Journal of Cardiology. 2020;126:45-55.	Population: participants with stage 1 hypertension, no risk estimation or NRI
de Ronde MWJ, Khoshiwal A, Planken RN, Boekholdt SM, Biemond M, Budoff MJ, et al. A pooled-analysis of age and sex based coronary artery	Percentiles of CAC-score, no NRI

calcium scores percentiles. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2020;14(5):414-20.	
Commandeur F, Slomka PJ, Goeller M, Chen X, Cadet S, Razipour A, et al. Machine learning to predict the long-term risk of myocardial infarction and cardiac death based on clinical risk, coronary calcium, and epicardial adipose tissue: a prospective study. Cardiovascular research. 2020;116(14):2216-25.	Research into machine learning and prediction of CVD
Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Circulation. 2020;141(19):1541-53.	No association reported with CVD or NRI reported
Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(24):3210-27.	SR on cholesterol treatment
Shaikh K, Nakanishi R, Kim N, Budoff MJ. Coronary artery calcification and ethnicity. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2019;13(6):353-9.	Association between CAC and ethnicity in the US
Rosenblit PD. Extreme Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Recognition. Current Diabetes Reports. 2019;19(8).	Narrative review on the need for an extreme risk category
Robinson JG. Lipid management beyond the guidelines. Progress in Cardiovascular Diseases. 2019;62(5):384-9.	Narrative review
Lindholt JS, Rasmussen LM, Sogaard R, Lambrechtsen J, Steffensen FH, Frost L, et al. Baseline findings of the population-based, randomized, multifaceted Danish cardiovascular screening trial (DANCAVAS) of men aged 65–74 years. British Journal of Surgery. 2019;106(7):862-71	No follow-up data available (yet)
Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1046-e81.	Guideline
Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e143.	Duplicate reference
Denissen SJAM, van der Aalst CM, Vonder M, Oudkerk M, de Koning HJ. Impact of a cardiovascular disease risk screening result on preventive behaviour in asymptomatic participants of the ROBINSCA trial. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(12):1313-22.	Research into impact of risk screening strategies on patient behavior.
Chicherina EN, Lobanova NY. Role of coronary artery calcium scores in the diagnosis of subclinical coronary artery atherosclerosis in patients	Article written in Russian

with cardiovascular risk factors. <i>Profilakticheskaya Meditsina</i> . 2019;22(3):101-6.	
Budoff M, Backlund J-YC, Bluemke DA, Polak J, Bebu I, Schade D, et al. The Association of Coronary Artery Calcification With Subsequent Incidence of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Trials. <i>JACC Cardiovascular imaging</i> . 2019;12(7):1341-9.	Association CAC and CVD, no NRI
Vonder M, van der Aalst CM, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, Kuijpers D, Gratama JW, et al. Coronary Artery Calcium Imaging in the ROBINSCA Trial: Rationale, Design, and Technical Background. <i>Academic Radiology</i> . 2018;25(1):118-28.	Trial protocol
Raggi P. Atherosclerosis imaging to refine cardiovascular risk assessment in diabetic patients: Computed tomography and positron emission tomography applications. <i>Atherosclerosis</i> . 2018;271:77-83.	Narrative review
Pham T, Fujiyoshi A, Arima H, Tanaka-Mizuno S, Hisamatsu T, Kadowaki S, et al. Association of coronary artery calcification with estimated coronary heart disease risk from prediction models in a community-based sample of Japanese men: The shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis (SESSA). <i>Journal of Atherosclerosis and Thrombosis</i> . 2018;25(6):477-89.	Association between CAC score and risk of CVD in Japanese men
Pang CL, Pilkington N, Wei Y, Peters J, Roobottom C, Hyde C. A methodology review on the incremental prognostic value of computed tomography biomarkers in addition to Framingham risk score in predicting cardiovascular disease: The use of association, discrimination and reclassification. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> . 2018;18(1).	Methodology SR into reported NRI and how Framingham Risk score was calculated.
Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. <i>JACC: Cardiovascular Imaging</i> . 2018;11(2):221-30.	Tool risk classification-based trial inclusion criteria
Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2018;320(3):281-97.	No meta-analysis, multiple publication of one cohort was included.
Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Burda BU, Coppola EL, et al. 2018.	Duplicate reference
Grønhoj MH, Gerke O, Mickley H, Steffensen FH, Lambrechtsen J, Sand NPR, et al. External validity of a cardiovascular screening including a coronary artery calcium examination in middle-aged individuals from the general population. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> . 2018;25(11):1156-66.	Research into participants and non-participants of a screening program.
Fan L, Fan K. Lung cancer screening CT-based coronary artery calcification in predicting cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (United States)</i> . 2018;97(20).	Participants from a lung screening program
Braber TL, Reitsma JB, Mosterd A, Willeminck MJ, Prakken NHJ, Halle M, et al. Cardiac imaging to detect coronary artery disease in athletes aged 35 years and older. A scoping review. <i>Scandinavian journal of medicine & science in sports</i> . 2018;28(3):1036-47.	Research into CAC imaging in sport persons
Ady Wirawan IM, Griffiths RF, Larsen PD. Cardiovascular Tests for Risk Assessment in Asymptomatic Adults and Implications for Pilots. <i>Aerospace medicine and human performance</i> . 2018;89(7):648-56.	No meta-analysis

Kvist TV, Lindholt JS, Rasmussen LM, Sogaard R, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. The DanCavas Pilot Study of Multifaceted Screening for Subclinical Cardiovascular Disease in Men and Women Aged 65-74 Years. <i>European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery</i> . 2017;53(1):123-31.	Feasibility of a screening program
Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulten EA, Cheezum M, Bittencourt MS, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JACC: Cardiovascular Imaging</i> . 2017;10(8):833-42.	Association between nonzero CAC score and initiation of preventative therapy
Chaikriangkrai K, Jhun HY, Palamaner Subash Shantha G, Bin Abdulhak A, Sigurdsson G, Nabi F, et al. Coronary artery calcium score as a predictor for incident stroke: Systematic review and meta-analysis. <i>International journal of cardiology</i> . 2017;236:473-7.	Association CAC and Stroke, no NRI
Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Gregory Hundley W, McClelland R, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. <i>Circulation Research</i> . 2017;121(9):1092-101.	Research into machine learning
Agarwal V, Shaw LJ, Berman D, Nasir K, Rozanski A, Blankstein R. Implications of Recent Clinical Trials in Cardiovascular Imaging on Primary Prevention Therapies. <i>Current Cardiovascular Risk Reports</i> . 2017;11(7).	Narrative review
Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, Berman DS, Druz RS, Malik S, et al. Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient: The Imaging Council of the American College of Cardiology. <i>JACC: Cardiovascular Imaging</i> . 2016;9(2):176-92.	Narrative review
Ronan G. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology. <i>Journal of Nuclear Cardiology</i> . 2014;21(1):192-220.	How to detect IHD, not how to estimate risk of CVD
Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: A systematic review. <i>Atherosclerosis</i> . 2014;236(2):338-50.	CAC on medical adherence
Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, et al. Calcium score, coronary artery disease extent and severity, and clinical outcomes among low Framingham risk patients with low vs high lifetime risk: Results from the CONFIRM registry. <i>Journal of Nuclear Cardiology</i> . 2014;21(1):29-37.	Young asymptomatic population included
Criqui MH, Denenberg JO, McClelland RL, Allison MA, Ix JH, Guerci A, et al. Abdominal aortic calcium, coronary artery calcium, and cardiovascular morbidity and mortality in the multi-ethnic study of atherosclerosis. <i>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</i> . 2014;34(7):1574-9.	Research into the association of abdominal aortic calcium (AAC) with incident cardiovascular disease (CVD) independent of

	coronary artery calcium (CAC).
Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2013;34(39):3035-87.	ESC-guideline

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel -2017

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Exclusie. Narrative review.	Sathiyakumar V, Blumenthal RS, Nasir K, Martin SS. Addressing Knowledge Gaps in the 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: a Review of Recent Coronary Artery Calcium Literature. Current atherosclerosis reports. 2017;19(2):7
Exclusie. Narrative review.	Osawa K, Nakanishi R, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcification scoring in primary prevention of cerebrovascular disease? Atherosclerosis. 2017;0
Exclusie. Narrative review.	Osawa K, Nakanishi R, Budoff M. Coronary Artery Calcification. Glob Heart. 2016;11(3):287-93
Exclusie. Narrative review.	Kianoush S, Rifai MA, Cainzos-Achirica M, Umapathi P, Graham G, Blumenthal RS, et al. An Update on the Utility of Coronary Artery Calcium Scoring for Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease Risk Prediction. Current atherosclerosis reports. 2016;18(3):13
Exclusie. Alleen laag risico vrouwen	Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcification in Low-Risk Women: A Meta-analysis. Jama. 2016;316(20):2126-34
Exclusie. Narrative review, alleen MESA study.	Blaaha MJ, Yeboah J, Rifai MA, Liu K, Kronmal R, Greenland P. Providing Evidence for Subclinical CVD in Risk Assessment. Glob Heart. 2016;11(3):275-85
Exclusie. Narrative review.	Bambrick P, Tan WS, Mulcahy R, Pope GA, Cooke J. Vascular risk assessment in older adults without a history of cardiovascular disease. Experimental gerontology. 2016;79:37-45
Exclusie. Narrative review.	Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? International journal of molecular sciences. 2015;16(3):6606-20
Exclusie. Vergelijking CAC met MPI (myocardial perfusion imaging).	Yuoness SA, Goha AM, Romsa JG, Akincioglu C, Warrington JC, Datta S, et al. Very high coronary artery calcium score with normal myocardial perfusion SPECT imaging is associated with a moderate incidence of severe coronary artery disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(10):1542-50
Exclusie. Narrative review.	Weber LA, Cheezum MK, Reese JM, Lane AB, Haley RD, Lutz MW, et al. Cardiovascular Imaging for the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2015;8(9):36
Exclusie. Narrative review.	Thomas DM, Divakaran S, Villines TC, Nasir K, Shah NR, Slim AM, et al. Management of Coronary Artery Calcium and Coronary CTA Findings. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2015;8(6):18
Exclusie. SR voor CRP en CAC met search tot Aug 2015. Alleen AUCs, geen reclassificatie.	Qureshi WT, Rana JS, Yeboah J, Nasir UB, Al-Mallah MH. Risk Stratification for Primary Prevention of Coronary Artery Disease: Roles of C-Reactive Protein and Coronary Artery Calcium. Current cardiology reports. 2015;17(12):110
Inclusie. Dallas Heart Study, met meta-analyse van NRI's, zoekdatum Dec 2014.	Paixao AR, Ayers CR, Sabbagh AE, Sanghavi M, Berry JD, Rohatgi A, et al. Coronary Artery Calcium Improves Risk Classification in Younger Populations. JACC Cardiovascular imaging. 2015;8(11):1285-93
Exclusie. Narrative review.	Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. Metabolism: clinical and experimental. 2015;64(3):S33-9
Exclusie. Narrative review en study design Koreaanse studie.	Lee JH, B OH, Han D, Park HE, Choi SY, Sung J, et al. Reassessing the Usefulness of Coronary Artery Calcium Score among Varying Racial and Ethnic Groups by Geographic Locations: Relevance of the Korea Initiatives on Coronary Artery Calcification Registry. Journal of cardiovascular ultrasound. 2015;23(4):195-203
Exclusie. Narrative review.	Joshi PH, Nasir K. Discordance between Risk Factors and Coronary Artery Calcium: Implications for Guiding Treatment Strategies in Primary Prevention Settings. Progress in cardiovascular diseases. 2015;58(1):10-8
Exclusie. Narrative review.	Degrell P, Sorbets E, Feldman LJ, Steg PG, Ducrocq G. Screening for coronary artery disease in asymptomatic individuals: Why and how? Arch Cardiovasc Dis. 2015;108(12):675-82

Exclusie. Narrative review.	Wallace ML, Ricco JA, Barrett B. Screening strategies for cardiovascular disease in asymptomatic adults. Primary care. 2014;41(2):371-97
Exclusie. Narrative review.	Blaaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease?: Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. Circulation Cardiovascular imaging. 2014;7(2):398-408; discussion
Niet voltekst beoordeeld.	Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: noninvasive testing to detect coronary heart disease. FP Essent. 2014;421:21-7
Exclusie. Narrative review.	Akhabue E, Thiboutot J, Cheng JW, Vittorio TJ, Christodoulidis G, Grady KM, et al. New and emerging risk factors for coronary heart disease. The American journal of the medical sciences. 2014;347(2):151-8
Exclusie. Narrative review.	Wachira JK, Stys TP. Cardiovascular disease and bridging the diagnostic gap. South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association. 2013;66(9):366-9
Exclusie. Narrative review.	Wierzbicki AS. New directions in cardiovascular risk assessment: the role of secondary risk stratification markers. International journal of clinical practice. 2012;66(7):622-30
Exclusie. SR, alleen PubMed, geen zoeken selectieverantwoordig.	Vliegenthart R, Morris PB. Computed tomography coronary artery calcium scoring: review of evidence base and cost-effectiveness in cardiovascular risk prediction. Journal of thoracic imaging. 2012;27(5):296-303
Exclusie. Narrative review.	Shah NR, Coulter SA. An evidence-based guide for coronary calcium scoring in asymptomatic patients without coronary heart disease. Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital. 2012;39(2):240-2
Exclusie. Narrative review.	Sekikawa A, Curb JD, Edmundowicz D, Okamura T, Choo J, Fujiyoshi A, et al. Coronary artery calcification by computed tomography in epidemiologic research and cardiovascular disease prevention. Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association. 2012;22(3):188-98
Exclusie. Wel SR, maar composite interventie (div. 'atherosclerosis screening' methods)	Rodondi N, Auer R, Sulzer VdB, Ghali WA, Cornuz J. Atherosclerosis screening by noninvasive imaging for cardiovascular prevention: a systematic review. Journal of general internal medicine. 2012;27(2):220-31
Inclusie. SR tot 7-9-2011, golden hit (en recenter dan de andere Peters 2011)	Peters SA, Ruijter HMD, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart (British Cardiac Society). 2012;98(3):177-84
Exclusie. SR tot 1-2-2011, golden hit, maar andere Peters 2011 is recenter	Peters SA, Bakker M, Ruijter HMD, Bots ML. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review. European journal of clinical investigation. 2012;42(1):110-6
Exclusie. Narrative review. Wel mooie summary Table 1 (tot en met 2010)	Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. Radiology. 2012;264(3):637-49
Exclusie. Narrative review.	Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. European heart journal. 2012;33(10):1201-13
Exclusie. Narrative review.	Budoff MJ. Screening for Ischemic Heart Disease with Cardiac CT: Current Recommendations. Scientifica. 2012;2012:812046
Exclusie. Narrative review.	Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. Current cardiology reports. 2011;13(4):271-9
Niet verkrijgbaar.	Mehra S, Movahed H, Movahed A. Coronary artery calcium scoring. Reviews in cardiovascular medicine. 2011;12(2):e94-e103
Exclusie. Narrative review.	Hecht HS. Coronary artery calcium: utilization for primary prevention of CHD. Current cardiology reports. 2011;13(6):465-74
Exclusie. Narrative review, verslag van guideline-revisie.	Budoff MJ, Malpeso JM. Is coronary artery calcium the key to assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults? Journal of cardiovascular computed tomography. 2011;5(1):12-5
Exclusie. Narrative review.	Sharma RK, Sharma RK, Voelker DJ, Singh VN, Pahuja D, Nash T, et al. Cardiac risk stratification: role of the coronary calcium score. Vascular health and risk management. 2010;6:603-11
Exclusie. Narrative review.	Patel AA, Budoff MJ. Screening for heart disease: C-reactive protein versus coronary artery calcium. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(1):125-31

Exclusie. Narrative review.	Orringer CE. The absence of coronary calcium: clinical and therapeutic implications for the clinical lipidologist. <i>Journal of clinical lipidology</i> . 2010;4(6):472-7
Exclusie; wel een SR; geen definitie van CAC + versus CAC -; geen reclassificatie	Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, Engelshoven JMv, Leeuw PwD, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. <i>Vascular health and risk management</i> . 2009;5(1):185-97
Niet voltekst beoordeeld.	Pessana F, Armentano R, Chironi G, Megnien JL, Mousseaux E, Simon A. Subclinical atherosclerosis modeling: Integration of coronary artery calcium score to Framingham equation. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2009;2009:5348-51
Exclusie; SR uit 2009, alleen MEDLINE. Recentere SR beschikbaar (Peters 2012)	Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. <i>Annals of internal medicine</i> . 2009;151(7):496-507
Exclusie. Clinical guideline	Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>Annals of internal medicine</i> . 2009;151(7):474-82
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Shaw LJ. Epidemiologic guidance with coronary artery calcium scoring. <i>Current cardiology reports</i> . 2008;10(1):60-6
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Khan A, Arepali C, Stillman AE. Coronary artery calcium scoring in the age of CT angiography: what is its role? <i>Current atherosclerosis reports</i> . 2008;10(5):438-43
Exclusie. Narrative review.	Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. Expert review of cardiovascular therapy. 2008;6(8):1083-93
	Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. <i>Vascular health and risk management</i> . 2008;4(2):315-24
Exclusie. Narrative review; wel poging SR, geen zoekverantwoording.	Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. <i>European heart journal</i> . 2007;28(24):2967-71
Exclusie. Wel SR, maar alleen over betekenis CAC-score zero.	Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. <i>Journal of cardiovascular computed tomography</i> . 2007;1(3):155-9
Exclusie. Wel SR, maar over CAC-score bij mannen versus vrouwen.	Bellasi A, Lacey C, Taylor AJ, Raggi P, Wilson PW, Budoff MJ, et al. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). <i>The American journal of cardiology</i> . 2007;100(3):409-14
Exclusie. SR, geen reclassificatie.	Ardehali R, Nasir K, Kolandaivelu A, Budoff MJ, Blumenthal RS. Screening patients for subclinical atherosclerosis with non-contrast cardiac CT. <i>Atherosclerosis</i> . 2007;192(2):235-42
Exclusie. SR, geen reclassificatie.	Waugh N, Black C, Walker S, McIntyre L, Cummins E, Hillis G. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> . 2006;10(39):iii-iv, ix-x, 1-41
Exclusie. Narrative review.	Thompson JB, Rivera JJ, Blumenthal RS, Danyi P. Primary prevention for patients with intermediate Framingham risk scores. <i>Current cardiology reports</i> . 2006;8(4):261-6
Exclusie. Narrative review.	Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. <i>Hypertension</i> . 2006;48(3):392-6
Exclusie. Narrative review.	Thompson BH, Stanford W. Update on using coronary calcium screening by computed tomography to measure risk for coronary heart disease. <i>The international journal of cardiovascular imaging</i> . 2005;21(1):39-53
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Ferramosca E, Bellasi A, Ratti C. Coronary artery calcium screening: implications for clinical practice. <i>Future cardiology</i> . 2005;1(2):215-23
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Berman DS. Computed tomography coronary calcium screening and myocardial perfusion imaging. <i>Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology</i> . 2005;12(1):96-103

Zoekverantwoording

UPDATE – 2022 Algemene informatie

Richtlijn: Cluster CVRM

Uitgangsvraag: Leidt toevoeging van de uitslag van een coronary artery calcium bepaling (CAC-score) aan het klassieke predictiemodel bij patiënten zonder HVZ tot een betere risicoschatting, bij voorkeur afgemeten aan klinisch relevante reclassificatie, voor wat betreft hun 10-jaars mortaliteit- en morbiditeit aan HVZ?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 17-3-2022
Periode: mei 2017 -	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen: Hart- en vaatziekten EN CAC score Vanwege het grote aantal referenties wordt gestart met de SRs en de RCTs	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 17-3-2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCTs over de vraag of toevoeging van de uitslag van een coronary artery calcium bepaling (CAC-score) aan het klassieke predictiemodel bij patiënten zonder HVZ tot een betere risicoschatting leidt, bij voorkeur afgemeten aan klinisch relevante reclassificatie, voor wat betreft hun 10-jaars mortaliteit- en morbiditeit aan HVZ . De literatuurzoekactie leverde 317 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	123	57	130
RCTs	170	88	187
Observationele studies			
Overig			
Totaal			317

Embase

No.	Query	Results
#18	#14 NOT #12 NOT #11 Prognostisch zonder limiet obs	1076
#17	#14 NOT #13 NOT #12 NOT #11 Prognostisch NOT OBS	99
#16	#13 NOT #12 NOT #11 OBS	1777
#15	#12 NOT #11 RCT	170
#14	#5 AND #10	1176
#13	#5 AND (#8 OR #9)	2002
#12	#5 AND #7	196
#11	#5 AND #6 SR	123

No.	Query	Results
#10	'area under the curve'/exp OR 'brier score'/exp OR 'computer prediction'/exp OR 'c statistic'/exp OR 'c statistics'/exp OR 'integrated discrimination improvement'/exp OR 'net reclassification improvement'/exp OR 'net reclassification index'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive model'/exp OR 'predictive modeling'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'regression analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'area under the curve':ti,ab,kw OR 'brier score*':ti,ab,kw OR 'c statistic*' OR 'computer prediction':ti,ab,kw OR 'decision curve anal*':ti,ab,kw OR (('net reclassification' NEAR/2 (improvement OR index)):ti,ab,kw) OR (((predict* OR statistical*) NEAR/3 (model* OR validity OR value)):ti,ab,kw) OR 'proportional hazards model*':ti,ab,kw OR 'r square*':ti,ab,kw OR regression:ti,ab,kw OR predict*:ti OR multivariate:ti,ab,kw	2838573
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multigent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	12697718

No.	Query	Results
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#5	#4 AND [1-5-2017]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2583
#4	#2 AND #3	9462
#3	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular disease*':ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw OR 'vascular disease*':ti,ab,kw OR 'vascular event*':ti,ab,kw OR 'coronary heart disease':ti,ab,kw OR chd:ti,ab,kw OR 'cardiovascular risk*':ti,ab,kw	5012342
#2	'coronary artery calcium score'/exp OR 'cac score':ti,ab,kw OR ((coronary NEAR/3 calc* NEAR/3 scor*):ti,ab,kw)	10154

Ovid/Medline

#	Searches	Results
17	14 not 12 not 11 Prognostisch	628
16	13 not 12 not 11 OBS	802
15	12 not 11 RCT	88
14	9 and 10	685
13	(7 or 8) and 10	909
12	6 and 10	103
11	5 and 10 SR	57
10	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	1245
9	Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivariate.ti,ab,kf.	2163120
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or	5107766

	compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4095298
6	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1359441
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	553153
4	limit 3 to yr="2017 -Current"	1294
3	1 and 2	3366
2	(cac score or (coronary adj3 calc* adj3 scor*).ti,ab,kf.	3825
1	exp Cardiovascular Diseases/ or exp Heart Disease Risk Factors/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD or cardiovascular risk*).ti,ab,kf.	2728819

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed)	(CAC(tiab) OR coronary calcium score(tiab) OR calcium score(tiab) OR coronary artery calcium(tiab) OR coronary arterial calcium(tiab) OR coronary artery calcification(tiab) OR	257

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

Bijlage Net Reclassificatie (staat reeds op de Richtlijndatabase)

De onderzoeken gebruiken verschillende soorten reclassificatie rekenmodellen. De werkgroep achtte dat de verschillen tussen de rekenmodellen niet klinisch relevant zijn. Voor de volledigheid worden deze uitgelegd en staat aangegeven welke modellen worden gebruikt.

De Net Reclassification Improvement (NRI) is de nettoverbetering van het percentage correct geclassificeerde personen door de toevoeging van een marker aan een model voor het classificeren van personen in een risicogroep. De NRI is de som van het percentage terecht gereclassificeerde personen (personen die een hart- of vaatziekte krijgen en in een hogere categorie worden ingedeeld - degenen die een hart- en vaatziekte krijgen en in een lagere categorie worden ingedeeld) / totaal aantal personen dat een hart- of vaatziekte krijgt) en het percentage onterecht gereclassificeerde personen (personen die geen hart- of vaatziekte krijgen en in een lagere categorie wordt ingedeeld – degenen die geen hart- en vaatziekte krijgen en in een hogere categorie worden ingedeeld / totaal aantal personen dat geen hart- of vaatziekte krijgen) uitgedrukt in decimalen of %.

De *categorische* Net Reclassification Index (caNRI) is het percentage terecht van risicocategorie veranderende patiënten, verminderd met het percentage onterecht van risicocategorie veranderende patiënten, zowel in de groep die een hart- en vaatziekte kreeg als in de groep die geen hart- en vaatziekte kreeg.

De *continue* Net Reclassification Index (coNRI) is het percentage patiënten voor wie terecht een hoger of lager risico werd berekend, verminderd met het percentage patiënten voor wie onterecht een hoger of lager risico werd berekend, zowel in de groep die een hart- en vaatziekte kreeg als in de groep die geen hart- en vaatziekte kreeg. Hierbij worden dus geen categoriegrenzen gehanteerd (Pencina, 2008).

Module 3.1 Wanneer moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?

Uitgangsvraag

Wanneer moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?

Inleiding

Verhoogde bloeddruk is wereldwijd een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. In 2010 was een verhoogde bloeddruk verantwoordelijk voor 9,4 miljoen sterfgevallen en 7,0% van de disability-adjusted life-years (DALY's) wereldwijd (Lim, 2010). Vergeleken met 1990 is de invloed van hoge bloeddruk op de ziektevrije overleving verder toegenomen met ~2,1 miljoen sterfgevallen (Lim, 2010). In de Nederlandse bevolking van 30 tot 70 jaar heeft 37% van de mannen en 26% van de vrouwen een bloeddruk ≥ 140 mmHg systolisch en/of gebruikt bloeddrukverlagende middelen. In de leeftijdsklasse boven de 60 jaar heeft 60 tot 70% een verhoogde bloeddruk (www.volksgezondheidenzorg.info).

Definitie en classificatie van bloeddruk

Internationaal worden verschillende classificaties gebruikt, zoals onder andere 'hoog-normaal' (systolische bloeddruk 130-140 mmHg) en 'hypertensie graad 1 tot 3'. De werkgroep prefereert alleen te spreken over 'verhoogde bloeddruk' omdat de waardes die hier bij horen verschillen per uitgangs-CV-risico.

Indien er als gevolg van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten een mogelijke behandelindicatie is vastgesteld en bovendien de bloeddruk boven de streefwaarde (140 mmHg bij de meeste personen) is, dan wordt aanbevolen te overwegen deze (al dan niet medicamenteus) in overleg met de patiënt te verlagen.

De systolische bloeddruk voorspelt het risico op hart- en vaatziekten beter dan de diastolische (Kannel, 1971; Stamler, 1993; Neaton, 1992), ook bij patiënten van middelbare leeftijd (Benetos, 2002). Verhoogde diastolische bloeddruk gaat vrijwel altijd samen met een verhoogde systolische bloeddruk (Lloyd-Jones, 1999). Geïsoleerde verhoogde systolische bloeddruk (verhoogde systolische bloeddruk bij normale diastolische bloeddruk) komt regelmatig voor, vooral bij ouderen (Koek, 2004).

Bloeddruk kan op verschillende wijzen gemeten worden. Voor de genoemde streefwaarden in verschillende modules wordt een spreekkamermeting bedoeld. Mocht de bloeddruk op een andere wijze gemeten worden, dient gebruik gemaakt te worden van tabel 1 uit de module [Bloeddrukmeting bij CVRM](#) om deze andere meting te relateren aan de spreekkamermeting.

Zoeken en selecteren

In de Europese richtlijn van 2021 (Visseren, 2021) wordt een sterk verhoogde bloeddruk gedefinieerd als ≥ 160 mmHg. Met de update van deze module wordt bekeken of het afkappunt van 180 mmHg voor sterk verhoogde bloeddruk zoals gebruikt bij de vorige versie van deze module aangepast moet worden naar 160 mmHg.

Bij deze update is gekozen voor een aanpak met twee deelvragen:

1. Wat is de associatie tussen een bloeddruk >160 mmHg of >180 mmHg en het risico op hart- en vaatziekten, vergeleken met een bloeddruk < 140 mmHg?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van bloeddrukverlagende medicatie bij personen zonder hart- en vaatziekten en een bloeddruk ≥ 160 mmHg)?

Om deelvraag 1 te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht

P1: personen zonder hart- en vaatziekten;
I1: verhoogde bloeddruk (>160 mmHg of >180 mmHg);
C1: normale bloeddruk (<140 mmHg);
O1: hart- en vaatziekten, mortaliteit (alle oorzaken en cardiovasculair).

Voor het beantwoorden van deelvraag 2 kon gebruik gemaakt worden van een meta-analyse met individuele patiëntendata van de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTT, 2021a).

P2: personen zonder hart- en vaatziekten met een baseline bloeddruk hoger dan 159 mmHg;
I2: (intensieve) behandeling;
C2: minder intensieve behandeling of placebo;
O2: hart- en vaatziekten, mortaliteit (alle oorzaken en cardiovasculair), (acute) nierziekten, bijwerkingen.

Onder intensieve behandeling wordt behandeling met een lagere streefwaarde vergeleken met normale streefwaarde verstaan. In deze meta-analyse werden ook patiënten met hart- en vaatziekten en een baseline bloeddruk lager dan 160 mmHg beschreven. Aangezien deze patiënten buiten de doelpopulatie vallen en subgroepanalyses onder de doelpopulatie zijn uitgevoerd, zijn de resultaten van deze groep met een lagere baseline bloeddruk niet beschreven. In deze meta-analyse zijn ook trials geïnccludeerd die verschillende types/klassen van antihypertensiva met elkaar vergeleken. Ook deze studies zijn niet meegenomen in de literatuuranalyse.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het risico op hart- en vaatziekten en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en mortaliteit door hart- en vaatziekten en (acute) nierziekten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten: De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Deze definities komen overigens erg vaak overeen.

Klinische relevantie

De duiding van klinische relevantie wordt in Module Schatten van het risico op hart- en vaatziekten besproken (paragraaf van risico naar behandeladviezen).

Zoeken en selecteren (Methode) – deelvraag 1

In de database Embase (via Embase.com) is op 31 oktober 2022 met relevante zoektermen gezocht naar observationele studies bij personen zonder hart- en vaatziekten met een verhoogde bloeddruk. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1729 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: observationele studies bij personen zonder hart- en vaatziekten naar de associatie tussen een verhoogde bloeddruk en het risico op hart- en vaatziekten.

Voor het selecteren van relevante studies is gebruik gemaakt van de Artificial Intelligence (AI) functie van Rayyan. Op basis van een 5-sterren-score wordt de waarschijnlijkheid van inclusie aangegeven. Na het beoordelen van 120 referenties en gebruikmakend van de AI-functie werden tot een totaal van 175 referenties geen relevante artikelen meer geïnccludeerd. Daarna is gestopt met het selecteren met de aanname dat geen andere relevante studies gevonden zouden worden.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studie definitief geselecteerd.

Zoeken en selecteren (Methode) – deelvraag 2

Voor het beantwoorden van deelvraag 2 kon gebruik gemaakt worden van een meta-analyse met individuele patiëntendata van de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTT, 2021a).

Resultaten – deelvraag 2

Een onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Deelvraag 2

Beschrijving studies

Zoals beschreven onder 'Zoeken en selecteren' komen niet alle trials in aanmerking. De Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTT, 2021a) verzamelde individuele patiëntgegevens van 51 studies naar bloeddrukverlagende medicatie, gepubliceerd tussen 1972 en 2013. Een meta-analyse werd uitgevoerd om de effecten van bloeddrukverlagende medicatie op het risico op majeure hart- en vaatziekten te onderzoeken per niveau van systolische bloeddruk op baseline. Er werden 48 trials geïnccludeerd met een minimale follow-up van 1000 persoonsjaren per arm. De geïnccludeerde trials onderzochten bloeddrukverlagende medicatie versus placebo, intensievere behandeling versus minder intensieve behandeling of verschillende klassen van bloeddrukverlagende medicatie. Voor het beantwoorden van deze deelvraag zijn alleen trials die bloeddrukverlagende medicatie versus placebo of intensieve behandeling versus minder intensieve behandeling onderzochten meegenomen. In totaal betrof dit 26 trials. Tot slot was alleen het resultaat van een subgroepanalyse van patiënten zonder hart- en vaatziekten op baseline meegenomen. De primaire uitkomst van de meta-analyse was majeure cardiovasculaire events, gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van fatale en niet-fatale beroerte, fataal of niet-fataal myocardinfarct of ischemische hartziekte, of fataal hartfalen of opname in het ziekenhuis wegens hartfalen. In deze publicatie werden geen resultaten over bijwerkingen in de subgroepanalyses of in de overkoepelende analyses gerapporteerd. Voor meer details wordt naar de publicatie verwezen. Aangezien voor deze deelvraag 26 trials in aanmerking kwamen, is het niet mogelijk om meer samenvattende gegevens van deze trials te geven. Gemiddelde genomen was de follow-up ongeveer 4 jaar.

Resultaten

Alleen de resultaten van 26 trials bij personen zonder hart- en vaatziekten op baseline worden beschreven. De resultaten zijn gestratificeerd per baselineniveau van systolische bloeddruk. Voor deze deelvraag zijn alleen de categorieën 160-169 mmHg en ≥ 170 mmHg weergegeven (voor meer uitleg, zie Zoeken en selecteren). Personen met een bloeddruk hoger dan 180 mmHg zijn niet afzonderlijk bekeken, maar vallen onder de categorie ≥ 170 mmHg. Bij de resultaten wordt ook het absolute-risicoverschil weergegeven. Dit verschil is niet door het artikel gerapporteerd, maar zijn berekend op basis van de absolute getallen. Het absolute-risicoverschil is nodig om te bepalen of het risicoverschil 'klinisch relevant' is.

1. Majeure cardiovasculaire events

BPLTT (2021a) heeft het effect op majeure cardiovasculaire events gerapporteerd. In onderstaande tabel worden de resultaten weergegeven. Het absolute-risicoverschil bij personen met een bloeddruk op baseline ≥ 170 mmHg was -1,8% (95%BI -2,9 tot -0,7). (Intensievere) behandeling met bloeddrukverlagende medicatie resulteerde in een absolute additionele risicoverlaging van 1,8% vergeleken met minder intensieve behandeling of placebo over gemiddeld genomen 4 jaar. Het absolute-risicoverschil bij personen met een baseline systolische bloeddruk van 160 tot 169 mmHg was vergelijkbaar (Risicoverschil -1,7% 95%BI -2,7 tot -0,7). Beide effecten zijn 'klinisch relevant', met een betrouwbaarheidsinterval dat de grens van 0,8% overschrijdt.

Baseline SBD	Interventie, n/N	Controle, n/N	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risicoverschil (95%BI)
160-169 mmHg	476/6092 (7,8%)	564/5955 (9,5%)	0.83 (0,73 tot 0,93)	-1,7 (-2,7 tot -0,7)
≥ 170 mmHg	589/6282 (9,4%)	669/5977 (11,2%)	0.84 (0,75 tot 0,93)	-1,8 (-2,9 tot -0,7)

2. Mortaliteit (alle oorzaken en hart- en vaatziekten gerelateerd)

De resultaten op algemene mortaliteit en mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten uit de meta-analyses van BPLTT (2021a) staan in de onderstaande tabel weergegeven. De resultaten waren voor beide uitkomsten vergelijkbaar. De absolute risicoreductie voor mortaliteit bij personen met een baseline bloeddruk tussen 160 en 169 mmHg was $\sim 0,3\%$ voor (intensieve) behandeling met bloeddrukverlagende medicatie vergeleken met minder intensieve behandeling of placebo (RR 0,95 [95% CI, 0,83-1.09]). Voor personen met een baseline bloeddruk ≥ 170 mmHg was de daling in het absolute risicoverschil 1,0% in het voordeel voor (intensieve) behandeling (RR 0,80 [95% CI, 0,68-0,95]).

Baseline SBD	Interventie, n/N	Controle, n/N	Relatief risico (95%BI)	Absoluut risicoverschil (95%BI)
<i>Mortaliteit</i>				
160-169 mmHg	400/6102 (6,6%)	415/5981 (6,9%)	0,95 (0,83 tot 1,09)	-0,4 (-1,3 tot 0,5)
≥ 170 mmHg	572/6320 (9,1%)	603/6021 (10,0%)	0,90 (0,81 tot 1,01)	-1,0 (-2,0 tot 0,1)
<i>Mortaliteit t.g.v. hart- en vaatziekten</i>				
160-169 mmHg	163/5648 (2,9%)	178/5666 (3,1%)	0,92 (0,75 tot 1,13)	-0,3 (-0,9 tot 0,4)
≥ 170 mmHg	242/5988 (4,0%)	291/5765 (5,0%)	0,80 (0,68 tot 0,95)	-1,0 (-1,8 tot -0,3)

3. (Acute) nierziekten en bijwerkingen

BPLTT (2021a) rapporteerde geen gegevens over (acute) nierziekten of bijwerkingen.

Bewijskracht van de literatuur

Onderstaande tabel combineert de uit de literatuursamenvatting gevonden relatieve risicoreductie op hart en vaatziekten met het basisrisico van de Scoretabellen, met daarbij de NNTs over een tijdsperiode van 10 jaar

Patiëntgroepen, Scoretabel

Module 3.1, GRADE REDELIJK

Patiëntencategorie	patiënten zonder HVZ met bloeddruk ≥ 160 mmHg			
Interventie	Intensieve behandeling bloeddruk			
Basisrisico*	$\geq 10\%$	10-15%	15-20%	$\geq 20\%$
Relatief risico [^]	0.83	0.83	0.83	0.83
Relatieve risicoreductie, %	17	17	17	17
Absolute risicoreductie/ 10 jaar, %	≥ 1.7	1.7-2.6	2.6-3.4	≥ 3.4
NNT/ 10 jaar	≤ 59	38-59	29-38	≤ 29

*Risico op hart en vaatziekte, over een tijdsperiode van 10 jaar (Scoretabel)

[^]Relatief risico, uitkomst BPLTT (2021a): niet fataal HVZ

HVZ, hart en vaatziekte; NNT, number needed to treat

BLPTT (2021a) rapporteerde de risk of bias conform de geüpdatete Cochrane risk of bias tool (RoB 2). Van 48 beoordeelde trials hadden 4 trials een beoordeling *some concerns* gekregen. De overige 44 trials werden 'low risk of bias' bevonden. Naar verwachting zal ook voor de gegevens uit 26 trials de risk of bias beperkt zijn geweest. Ook hadden de auteurs publicatiebias voor de uitkomstmaat majeure cardiovasculaire events bekeken door middel van een funnelplot. Deze plot liet geen publicatiebias zien.

Majeure hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met een niveau verlaagd gezien de grotere imprecisie (een grens van 'klinische relevantie' is overschreden door het brede betrouwbaarheidsinterval).

Mortaliteit (alle oorzaken en hart- en vaatziekten gerelateerd): De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met een niveau verlaagd gezien de imprecisie (een grens van 'klinische relevantie' is overschreden door het brede betrouwbaarheidsinterval).

(Acute) nierziekten en bijwerkingen: Vanwege het ontbreken van gegevens is de bewijskracht voor deze uitkomstmaten niet beoordeeld.

Conclusies – deelvraag 2

Majeure hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	(Intensieve) behandeling met bloeddrukverlagende medicatie vermindert waarschijnlijk het risico op majeure cardiovasculaire events vergeleken met minder intensieve behandeling of placebo bij personen zonder hart- en vaatziekten en een baseline bloeddruk ≥ 160 mmHg. <i>Bron: BLPTT, 2021a</i>
-----------------------	---

Mortaliteit (alle oorzaken en hart- en vaatziekten gerelateerd)

Redelijk GRADE	(Intensieve) behandeling met bloeddrukverlagende medicatie resulteert waarschijnlijk niet of nauwelijks in een vermindering van mortaliteit (alle oorzaken en hart- en vaatziekten gerelateerd) vergeleken met minder intensieve behandeling of placebo bij personen zonder hart- en vaatziekten en <u>een baseline bloeddruk tussen 160 en 169 mmHg</u> . (Intensieve) behandeling met bloeddrukverlagende medicatie vermindert waarschijnlijk het risico op mortaliteit (alle oorzaken en hart- en vaatziekten gerelateerd) vergeleken met minder intensieve behandeling of placebo bij personen zonder hart- en vaatziekten en <u>een baseline bloeddruk ≥ 170 mmHg</u> . <i>Bron: BPLTT, 2021a</i>
-----------------------	--

(acute) nierziekten & bijwerkingen

- GRADE	Vanwege het ontbreken van gegevens over (acute) nierziekten of bijwerkingen was het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van behandeling bij verhoogde bloeddruk zonder eerdere hart- en vaatziekten. <i>Bron: -</i>
----------------	---

Overwegingen (herzien in 2023)

Voor- en nadelen van de interventie

Op basis van de meta-analyse van de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTT, 2021a) kan worden geconcludeerd dat (intensieve) behandeling met bloeddrukverlagende medicatie het risico op majeure cardiovasculaire events waarschijnlijk vermindert bij personen zonder hart- en vaatziekten en een baseline bloeddruk ≥ 160 mmHg (GRADE redelijk, absoluut

risicoverschil van 1,8%). Het effect op mortaliteit is minder eenduidig, met waarschijnlijk geen of nauwelijks risicoreductie bij een bloeddruk tussen de 160 en 169 mmHg (absoluut risicoverschil 0,3%), maar wel bij een bloeddruk ≥ 170 mmHg (GRADE redelijk, absoluut risicoverschil 1%).

In een tweede publicatie publiceerde de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration de resultaten per leeftijdsgroep (<55, 55-65, 65-75, 75-85 en >85 jaar) (BPLTT, 2021b). In deze analyses bleek het niet mogelijk ook nog een aparte analyse van mensen met en zonder hart- en vaatziekte op baseline te verrichten. In de leeftijd-gestratificeerde analyses was de relatieve risicoreductie van majeure cardiovasculaire events het grootst in de jongste leeftijdsgroep en het kleinst in de oudste leeftijdsgroep. De relatie met de absolute risicoreductie was andersom: het kleinst in de jongste groep en het grootst in de oudste groep. De relatieve risicoreductie van majeure cardiovasculaire events hing niet af van de hoogte van de baselinebloeddruk (in strata van 10 mmHg startend bij <120 mmHg) (BPLTT, 2021b). Vergelijkbare resultaten werden gezien voor mortaliteit. De bevindingen van BPLTT komen overeen met de resultaten uit een meta-analyse uit 2009 (Law, 2009).

Diverse observationele onderzoeken, zoals opgesomd in de recente Europese hypertensierichtlijn ondersteunen dat hoge bloeddruk een vrijwel continu positief verband heeft met ziekte en sterfte ten gevolge van hart- en vaatziekten, ook bij waardes boven de 160 mmHg (Williams, 2018). Belangrijk is ook te realiseren dat een sterk verhoogde bloeddruk neigt te clusteren met andere risicofactoren, zoals dyslipidemie.

Rationale

Veranderingen in leefstijl worden aanbevolen voor alle patiënten met een verhoogde bloeddruk. Het besluit om te beginnen met antihypertensiva bij mensen zonder hart- en vaatziekten hing altijd af van de hoogte van de bloeddruk en van het risico op hart- en vaatziekten. Snel beginnen met medicatie werd altijd al aanbevolen bij personen met een bloeddruk ≥ 180 mmHg (ongeacht het risico op hart- en vaatziekten). Deze aanbeveling blijft gehandhaafd. In de dagelijkse praktijk worden patiënten met een bij herhaling gemeten systolische bloeddruk >160 mmHg ook vaak medicamenteus behandeld.

Personen met een systolische bloeddruk tussen de 160 en 180 mmHg hoeven niet standaard acuut met medicatie te starten. Indien leefstijlverandering als gevolg van leefstijladviezen bij deze personen de bloeddruk niet tot <160 mmHg verlagen, dan kan medicamenteuze bloeddrukverlaging overwogen te worden, ook bij personen met een relatief laag berekend 10-jaars SCORE-risico. Een belangrijke overweging hierbij is dat hoge bloeddruk, in tegenstelling tot dyslipidemie, ook gepaard gaat met een verhoogd risico op andere aandoeningen. Zo verhoogt hypertensie het risico op chronische nierziekte (overall relatief risico 1,57) (Fox, 2004), met een toename van het risico naarmate de bloeddruk hoger is (Obermayr, 2008). Tevens verdubbelt hypertensie gemiddeld het risico op de ontwikkeling van hartfalen in mannen en verdrievoudigt het risico op hartfalen bij vrouwen (Levy, 1996). Het risico op atriumfibrilleren is eveneens afhankelijk van bloeddruk, met een overall relatief risico van 1,5 (Aune, 2023). Tenslotte gaat hypertensie gepaard met een verhoogd risico op retinopathie (Wong, 2004) en, vooral bij hypertensie op middelbare leeftijd, op cognitieve stoornissen en dementie (Kennelly, 2009). Deze risico's worden niet meegenomen in de risicotabellen voor hart- en vaatziekten en worden verlaagd door medicamenteuze therapie. Er zijn helaas geen gevalideerde risicoscores die het cumulatieve risico op alle aan hypertensie gerelateerde ernstige aandoeningen berekenen.

Gezien bovenstaande acht de werkgroep het verstandig te overwegen antihypertensieve behandeling aan te bieden indien de systolische bloeddruk, ondanks leefstijlmaatregelen, bij

herhaling 160-180 mmHg blijft. De SCORE2-risicotabel blijft overigens relevant voor personen met een bloeddruk van 160-180 mmHg, om de volgende redenen:

- Het berekende 10-jaars risico op hart- en vaatziekten kan, naast de overige risico's van hypertensieve orgaanschade, worden betrokken in de overwegingen en risicocommunicatie met de patiënt
- Het berekende risico op hart- en vaatziekten is relevant voor de indicatie voor cholesterolverlagende therapie.

Het aanbieden van bloeddrukverlagende medicatie wordt, conform module 2.1 (Risicoschatting), verder aanbevolen bij alle personen met een systolische bloeddruk >140 mmHg bij wie het totale risico op hart- en vaatziekten zeer hoog is en moet overwogen worden bij personen met een hoog risico.

Aanbevelingen

Geef leefstijladviezen en bied bloeddrukverlagende medicatie aan bij personen met een systolische bloeddruk \geq 180 mmHg (zie ook module 3.4).

Geef leefstijladviezen aan personen met een systolische bloeddruk tussen 160 en 180 mmHg. Overweeg medicamenteuze behandeling aan te bieden indien de bloeddruk na leefstijlverandering niet tot <160mmHg daalt. Hierbij kan het risico uit de SCORE2-risicotabel in de overwegingen worden betrokken.

Stel bij alle overige personen met een verhoogde bloeddruk een risicoprofiel op en schat het risico op hart- en vaatziekten (zie module 3.2):

- Bied behandeling met bloeddrukverlagende medicatie aan bij personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten en een bloeddruk boven de streefwaarde.
- Overweeg bloeddrukverlagende medicatie aan te bieden bij personen met een hoog risico op hart- en vaatziekten en een bloeddruk boven de streefwaarde.

Kennislacune

- Er ontbreekt data over een gecombineerde score van verschillende morbiditeiten bij patiënten met hypertensie. Wat is het gecombineerde risico van verschillende morbiditeiten bij patiënten met hypertensie of een bloeddruk > 160 mmHg?

Literatuur

- Aune D, Mahamat-Saleh Y, Kobeissi E, Feng T, Heath AK, Janszky I. Blood pressure, hypertension and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2023 Feb;38(2):145-178. doi: 10.1007/s10654-022-00914-0. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36626102; PMCID: PMC9905193.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTT)a. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021a May 1;397(10285):1625-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0. Erratum in: *Lancet.* 2021 May 22;397(10288):1884. PMID: 33933205; PMCID: PMC8102467. [A]
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTT)b. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021b Sep 18;398(10305):1053-1064. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461040; PMCID: PMC8473559. [B]
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004 Feb 18;291(7):844-50. doi: 10.1001/jama.291.7.844. PMID: 14970063.
- Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Jul;2(4):241-60. doi: 10.1177/1756285609103483. PMID: 21179532; PMCID: PMC3002634.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338: b1665.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996 May 22-29;275(20):1557-62. PMID: 8622246.

- Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, Gutjahr G, Kletzmayer J, Heiss S, Ponholzer A, Madersbacher S, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1265-73. doi: 10.1093/ndt/gfm790. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039642.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
- Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004 Nov 25;351(22):2310-7. doi: 10.1056/NEJMra032865. PMID: 15564546.

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question 2: What are the benefits or harms of blood pressure lowering medication in persons without cardiovascular disease and increased blood pressure (≥ 160 mmHg)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2021</p> <p>PS., study characteristics and results are not extracted from the SR (unless stated otherwise). For details, we refer to the publication.</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to Sept, 2019</i></p> <p>Total of 48 trials were included, of 22 trials were drug classes comparison which were not considered.</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> trials were from around the world.</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported for the included trials. Meta-analysis was supported by non-commercial grants</p>	<p>Inclusion criteria SR: trials that randomly assigned participants to pharmacological blood pressure-lowering medications versus placebo or other classes of blood pressure-lowering medications, or between more versus less intensive treatment regimens, which had at least 1000 persons-years of follow-up in each randomly allocated group.</p> <p>Exclusion criteria SR: Trials that only included participants with heart failure or short-term</p>	<p>See publication</p> <p>For this research question, only data on medication versus placebo or intensive versus less intensive treatment were included.</p>	<p>See publication</p> <p>For this research question, only data on medication versus placebo or intensive versus less intensive treatment were included.</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>See publication</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control)</p> <p>See publication</p>	<p><u>Outcome measure-1</u></p> <p>Defined as all-cause mortality among participants with no prior CVD at baseline</p> <p>Effect measure: HR per 5 mmHg reduction in SBP [95% CI]: 160 to 169 mmHg: 1.03 (0.85-1.24) ≥ 170 mmHg: 0.88 (0.74 to 1.05)</p> <p>Defined as cardiovascular mortality among participants with no prior CVD at baseline</p> <p>Effect measure: HR per 5 mmHg reduction in SBP [95% CI]: 160 to 169 mmHg: 1.11 (0.85-1.45) ≥ 170 mmHg: 0.89 (0.68-1.16)</p> <p><u>Outcome measure-2</u></p> <p>Defined as major cardiovascular events (a composite of fatal or non-fatal stroke, fatal or non-fatal myocardial infarction</p>	<p>One author reported received personal fees from pharmaceutical companies.</p>

		<p>interventions in participants with acute myocardial infarction or other acute settings</p> <p><i>48 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>See publication</i></p> <p><u>N, mean age</u> <i>See publication</i></p> <p><u>Sex:</u> <i>See publication</i></p>				<p>or ischaemic heart disease, or heart failure causing death or requiring admission to hospital).</p> <p>Effect measure: HR per 5 mmHg reduction in SBP [95% CI]: 160 to 169 mmHg: 0.93 (0.80-1.09) ≥170 mmHg: 0.84 (0.72-0.98)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as acute cardiovascular events</p> <p>No data reported</p> <p><u>Outcome measure-4</u> Defined as (acute) renal disease</p> <p>No data reported</p> <p><u>Outcome measure-4</u> Defined as adverse events</p> <p>No data reported</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes

Exclusietabel

Deelvraag 1

Referentie	Reden voor exclusie
Wang J, Liu J, Teng H, Zhang Y, Dong X, Chen W, et al. Blood pressure categories defined by the 2017 ACC/AHA guideline and all-cause mortality: a national cohort study in China and meta-analysis. Journal of Human Hypertension. 2022;36(1):95-105.	Geen resultaten gerapporteerd voor een bloeddruk boven 160 mmHg.
Lee JY, Hong JH, Lee S, An S, Shin A, Park SK. Binary cutpoint and the combined effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular disease mortality: A community-based cohort study. PLoS ONE. 2022;17(6).	Geen resultaten gerapporteerd voor een bloeddruk boven 160 mmHg.
Li FR, He Y, Yang HL, Liu HM, Zhou R, Chen GC, et al. Isolated systolic and diastolic hypertension by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines and risk of cardiovascular disease: a large prospective cohort study. Journal. 2021;39(8):1594-601.	Geen resultaten gerapporteerd voor een bloeddruk boven 160 mmHg.
Chan II, Kwok MK, Schooling CM. The total and direct effects of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular disease and longevity using Mendelian randomisation. Scientific reports. 2021;11(1):21799.	Geen resultaten gerapporteerd voor een bloeddruk boven 160 mmHg.
Abdi H, Amouzegar A, Tohidi M, Azizi F, Hadaegh F. Blood pressure and hypertension: Findings from 20 years of the tehran lipid and glucose study (TLGS). International Journal of Endocrinology and Metabolism. 2018;16.	Geen resultaten gerapporteerd voor een bloeddruk boven 160 mmHg.
Rådholm K, Festin K, Falk M, Midlöv P, Mölsted S, Östgren CJ. Blood pressure and all-cause mortality: A prospective study of nursing home residents. Age and Ageing. 2016;45(6):826-32.	Studie uitgevoerd bij ouderen met reverse causation en selectiebias als probleem. Resultaten zijn niet te interpreteren.
Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. 2000;36(5):801-7.	Geen resultaten gerapporteerd voor een bloeddruk boven 160 mmHg.

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: CVRM	
Uitgangsvraag: Wanneer moet een verhoogde bloeddruk medicamenteus behandeld worden?	
Database(s): Embase	Datum:31-10-2022
Periode: 2016-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting:

Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten:

Cardiovascular disease AND blood pressure AND (cardiovascular risk OR risk factor OR risk assesment)

Deze zoekstrategie is tot stand gekomen op basis van de indextermen van een aantal sleutelartikelen. Het aantal referenties dat wordt gevonden is groot, vandaar dat eerst wordt gestart met de systematische reviews van Embase, gericht op de Europese markt. Eventueel kan later Ovid/Medline worden toegevoegd.

De selectie zal worden uitgevoerd met behulp van de AI-functie in Rayyan.

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases- Embase is op 31-10-2022 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2016 naar systematische reviews over bloeddruk en het cardiovasculair risico. De literatuurzoekactie leverde 1729 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	1735		1729
RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Totaal			

Zoekstrategie**Embase**

No.	Query	Results
#35	#19 NOT #32 sleutelartikelen te oud (2000)	1
#34	#19 AND #32 sleutelartikelen gevonden	3
#33	#6 AND #32	1735
#32	#31 AND [1-1-2016]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	61657
#31	#28 AND #29 AND #30	127213
#30	'cardiovascular risk'/exp OR 'risk factor'/exp OR 'cardiovascular risk':ti,kw OR 'risk factor':ti,kw OR 'risk assessment'/exp	1954861
#29	'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,kw	3207832
#28	'hypertension'/exp/mj OR 'blood pressure'/exp/mj OR hypertens*:ti,kw OR 'blood pressure':ti,kw	603857
#27	'hypertension'/exp/mj OR 'blood pressure'/exp OR hypertens*:ti,ab,kw OR 'blood pressure':ti,ab,kw	1405056
#26	#2 AND #23 blood pressure regulation. Sleutelartikelen niet gevonden	0
#25	#1 AND #23	3
#24	#5 AND #19	1
#23	#19 NOT #20	3
#22	#19 AND #20	1
#21	#19 AND #20	1
#20	#10 OR #11 OR #12	4908
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	4

#18	systolic AND diastolic AND blood AND pulse AND pressure, AND mean AND arterial AND pressure AND as AND predictors AND of AND cardiovascular AND disease AND risk AND in AND men AND sesso NOT effect:ti	1
#17	isolated AND systolic AND diastolic AND hypertension AND by AND the AND 2017 AND american AND college AND heart AND association AND guidelines AND risk AND of AND cardiovascular AND disease AND a AND large AND prospective AND cohort AND study AND li	1
#16	the AND total AND direct AND effects AND of AND systolic AND diastolic AND blood AND pressure AND on AND cardiovascular AND disease AND longevity AND using AND mendelian	1
#15	binary AND cutpoint AND the AND combined AND effect AND of AND systolic AND diastolic AND blood AND pressure AND on AND cardiovascular AND disease AND mortality AND a AND 'community based' AND cohort AND study	1
#14	#12 NOT #11 NOT #10	3341
#13	#11 NOT #10	1001
#12	#5 AND (#8 OR #9)	4594
#11	#5 AND #7	1296
#10	#5 AND #6	566
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR	13567512

	groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	870867
#5	#4 AND [1-1-2016]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) Oorspronkelijke strategie. Sleutelartikelen worden niet gevonden	21386
#4	#1 AND #2 AND #3	35577
#3	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR (((cardiovascular OR 'heart disease*') NEAR/3 risk*):ti,ab,kw)	5176138
#2	'blood pressure regulation'/exp OR 'reference value'/exp OR (('blood pressure' NEAR/3 (control OR baseline* OR standard* OR level* OR regulati* OR target* OR reference OR threshold)):ti,ab,kw) OR 160:ti,ab,kw OR 165:ti,ab,kw OR 170:ti,ab,kw OR 175:ti,ab,kw OR 180:ti,ab,kw	783595
#1	'hypertension'/exp/mj OR 'blood pressure'/exp OR hypertens*:ti,ab,kw OR 'blood pressure':ti,ab,kw	1405056

Module 3.2 Streefwaarde bloeddruk bij (kwetsbare) ouderen

Uitgangsvraag

Welke bloeddrukstreefwaarde dient te worden gehanteerd bij de behandeling van hypertensie bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de effectiviteit van antihypertensiva bij (kwetsbare) oudere patiënten met hypertensie?
2. Wat is de effectiviteit van een intensieve behandeling met antihypertensiva bij (kwetsbare) oudere patiënten?

Inleiding

Op basis van de literatuur blijkt behandeling van hypertensie effectief te beschermen tegen hart- en vaatziekten bij 70-plussers. Er is echter discussie over de streefwaarden van bloeddruk bij ouderen. De oude richtlijn beveelt aan om bij niet-kwetsbare ouderen te streven naar een systolisch bloeddruk < 150 mmHg en indien goed verdragen, < 140 mmHg. De Europese richtlijn (Visseren, 2021) beveelt aan om bij ouderen te streven naar een bloeddruk van systolisch bloeddruk < 140 mmHg en indien goed verdragen, tot < 130 mmHg.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit van een (intensieve) behandeling met antihypertensiva bij ouderen met en zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een standaardbehandeling of geen behandeling?

PICO1

P1: ouderen (ouder dan 70 jaar) met en zonder hart- en vaatziekten;

I1: standaardbehandeling;

C1: placebo;

O1: kwaliteit van leven; functioneren waaronder cognitief; bijwerkingen; mortaliteit; hart- en vaatziekten; ziektevrij.

PICO2

P2: ouderen (ouder dan 70 jaar) met en zonder hart- en vaatziekten;

I2: intensieve behandeling met antihypertensiva of bloeddrukstreefwaarde A;

C2: standaardbehandeling met antihypertensiva of bloeddrukstreefwaarde B;

O2: kwaliteit van leven; functioneren waaronder cognitief; bijwerkingen; mortaliteit; hart- en vaatziekten; ziektevrij.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen en totale mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Zoekactie – april 2016

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerde trials.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1493 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews met een gedocumenteerde zoekstrategie, evidencetabellen en beoordeling van het risico op bias;
- gerandomiseerde, gecontroleerde trials waarbij of antihypertensiva vergeleken werd met placebo of een behandeling met een strikte bloeddrukcontrole werd vergeleken met standaard bloeddrukstreefwaarde bij patiënten ouder dan 70 jaar met een verhoogde bloeddruk (of een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of een subgroepanalyse bij patiënten ouder dan 70 jaar).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 107 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 100 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en zeven artikelen (vijf studies) definitief geselecteerd. Een artikel (Forette, 2008) werd gevonden door het doorlopen van referenties van geïnccludeerde artikelen.

Resultaten

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Update – maart 2022

De zoekactie voor PICO2 is op 29-03-2022 herhaald met een paar wijzigingen (zie zoekverantwoording voor meer detail). De selectiecriteria zijn hetzelfde gebleven.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 223 studies voorgeselecteerd. Op basis van titel en abstract werden 200 artikelen geëxcludeerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel Update 2022 onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd. Zhang (2021) en SPRINT (2015) zijn geïnccludeerd en beschreven de vergelijking Intensieve behandeling versus standaardbehandeling.

Voor de uitwerking van de resultaten werd er geen onderscheid gemaakt in het type antihypertensiva.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

1 Vergelijking: antihypertensiva versus placebo

Ouderen met of zonder hart- en vaatziekten

Beckett (2008) ondernam een gerandomiseerd, gecontroleerde trial naar de effectiviteit en veiligheid van antihypertensiva bij patiënten van 80 jaar of ouder. Patiënten met hypertensie, gedefinieerd als een aanhoudende systolische bloeddruk boven 160 mmHg, kwamen in aanmerking. Voor de start van de trial werden alle patiënten gevraagd om te stoppen met antihypertensiva en een placebo tablet te gaan slikken voor ten minste twee maanden. Na randomisatie ontvingen 1933 patiënten 1,5 milligram indapamide en 1912 patiënten een vergelijkbare placebo. Patiënten werden in het eerste jaar minstens driemaandelijks gezien en daarna elk half jaar. Tijdens elk bezoek kon perindopril (2 of 4 mg) worden toegevoegd om de bloeddrukstreefwaarde (onder 150/80 mmHg) te halen. Bloeddruk werd jaarlijks gemeten. De mediaan follow-up was 1,8 jaar (bereik: 0 tot 6,5). De trial was vroegtijdig gestopt vanwege ethische redenen (een onverwachte reductie op het

risico om te overlijden bij gebruik van antihypertensiva). Data over cognitief functioneren waren beschikbaar in een publicatie van Peters (2008).

Staessen (1998) onderzocht de voordelen van antihypertensiva onder oudere patiënten met hypertensie. Patiënten kwamen in aanmerking bij een leeftijd van ten minste 60 jaar en de systolische bloeddruk tussen 160 en 219 mmHg tijdens het nemen van een placebo voor deelname aan de trial. In totaal werden 4695 patiënten gerandomiseerd met gemiddelde leeftijd van 70 jaar; 2398 ontvingen nitrendipine (10 tot 40 mg/d) en 2297 een vergelijkbare placebo. Indien nodig werd nitrendipine gecombineerd met of vervangen door enalapril (5 tot 20 milligram/dag) of hydrochlorothiazide (12,5 tot 25 mg/d) of beide. De bloeddrukstreefwaarde was 150 mmHg. Patiënten werden per drie maanden gezien. De mediane follow-up was 2,0 jaar (bereik van 1 maand tot 97 maanden). De trial was vroegtijdig gestopt vanwege reductie op het risico op een beroerte bij gebruik van antihypertensiva. Data over cognitief functioneren waren beschikbaar in een publicatie van Forette (1998).

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

Beckett (2008) observeerde dat het risico op hart- en vaatziekten gedurende follow-up bij gebruik van antihypertensiva verlaagd was vergeleken met placebo (HR 0,66 95%BI: 0,53 tot 0,82). 138 patiënten onder actieve behandeling kregen hart- en vaatziekten vergeleken met 193 patiënten onder de controle behandeling.

Staessen (1998) rapporteerde dat 137 patiënten bij gebruik van antihypertensiva hart- en vaatziekten kregen (rate 23,3 per 1000 patiëntjaren) vergeleken met 186 patiënten die een placebo kregen (rate 33,9 per 1000 patiëntjaren). Het risico om tijdens follow-up hart- en vaatziekten te krijgen was 31% lager bij gebruik van antihypertensiva (HR 0,69 95%BI: 0,55 tot 0,86).

Het gepoolde risico op hart- en vaatziekten tijdens follow-up was 33% lager in het voordeel van antihypertensiva (HR 0,67 95%BI: 0,58 tot 0,79).

2. Kwaliteit van leven

Beckett (2008) en Staessen (1998) rapporteerden geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren

De HYVET-trial (Peters, 2008) observeerde een verbetering in MMSE met 0,7 punten (SD 4,0) ten opzichte van baseline bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met een afname met 1,1 punten (SD 3,9) bij een placebo ($p=0,08$). Het risico op dementie was potentieel 14% verlaagd bij gebruik van antihypertensiva (HR 0,86 95%BI: 0,67 tot 1,09).

Forette (1998) rapporteerde in totaal 32 personen die gedurende de studie dementia ontwikkelden, waarvan 21 in de placebogroep en 11 in de antihypertensivagroep. Gedurende vijf jaar was de frequentie om dementie te ontwikkelen 50% lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (RR 0,50 95%BI: 0,22 tot 1,08). De resultaten van het risico op dementia was gepoold. Het risico op dementie is potentieel 18% verlaagd (RR 0,82 95%BI: 0,65 tot 1,04).

De resultaten van het risico op dementie zijn gepoold. Het risico om dementie te ontwikkelen gedurende studie was potentieel 18% verlaagd bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (RR 0,82 95%BI: 0,65 tot 1,04).

Tabel 2.30 Overzicht met resultaten

Auteur (jaar)	Dementie (95%BI)
Peters (2008)	HR 0,86 (0,67 tot 1,09)
Forette (1998)	RR 0,50 (0,22 tot 1,08)
Gepoold	RR 0,82 (0,65 tot 1,04)

4. Bijwerkingen

Beckett (2008) observeerde dat 358 (19%) patiënten een ernstig ongewenst voorval kregen tijdens het gebruik van antihypertensiva vergeleken met 448 (23%) patiënten tijdens het gebruik van een placebo. Het absolute verschil was 5% met een 95% BI lopend van 2% tot 8%. Het is echter onbekend om welke ernstige ongewenste voorvallen het gaat.

Staessen (1998) rapporteerde geen gegevens over mogelijke bijwerkingen of ongewenste voorvallen bij gebruik van antihypertensiva.

5. Mortaliteit

In de trial van Beckett (2008) kwamen 196 patiënten onder actieve behandeling te overlijden (rate 24 per 1000 patiëntjaren) vergeleken met 235 patiënten die een placebo kregen (rate 60 per 1000 patiëntjaren). Het risico om te overlijden gedurende follow-up was 21% lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (HR 0,79 95%BI: 0,65 tot 0,95). Ook het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten was verlaagd (HR 0,77 95%BI: 0,60 tot 1,01).

Staessen (1998) observeerde dat 123 patiënten (rate van 20,5 per 1000 patiëntjaren) bij gebruik van antihypertensiva tijdens follow-up kwamen te overlijden vergeleken met 137 patiënten (rate 24,0 per 1000 patiëntjaren). Het risico om te overlijden tijdens follow-up was mogelijk 14% lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (HR 0,86 95%BI: 0,67 tot 1,10). Het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten tijdens follow-up is potentieel 27% verlaagd (HR 0,73 95%BI: 0,52 tot 1,03). In totaal overleden 59 patiënten (rate 9,8 per 1000 patiëntjaren) die antihypertensiva gebruikten en 77 patiënten (rate 13,5 per 1000 patiëntjaren) die placebo kregen.

De gepoolde hazard ratio voor mortaliteit was 0,82 (95%BI: 0,70 tot 0,95). Het risico om te overlijden tijdens follow-up is 18% lager bij gebruik van antihypertensiva. Het gepoolde effect voor mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten was 0,76 (95%BI: 0,61 tot 0,93) en daarom 24% lager in het voordeel van antihypertensiva.

Tabel 2.31 Overzicht met resultaten

Auteur (jaar)	All-cause mortaliteit (95%BI)	Mortaliteit hart- en vaatziekten (95%BI)
Beckett (2008)	HR 0,79 (0,65 tot 0,95)	HR 0,77 (0,60 tot 1,01)
Staessen (1998)	HR 0,86 (0,67 tot 1,10)	HR 0,73 (0,52 tot 1,03)
Gepoold	HR 0,82 (0,70 tot 0,95)	HR 0,76 (0,61 tot 0,93)

6. Bloeddruk

In de trial van Beckett (2008) was na twee jaar onder actieve behandeling de systolische bloeddruk gemiddeld gedaald met 29,5 mmHg (SD 15,4) ten opzichte van baseline (diastolische bloeddruk met 12,9 mmHg (SD 9,5)). Patiënten onder placebo behandeling zagen een daling in systolische bloeddruk van 14,5 mmHg (SD 18,5) (diastolische bloeddruk met 6,8 mmHg (SD 10,5)).

Staessen (1998) rapporteerde het effect op systolische en diastolische bloeddruk na de mediaan follow-up (twee jaar). Onder actieve behandeling nam de systolische bloeddruk

met gemiddeld 23 mmHg af (SD 16) en de diastolische bloeddruk met 7 mmHg (SD 8) en onder placebo met respectievelijk 13 mmHg (SD 17) en 2 mmHg (SD 8). De systolische bloeddruk nam gemiddeld af met 10,1 mmHg (95%BI: 8,8 tot 11,4) in het voordeel van actieve behandeling en de diastolische bloeddruk met 4,5 mmHg (95%BI: 3,9 tot 5,1).

Tabel 2.32 Overzicht van resultaten

Bloeddruk (mmHg)	Antihypertensiva	Placebo	Gemiddeld verschil (95%BI)
<i>Systolische</i>			
Beckett (2008)	-29,5 (SD 15,4)	-14,5 (SD 18,5)	-15,0 (-16,1 tot -13,9)
Staessen (1998)	-23 (SD 16)	-13 (SD 17)	-10,1 (-11,4 tot -8,8)
Gepoold			-13,0 (-13,8 tot -12,2)
<i>Diastolische</i>			
Beckett (2008)	-12,9 (SD 9,5)	-6,8 (SD 10,5)	-6.1 (-6.7 tot -5.5)
Staessen (1998)	-7 (SD 8)	-2 (SD 8)	-4,5 (-5,1 tot -3,9)
Gepoold			-5,3 (-5,7 tot -4,9)

Gebruik van antihypertensiva resulteert na twee jaar in een afname in systolische bloeddruk van 13,0 mmHg (95%BI: 12,2 tot 13,8) en een afname in diastolische bloeddruk van 5,3 (95%BI: 4,9 tot 5,7).

Kwetsbare patiënten

Warwick (2015) heeft de studiepopulatie van de HYVET-trial gestratificeerd op basis van de Frailty Index. De Frailty Index was berekend aan het begin van de trial en op basis van aan- of afwezigheid van 60 condities. Het aantal aanwezige stoornissen werd gedeeld door 60 om de score van Frailty Index te geven. De resultaten voor de uitkomst mortaliteit en hart- en vaatziekten werd gestratificeerd per 0,1 interval van de Frailty Index Score. Het risico om te overlijden of het krijgen van hart- en vaatziekten tijdens follow-up nam af met elke toename in kwetsbaarheid. Echter, het aantal deelnemers met een hoge score en daarmee kwetsbaar is relatief klein met als gevolg brede betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast is de vraag of deze groep van kwetsbare patiënten een weerspiegeling is van de kwetsbare oudere patiënt uit de algemene populatie.

Bewijskracht van de literatuur

Vergelijking: antihypertensiva versus placebo

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; 1 trial met bijna 50% lost to follow-up).

Kwaliteit van leven: Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

Functioneren: De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; bijna 50% lost to follow-up).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; bijna 50% lost to follow-up).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat all-cause mortaliteit en mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; 1 trial met bijna 50% lost to follow-up).

Bloeddruk: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; 1 trial met bijna 50% lost to follow-up).

Vergelijking: antihypertensiva versus placebo

Hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	Oudere patiënten die antihypertensiva gebruiken hebben waarschijnlijk een lager risico op hart- en vaatziekten vergeleken met placebo. <i>Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)</i>
-----------------------	--

Kwaliteit van leven

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van een intensieve behandeling met een strikte bloeddruk op kwaliteit van leven vergeleken met een standaardbehandeling en matige bloeddrukcontrole.
----------------	--

Cognitief functioneren

Laag GRADE	Risico op het optreden van dementie is mogelijk lager bij gebruik van antihypertensiva door patiënten met hypertensie van 80 jaar of ouder in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Peters, 2008; Forette, 1998)</i>
-------------------	---

Bijwerkingen

Laag GRADE	Het risico op een ernstig ongewenst voorval bij gebruik van antihypertensiva is mogelijk lager vergeleken met het gebruik van een placebo. <i>Bronnen (Beckett, 2008)</i>
-------------------	--

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Het risico op overlijden binnen 6,5 jaar is waarschijnlijk lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo bij oudere patiënten met hypertensie. <i>Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	<i>Ten gevolge van hart- en vaatziekten</i> Het risico op overlijden binnen 6,5 jaar ten gevolge van hart- en vaatziekten is waarschijnlijk lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo bij oudere patiënten met hypertensie. <i>Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)</i>
-----------------------	--

Bloeddruk

Redelijk GRADE	Oudere patiënten die antihypertensiva krijgen, hebben waarschijnlijk ten minste een 12 mmHg lagere systolische bloeddruk en een 5 mmHg lagere diastolische bloeddruk vergeleken met patiënten die een placebo krijgen. <i>Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)</i>
-----------------------	--

2 Vergelijking: Intensieve behandeling versus standaardbehandeling

Ouderen zonder hart- en vaatziekten

Wei (2013) onderzocht of een intensieve bloeddrukbehandeling met een streefwaarde van minder dan 140 over 90 mmHg vergeleken met een behandeling en een streefwaarde van minder dan 150 over 90 mmHg cardiovasculaire uitkomsten in Chinese hypertensieve patiënten ouder dan 70 jaar kon verbeteren. Patiënten ouder dan 70 jaar kwamen in aanmerking voor deelname als de systolische bloeddruk gelijk of hoger dan 150 mmHg was en de diastolische bloeddruk gelijk of hoger dan 90 mmHg was (tweemaal gemeten op verschillende dagen) of patiënten waren al gediagnosticeerd met hypertensie en gebruikte reeds antihypertensiva. In totaal deden 724 patiënten mee waarvan 363 werden gerandomiseerd naar de intensieve behandeling en 361 naar de standaardbehandeling. Gerandomiseerde patiënten startte met één geneesmiddel (ACE-remmer: enalapril 10 milligram/ dag, β -blokker: bisoprolol 2,5 tot 5 milligram of metoprolol 50 tot 100 mg/ dag, calcium kanaal blokker: amlodipine 5 tot 10 milligram/ dag of diureticum: indapamide 1,5 tot 2,5 milligram/ dag). Om de bloeddrukstreefwaarde te halen werd stapsgewijs één, twee of drie antihypertensiva toegevoegd. Mocht de bloeddrukstreefwaarde niet worden gehaald bij vier middelen, werd het verhogen van de dosering geadviseerd. Na het starten van de studie werd bloeddruk na de vierde week, na de derde maand en na de zesde maand gemeten. Vervolgens werd elke zes maanden de bloeddruk gemeten. Patiënten waren gemiddeld voor vier jaar gevolgd.

Ouderen met of zonder hart- en vaatziekten

Ogihara (2010) bepaalde of een strikte bloeddrukcontrole (lager dan 140 mmHg) beter was dan matige bloeddrukcontrole (bloeddruk tussen 140 en 150 mmHg) in het verlagen van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij ouderen patiënten met geïsoleerd systolische hypertensie. Patiënten van 70 tot 85 jaar met geïsoleerd systolische hypertensie (SBP >160 mmHg en DBP <90 mmHg) werden gerekruteerd. In totaal waren 1627 patiënten gerandomiseerd naar de strikte bloeddrukcontrole en 1633 naar matige bloeddrukcontrole. In beide groepen had 13% van de patiënten eerder hart- en vaatziekten gehad. Patiënten begonnen met een angiotensinereceptorblokkers eenmaal daags. Bij het niet behalen van de streefwaarde bloeddruk in een à twee maanden, kon de dosering worden verhoogd of ander typen antihypertensiva worden bijgegeven. Bloeddruk werd minimaal elke drie maanden gemeten gedurende twee jaar. Uiteindelijk waren patiënten gemiddeld voor 2,85 jaar gevolgd.

SPRINT (2015) onderzocht de hypothese dat een lagere systolische bloeddrukstreefwaarde van <120 mmHg het risico op klinisch events verlaagt vergeleken met een streefwaarde van <140 mmHg. Patiënten ten minste 50 jaar met een systolische bloeddruk tussen 130 en 180 mmHg en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten werden geïncludeerd. In totaal kregen 1317 deelnemers een intensieve behandeling met een streefwaarde van lager dan 120 mmHg en 1319 deelnemers een standaardbehandeling met een streefwaarde van 140 mmHg. Alle deelnemers werden maandelijks gezien gedurende de eerste drie maanden en daarna elke drie maanden. De medicatie van patiënten onder intensieve behandeling werd maandelijks bijgesteld om een streefwaarde van 120 mmHg te halen. Bij deelnemers onder een standaardbehandeling werd de medicatie bijgesteld om een streefwaarde van 135 tot 139 mmHg te halen. Bij een bloeddruk onder 130 mmHg tijdens een follow-up moment of onder 135 mmHg tijdens twee momenten werd de dosering verlaagd. Bloeddruk werd bepaald op basis van drie metingen terwijl de deelnemer zat en na vijf minuten rust. De mediaan follow-up was 3,26 jaar. De trial was vroegtijdig gestopt nadat de resultaten voor de primaire uitkomst op twee tijdpunten de monitoring grens overschreven.

Gezien de gemiddelde leeftijd van de deelnemers ongeveer 67 jaar bedroeg, werd voor het uitwerken van deze vraag alleen een subgroep analyse van 75 jaar en ouder beschreven.

Zhang (2021) onderzocht de bloeddrukstreefwaarde ter verlaging van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met hypertensie. Patiënten in de leeftijd van 60 tot 80 jaar met een bloeddruk boven 140 mmHg kwamen in aanmerking. In totaal werden 4243 toegewezen naar een target tussen 110 en 130 mmHg en 4268 naar een target van 130 tot 150 mmHg. De primaire uitkomstmaat was een samenstelling van beroerte, acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct en ziekenhuisopname wegens onstabiele angina pectoris), acuut gedecompenseerd hartfalen, coronaire revascularisatie, atriumfibrilleren, of overlijden door cardiovasculaire oorzaken. De gemiddelde leeftijd was 66 jaar en 47% was man. De mediane follow-up tijd was 3,34 jaar. Gedurende deze periode werd in de target van 110-130 een gemiddelde bloeddruk van 126,7 mmHg behaald en bij een target van 130-150 een gemiddelde bloeddruk van 135,9 mmHg.

Gezien de gemiddelde leeftijd van de deelnemers 66 jaar bedroeg, werd voor het uitwerken van deze vraag alleen een subgroepanalyse van 70 jaar tot 80 jaar beschreven. In deze leeftijdsgroep kregen 1023 (24%) patiënten een target tussen 110 en 130 mmHg toegewezen en 1032 (24%) een target van 130-150 mmHg.

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

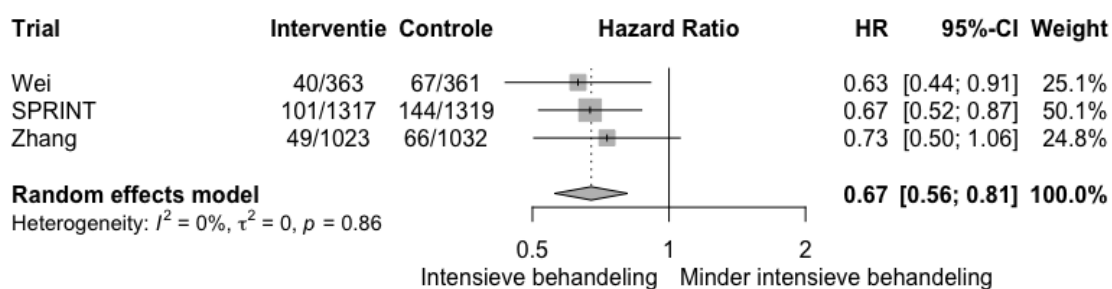
In de trial van Wei (2013) kregen in totaal 107 patiënten hart- en vaatziekten gedurende vier jaar, waarvan 40 (11%) patiënten onder een intensieve behandeling. Het risico op hart- en vaatziekte was 37% lager bij een bloeddrukstreefwaarde van lager dan 140 over 90 mmHg vergeleken met een streefwaarde van 150 over 90 mmHg (RR 0,63 95%BI: 0,44 tot 0,92).

Ogihara (2010) rapporteerde geen gegevens over het aantal hart- en vaatziekten.

SPRINT (2015) observeerden dat gedurende 3,26 jaar 101 (8%) deelnemers onder intensieve behandeling hart- en vaatziekten kregen vergeleken met 144 (11%) deelnemers onder standaardbehandeling. Daarmee was het risico op hart- en vaatziekten 33% verlaagd bij een bloeddrukstreefwaarde van <120 mmHg vergeleken met een streefwaarde van <140 mmHg (HR 0,67 95%BI: 0,51 tot 0,86).

Zhang (2021) rapporteerde dat 49 (4,7%) onder een bloeddrukstreefwaarde 110 mmHg tot 130 mmHg hart- en vaatziekten kregen, vergeleken met 66 (6,4%) bij een bloeddrukstreefwaarde van 130 tot 150 mmHg (HR 0,73 95%BI 0,50 tot 1,05).

Het onderstaande figuur laat de meta-analyse van de resultaten zien. Het gepoolde effect op hart- en vaatziekten is een relatief risico van 0,67 (95%BI 0,56 tot 0,81).



Figuur Meta-analyse van intensieve behandeling versus minder intensief met corresponderende streefwaarde voor bloeddruk en het risico op hart- en vaatziekten.

2. Kwaliteit van leven

Wei (2013), Ogihara (2010) en SPRINT (2015) rapporteerden geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren

Wei (2013) en Ogihara (2010) rapporteerden geen data over functioneren.

SPRINT (2015) rapporteerde gegevens over waarschijnlijke dementie in de subgroepanalyse (≥ 75 jaar). Waarschijnlijke dementie werd aan de hand een stappenplan bepaald. In dit stappenplan werd gebruik gemaakt van testen voor het bepalen van de globale cognitieve functie (Montreal Cognitive Assessment [MoCA]; range, 0-30), leren en geheugen (Logical Memory forms I and II subtests of the Wechsler Memory Scale; ranges, 0-28 and 0-14), en verwerkingsnelheid (Digit Symbol Coding Test of the Wechsler Adult Intelligence Scale; range, 0-135).

In totaal werd bij 95 deelnemers onder intensieve behandeling waarschijnlijke dementie vastgesteld (17,8 gevallen per 100 persoonsjaren). Onder de minder intensieve behandeling werd bij 116 deelnemers waarschijnlijke dementie vastgesteld. Het risico op waarschijnlijke dementie was potentieel daarmee 12% verlaagd bij een intensieve behandeling vergeleken met een minder intensieve behandeling (HR 0,88 9% BI 0,66 tot 1,16).

4. Bijwerkingen

Wei (2013) rapporteerde geen data over bijwerkingen of ongewenste voorvallen.

Ogihara (2010) rapporteerde dat de frequentie van ernstige ongewenste voorvallen hetzelfde was in beide groepen (6% bij strikte bloeddrukcontrole en 5% bij matige bloeddrukcontrole). De meeste voorvallen waren gastro-intestinale symptomen of luchtweg gerelateerd en niet per se gerelateerd aan het gebruik van antihypertensiva.

SPRINT (2015) heeft het aantal ernstige ongewenste voorvallen voor de subgroep van 75 jaar en ouder beoordeeld. In totaal hadden 640 (49%) deelnemers onder intensieve behandeling een ernstig ongewenst voorval vergeleken met 638 (48%) deelnemers onder standaardbehandeling. Het risico op een ernstig ongewenst voorval was dus niet verschillend (HR=1,00; p=0,93). Dit hoefde niet per se voorvallen te zijn gerelateerd aan de interventie. In beide groepen was een val met een nadelige gevolgen een van de meest voorkomende ongewenste voorvallen (5% versus 6%).

5. Mortaliteit

Wei (2013) observeerde dat 51 (14%) patiënten onder intensieve behandeling kwamen te overlijden vergeleken met 87 (24%) patiënten onder standaardbehandeling. Het risico om te zijn overleden aan het eind van de trial was 37% lager bij een intensieve behandeling dan bij een standaardbehandeling (RR 0,63 95%BI: 0,46 tot 0,87). 25 (7%) patiënten onder intensieve behandeling overleden ten gevolge van hart- en vaatziekten vergeleken met 50 (14%) patiënten onder standaardbehandeling. Ook het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten was daarmee lager bij een intensieve behandeling vergeleken met een standaardbehandeling (RR 0,53 95%BI: 0,33 tot 0,84).

In de trial van Ogihara (2010) kwamen 24 (2%) patiënten uit de strikte bloeddrukcontrole groep te overlijden vergeleken met 30 (2%) patiënten uit de matige bloeddrukcontrole groep. Het risico om te overlijden gedurende follow-up was mogelijk 22% lager bij een strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een matige bloeddrukcontrole (HR 0,78 95%BI: 0,46 tot 1,33). Het risico was voor leeftijd, geslacht, BMI, roken, dyslipidemie, diabetes

mellitus en gebruikte antihypertensiva gecorrigeerd. Het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten was niet verschillend (HR 0,97 95%BI: 0,42 tot 2,25).

SPRINT (2015) rapporteerde dat 73 (6%) deelnemers ouder dan 74 jaar onder intensieve behandeling en 106 (8%) onder standaardbehandeling kwamen te overlijden gedurende follow-up. Het risico om te overlijden gedurende follow-up was daarmee 32% lager bij een intensieve behandeling (HR 0,68 95%BI: 0,50 tot 0,92). Gegevens over dood ten gevolge van hart- en vaatziekten werden niet apart gerapporteerd voor 75-jarigen en ouder.

Gezien het verschil waarmee het effect wordt geschat in een studie en de wijze waarop gecorrigeerd is voor relevante variabelen, is ervoor gekozen om de resultaten niet te poolen, maar in een tabel weer te geven.

Tabel 2.33 Overzicht met resultaten

Auteur (jaar)	All-cause mortaliteit (95%BI)	Mortaliteit hart- en vaatziekten (95%BI)
Wei (2013)	RR 0,63 (0,46 tot 0,87)	RR 0,53 (0,33 tot 0,84)
Ogihara (2010)*	HR 0,78 (0,46 tot 1,33)	HR 0,97 (0,42 tot 2,25)
SPRINT (2015)	HR 0,68 (0,50 tot 0,92)	-

*Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, roken, dyslipidemie, diabetes mellitus en gebruikte antihypertensiva

6. Bloeddruk

Wei (2013) heeft het effect op bloeddruk geëvalueerd door het gemiddelde te berekenen. Patiënten onder de intensieve behandeling hadden een gemiddelde systolische bloeddruk van 135,7 mmHg (SD 9,0) en een diastolische bloeddruk van 76,2 mmHg (SD 6,1) vergeleken met respectievelijk 149,7 mmHg (SD 11,0) en 82,1 mmHg (SD 7,5) bij patiënten onder standaardbehandeling aan het eind van de trial.

Ogihara (2010) rapporteerde na drie jaar de gemiddelde bloeddruk. Na drie jaar hadden patiënten met een strikte bloeddrukcontrole een gemiddeld systolische bloeddruk van 136,6 (SD 13,3) vergeleken met 142,0 mmHg (SD 12,5) onder patiënten met een matige bloeddrukcontrole. Een strikte bloeddrukcontrole resulteerde in afname van 5,4 mmHg vergeleken met matige bloeddrukcontrole (gemiddeld verschil: -5,4 mmHg 95%BI: -6,3 tot -4,5).

SPRINT (2015) heeft alleen de gemiddelde bloeddruk voor alle deelnemers gerapporteerd en niet voor de subgroep van 75-jarigen of ouder.

Tabel 2.34

Bloeddruk (mmHg)	Strikte bloeddrukcontrole	Matige bloeddrukcontrole	Gemiddeld verschil (95%BI)
Systolische			
Wei (2013)	135,7 (SD 9,0)	149,7 (SD 11,0)	-14,0 (-15,5 tot -12,5)
Ogihara (2010)	136,6 (SD 13,3)	142,0 (SD 12,5)	-5,4 (-6,3 tot -4,5)
Diastolische			
Wei (2013)	76,2 (SD 6,1)	82,1 (SD 7,5)	-5,9 (-6,9 tot -4,9)
Ogihara (2010)*	-	-	

*Gezien patiënten met alleen een systolische verhoogde bloeddruk werden geïncludeerd, worden de resultaten voor diastolische bloeddruk niet gepresenteerd.

Het gepoolde gemiddelde verschil in systolische bloeddruk aan het eind van follow-up was -7,8 mmHg (95%BI: -8,6 tot -7,0). In de studie van Ogihara (2010) waren deelnemers met alleen een verhoogde systolische bloeddruk geïncludeerd en wordt het resultaat van diastolische bloeddruk niet gepoold. Verder dient ook benoemd te worden dat gezien de

brede betrouwbaarheidsintervallen een deel van de deelnemers in beide trials niet de gestelde streefwaarde gehaald hebben.

Vergelijking: Intensieve behandeling versus standaardbehandeling

Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven.

Functioneren (waarschijnlijke dementie): De bewijskracht voor de uitkomstmaat waarschijnlijk dementie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment) en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat all-cause mortaliteit is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment). De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment).

Bloeddruk: De bewijskracht voor de uitkomstmaat systolische bloeddruk is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment).

Conclusies

Vergelijking: Intensieve behandeling versus standaardbehandeling

Hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	Het risico op hart- en vaatziekten is waarschijnlijk lager bij een intensieve behandeling met strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar. <i>Bronnen (Wei, 2013; SPRINT, 2015; Zhang, 2021)</i>
-----------------------	---

Kwaliteit van leven

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van een intensieve behandeling met een strikte bloeddruk op kwaliteit van leven vergeleken met een standaardbehandeling en matige bloeddrukcontrole.
----------------	--

Functioneren

Laag GRADE	Het risico op waarschijnlijk dementie is mogelijk verlaagd bij een intensieve behandeling met strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een
-------------------	--

	standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar. <i>Bronnen (SPRINT, 2015)</i>
--	--

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Het voorkomen van ernstige ongewenste voorvallen is waarschijnlijk niet verschillend tussen een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole en een standaardbehandeling met een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar met hypertensie. <i>Bronnen (Ogihara, 2010; SPRINT, 2015)</i>
-----------------------	--

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Het risico op overlijden binnen drie jaar is waarschijnlijk lager bij een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar met hypertensie. <i>Bronnen (Wei, 2013; Ogihara, 2010; SPRINT, 2015)</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Ten gevolge van hart- en vaatziekten</i> Het is onduidelijk of het risico op overlijden binnen drie jaar ten gevolge van hart- en vaatziekten verschillend is tussen een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole en een standaardbehandeling met een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar met hypertensie. <i>Bronnen (Wei, 2013; Ogihara, 2010)</i>
------------------------	--

Bloeddruk

Redelijk GRADE	Een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole resulteert waarschijnlijk in een lagere systolische bloeddruk vergeleken met standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar. <i>Bronnen (Wei, 2013; Ogihara, 2010)</i>
-----------------------	--

Overwegingen

Gezien het effect van antihypertensiva op bloeddruk en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dienen zowel vitale als kwetsbare ouderen te starten met antihypertensiva; de vraag is welke bloeddrukstreefwaarde gehanteerd dient te worden. In de Europese richtlijn (Visseren, 2021) wordt een systolische bloeddruk < 140 mmHg geadviseerd bij ouderen > 70 jaar en tot 130 mmHg als het goed verdragen wordt. Dit met de kanttekening dat bij ouderen > 80 jaar en de kwetsbaren er minder sterk bewijs is om strikte streefwaarden te handhaven.

De meta-analyse van intensieve behandeling of strikte streefwaarde uit de literatuuranalyse toont een gunstig resultaat op hart- en vaatziekten (zie Figuur) met een redelijke GRADE. Ook is het risico op waarschijnlijke dementie mogelijk verlaagd (lage GRADE). Er is geen nieuw bewijs met betrekking tot kwetsbare ouderen.

Een trapsgewijze aanpak van verlaging van de bloeddruk lijkt dus met deze mate van bewijs te verantwoorden, waarbij afhankelijk van kwetsbaarheid, leeftijd en medische voorgeschiedenis en bijwerkingen de streefwaarden kunnen worden bepaald. Het staat de zorgverlener vrij om, in overleg met de patiënt, te bepalen *hoeveel lager dan 150 mmHg* de systolische bloeddruk idealiter zou moeten worden. Hierbij worden het verwachte behandelvoordeel, het optreden van bijwerkingen, kwetsbaarheid en de wensen van patiënt meegenomen in de beslissing om een lagere streefwaarde aan te houden.

Het is aangetoond dat een lage diastolische bloeddruk geassocieerd is met het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hart- en vaatziekte van 65 jaar en ouder. Echter, er zijn geen studies die deze resultaten hebben aangetoond bij (kwetsbare) ouderen van 70 jaar en ouder. Wel blijkt uit observationele studies bij kwetsbare ouderen dat een lage (diastolische) bloeddruk geassocieerd is met een verhoogd mortaliteitsrisico (van Bommel, 2006) en aan verminderde functie (Muller, 2013; Muller, 2014; Sabayan, 2012). Verscheidene met name observationele studies hebben laten zien dat een diastolische bloeddruk onder de 60 tot 70 mmHg is geassocieerd met een hoger mortaliteitsrisico (Post-Hospers, 2015) en een hoger risico op cardiale events (McEvoy, 2016; Messerli, 2006). Er zijn aanwijzingen dat dit komt door de hoge polsdruk zelf als risicofactor en niet zozeer door bloeddruk behandeling (Franklin, 2015; Kalkman, 2017).

In deze observationele studies is vaak sprake van confounding by indication, waardoor mogelijk een hoge mortaliteit wordt geregistreerd. In ieder geval zijn gerandomiseerde, gecontroleerde trials nodig om het effect van bloeddrukbehandeling te onderzoeken.

Duur van behandeling en follow-up

Bloeddrukverlagende behandeling moet voor onbepaalde tijd gehandhaafd worden. Bij stopzetting van de behandeling bij hypertensieve patiënten keert de bloeddruk meestal terug naar het niveau van voor de behandeling. Voor sommige patiënten, bij wie de behandeling gepaard gaat met een effectieve bloeddrukverlaging gedurende langere tijd, is het mogelijk het aantal en/of dosering van de geneesmiddelen te verlagen. Hier is vooral sprake van wanneer de bloeddrukverlaging gepaard gaat met een gezondere leefstijl en gewichtsverlies. De medicatie moet geleidelijk worden gereduceerd en de patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd omdat de kans bestaat dat de hypertensie terugkeert.

Follow-up van patiënten wordt uitgevoerd door een team van zorgverleners. Bij een stabiele instelling (streefwaarden zijn bereikt en geen of acceptabele bijwerkingen) zijn laag frequente controles voldoende. Bij niet goed ingestelde patiënten is een hogere frequentie nodig. Het zelf meten van de bloeddruk is effectief in het verbeteren van de bloeddrukcontrole en leidt tot minder medicatiegebruik en spreekuurbezoeken (Verberk, 2007). De meerwaarde van thuismetingen geldt vooral voor diegenen met een belangrijk wittejaseffect en voor patiënten met zogeheten gemaskeerde hypertensie. Thuismeten betreft patiënten meer bij hun behandeling en kan met behulp van telemonitoring ook op afstand plaatsvinden. Telemonitoring bij patiënten met hypertensie zorgt voor een –2,5 tot –3,5 mmHg sterkere bloeddrukdaling dan bij controlemetingen in de praktijk (Castelijns, 2022). De optimale frequentie voor het thuismonitoren van de bloeddruk is niet bekend. Zowel protocollen waarbij een maal per week op gestandaardiseerde momenten de bloeddruk wordt gemeten als protocollen waarbij voorafgaand aan het spreekuurbezoek een serie gestandaardiseerde metingen wordt verricht, zijn in omloop. Voor die patiënten waarbij thuismetingen moeilijk zijn, kan een 30 minuten meting in de praktijk een alternatief zijn bij de bloeddrukcontrole als er twijfel is over wittejashypertensie (Van der Wel, 2011).

Definitie vitale ouderen

Ofschoon genoemde studies vitale ouderen en kwetsbare ouderen hebben geïnccludeerd staat in deze module niet de definitie van wat een vitale/ kwetsbare oudere is. [Hier zijn richtlijnen voor gemaakt door de NVKG](#), waar wij naar verwijzen (richtlijn Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)).

Samen beslissen

De inhoudelijke basis, nodig voor het samen beslissen om al dan niet met een bloeddrukverlager te starten, kan verder besproken worden op basis van een risicoscore tabel zoals die besproken wordt in module 'Schatten van het risico op hart- en vaatziekten

Aanbeveling

Vitale ouderen

Streef naar de systolische bloeddruk <150 mmHg bij vitale ouderen.

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

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

Kwetsbare ouderen

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

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

Monitor het optreden van eventuele bijwerkingen bij kwetsbare ouderen.

Literatuur

- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
- Van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens.* 2006;24(2):287-92. PubMed PMID: 16508574.
- Casteleijn FM, Golyardi B. Is telemonitoring van hypertensie de toekomst? *Huisarts Wet* 2022;65 DOI:10.1007/s12445-022-2111-9.
- Franklin SS, Gokhale SS, Chow VH, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Mitchell GF, Wong ND. Does low diastolic blood pressure contribute to the risk of recurrent hypertensive cardiovascular disease events? The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2015 Feb;65(2):299-305. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04581. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25421982; PMCID: PMC8375430.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352(9137):1347-51. PubMed PMID: 9802273.
- Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, Berger WR, Knops RE, de Winter RJ, Peters RJ, van den Born BH. J Curve in Patients Randomly Assigned to Different Systolic Blood Pressure Targets: An Experimental Approach to an Observational Paradigm. *Circulation.* 2017 Dec 5;136(23):2220-2229. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030342. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28939617.
- McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(16):1713-1722. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.754. PubMed PMID: 27590090; PubMed Central PMCID: PMC5089057.

- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144(12):884-93. PubMed PMID: 16785477.
- Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension.* 2014;63(3):433-41. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00911. Review. PubMed PMID: 24324042.
- Muller M, Jochemsen HM, Visseren FL, et al; SMART-study group. Low blood pressure and antihypertensive treatment are independently associated with physical and mental health status in patients with arterial disease: the SMART study. *J Intern Med.* 2013;274(3):241-51. Doi: 10.1111/joim.12069. PubMed PMID: 23527863; PubMed Central PMCID: PMC3750200.
- Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension.* 2010;56(2):196-202.
- Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet neurol.* 2008;7(8):683-9.
- Post Hoppers G, Smulders YM, Maier AB, et al. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med.* 2015;277(4):488-97. Doi: 10.1111/joim.12284. PubMed PMID: 25041041.
- Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(11):2014-9. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x. PubMed PMID: 23126669.
- SPRINT Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
- SPRINT-MIND. Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(6):553-61.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1681-91.
- Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PH, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DE, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW; Home Versus Office Measurement, Reduction of Unnecessary Treatment Study Investigators. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2007 Dec;50(6):1019-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094193. Epub 2007 Oct 15. PMID: 17938383.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468. PMID: 34458905.
- Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med.* 2015;13:78.
- Wei Y, Jin Z, Shen G, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(6):420-7.
- van der Wel MC, Buunk IE, van Weel C, et al. A novel approach to office blood pressure measurement: 30-minute office blood pressure versus daytime ambulatory blood pressure. *Ann Fam Med.* 2011;9(2):128-35. doi: 10.1370/afm.1211. PubMed PMID: 21403139; PubMed Central PMCID: PMC3056860.
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *The New England journal of medicine.* 2021;385(14):1268-79.

Bijlagen bij submodule 3.2

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/ control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Comparison: Antihypertensive versus placebo							
Beckett, 2008 Additional data from Peters, 2008	Type of study: RCT (parallel) Setting: 195 centers Country: 13 countries across Western and Eastern Europe, China, Australasia, and North Africa Source of funding: Non-commercial	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 80 years or older • Persistent hypertension (a sustained systolic hypertension of 160 mmHg) <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Contraindication to use the trial medications • Accelerated hypertension • Secondary hypertension • Hemorrhagic stroke in the previous 6 months • Heart failure requiring treatment with antihypertensive medication • Serum creatinine level greater than 150 µmol per liter • Serum potassium level of less than 	Indapamide (sustained release, 1.5 mg) The angiotensin-converting-enzyme inhibitor perindopril (2 or 4 mg), or matching placebo, was added if necessary to achieve the target blood pressure of 150/80 mmHg.	Matching placebo	<u>Length of follow-up:</u> Mean 2.1 years (range 0 to 6.5) <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 847 (44%) Reasons: 196 died; 282 declined to participate; 4 were withdrawn by investigator; 27 had protocol withdrawal event and no open follow-up; 164 were at centers closed by data monitoring committee; 168 for other administrative reasons; 6 lost to follow-up Control: N = 896 (47%) Reasons: 235 died; 266 declined to participate; 5 were withdrawn by investigator; 42 had protocol withdrawal event and no open follow-up; 166 were at	1. <u>Quality of life</u> Not reported 2. <u>Functional status</u> Cognition, measured with the MMSE*, mean change from baseline I: 0.7 points (SD 4.0) C: -1.1 points (SD 3.9) P=0.08 Dementia, n I: 126 C: 137 HR 0.86 (95%CI: 0.67-1.09) 3. <u>Adverse events</u> Number of serious adverse events, n (%) I: 358 (19)	Data on cognition was reported in the publication by Peters, 2008. *Data was available in 1687 under active treatment versus 1649 under placebo.

		<p>3.5 mmol per liter or more than 5.5 mmol per liter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gout • Diagnosis of clinical dementia • Requirement of nursing care <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1933 Control: 1912</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 83 (3) C: 83 (3)</p> <p>Sex: I: 39% M C: 40% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>		<p>centers closed by data monitoring committee; 171 for other administrative reasons; 11 lost to follow-up</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N = 847 (44%) Reasons: 196 died; 282 declined to participate; 4 were withdrawn by investigator; 27 had protocol withdrawal event and no open follow-up; 164 were at centers closed by data monitoring committee; 168 for other administrative reasons; 6 lost to follow-up</p> <p>Control: N = 896 (47%) Reasons: 235 died; 266 declined to participate; 5 were withdrawn by investigator; 42 had protocol withdrawal event and no open follow-up; 166 were at centers closed by data monitoring committee; 171 for other administrative reasons; 11 lost to follow-up</p>	<p>C: 448 (23) P=0.001</p> <p>4. <u>Mortality</u> Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (rate per 1000 patient years)</p> <p><i>Total mortality, hazard ratio</i> I: 196 (47) C: 235 (60) HR 0.79 (95%CI 0.65-0.95)</p> <p><i>Death due to cardiovascular event, hazard ratio</i> I: 99 (24) C: 121 (31) HR 0.77 (95%CI 0.60-1.01)</p> <p>5. <u>CVD</u> Measured as all cardiovascular events, n (rate per 1000 patient years)</p> <p>I: 138 (34) C: 193 (51)</p>	
--	--	---	--	--	---	--

						HR 0.66 (95%CI 0.53-0.82)	
						<p>6. <u>Blood pressure</u> Blood pressure was measured annual, mean change from baseline in BP (SD) in mmHg</p> <p><i>At two years, seated</i> I: SBP 29.5 (15.4); DBP 12.9 (9.5) C: SBP 14.5 (18.5); DBP 6.8 (10.5)</p>	
Staessen, 1998	<p>Type of study: RCT (parallel)</p> <p>Setting: Patients with isolated systolic hypertension</p> <p>Country: Belgium, Belorussia, Bulgaria, Croatia, Estonia, Finland, France, Germany,</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 years or older • During run-in placebo phase, seated systolic blood pressure between 160 and 219 mmHg and diastolic blood pressure below 95 mmHg • Standing systolic blood pressure of 140 mmHg or more • Consented to be enrolled • Long-term follow-up was possible 	<p>Antihypertensive treatment – Nitrendipine (10-40 mg/d)</p> <p>If necessary, the calcium channel blocker was combined with or replaced by enalapril maleate (5-20 mg/d) or hydrochlorothiazide (12.5-25 mg/d) or both drugs.</p> <p>The study medications were</p>	Control group – matching placebo	<p><u>Length of follow-up:</u> Median follow-up of 2.0 years (range 1 to 97 months)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 660 (28%) Reasons: 123 died; 174 supervised open follow-up; 242 unsupervised open follow-up; 121 unavailable for follow-up</p> <p>Control: N = 780 (34%)</p>	<p>1. <u>Quality of life</u> Not reported</p> <p>2. <u>Functional status</u> Not reported</p> <p>3. <u>Adverse events</u> Not reported</p> <p>4. <u>Mortality</u> Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (rate per 1000 patient years)</p>	

	<p>Greece, Ireland, Israel, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Slovakia, Slovenia, Spain, United Kingdom</p> <p>Source of funding: Industry</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systolic hypertension secondary to a disorder that needed specific medical or surgical treatment • Retinal haemorrhage or papilledema • Congestive heart failure • Dissecting aortic aneurysm • Serum creatinine at presentation of 180 µmol/ L or more • History of severe nosebleeds, stroke, myocardial infarction in the year before the study • Dementia or substance abuse • Any condition prohibiting a sitting or standing position • Severe concomitant cardiovascular or noncardiovascular disease <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 2398</p>	<p>stepwise titrated and combined to reduce sitting systolic blood pressure by 20 mmHg or more to less than 150 mmHg.</p>		<p>Reasons: 137 died; 295 supervised open follow-up; 232 unsupervised open follow-up; 116 unavailable for follow-up</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N = 660 (28%) Reasons: 123 died; 174 supervised open follow-up; 242 unsupervised open follow-up; 121 unavailable for follow-up</p> <p>Control: N = 780 (34%) Reasons: 137 died; 295 supervised open follow-up; 232 unsupervised open follow-up; 116 unavailable for follow-up</p>	<p><i>Total mortality, hazard ratio</i> I: 123 (20.5) C: 137 (24) HR 0.86 (95%CI 0.67-1.10)</p> <p><i>Death due to cardiovascular event, hazard ratio</i> I: 59 (9.8) C: 77 (13.5) HR 0.73 (95%CI 0.52-1.03)</p> <p>5. <u>CVD</u> Measured as all cardiovascular events, n (rate per 1000 patient years) I: 137 (23.3) C: 186 (33.9) HR 0.69 (95%CI 0.55-0.86)</p> <p>6. <u>Blood pressure</u> Blood pressure was measured every three months, mean change from baseline in BP (SD) in mmHg</p>	
--	--	--	---	--	--	---	--

		Control: 2297 <u>Important prognostic factors²:</u> Age \pm SD: 70.2 (6.7) Sex: 33% M Groups comparable at baseline? Cannot be judged				At median follow-up, seated I: SBP 23 (16); DBP 7 (8) C: SBP 13 (17); DBP 2 (8) Mean difference SBP: 10.1 (95CI: 8.8-11.4) Mean difference DBP: 4.5 (95%CI: 3.9-5.1)	
Comparison: intensive treatment versus standard treatment							
Weij, 2013	Type of study: RCT (parallel) Setting: Hypertensive patients Country: China Source of funding: Not stated	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Older than 70 years SBP \geq 150 mmHg and /or DBP \geq mmHg, measured twice on different days OR diagnosed with hypertension and currently receiving antihypertensive treatment. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Secondary hypertension Valvular heart disease Chronic kidney dysfunction 	Intensive treatment (blood pressure target \leq 140/90 mmHg)	Standard treatment (blood pressure target \leq 150/90 mmHg)	<u>Length of follow-up:</u> 4 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 2 (0.6%) Reasons: 1 consent withdrawal; 1 lost to follow-up Control: N = 7 (2%) Reasons: 5 consent withdrawal; 2 lost to follow-up <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N = 2 (0.6%) Reasons: 1 consent withdrawal; 1 lost to follow-up	1. <u>Quality of life</u> Not reported 2. <u>Functional status</u> Not reported 3. <u>Adverse events</u> Not reported 4. <u>Mortality</u> Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (%) <i>Total mortality, risk ratio</i> I: 51 (14) C: 87 (24) RR 0.63 (95%CI 0.46-0.87)	Patients were examined on at least two separate occasions, and BP was measured on the right upper arm at least twice per visit by the auscultatory method using a sphygmomanometer with the patients in the sitting position after 5 to 10 minutes of rest. If measured values differed by >4 mmHg, recalibration was required. BP measurements were performed at 8 AM to 11 AM and averaged for each visit. BP was monitored after enrollment, which was measured in the fourth

		<ul style="list-style-type: none"> • Previous myocardial infarction • Stroke in the past six months <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 363 Control: 361</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 76 (5) C: 76 (5)</p> <p>Sex: I: 67% M C: 66% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>			<p>Control: N = 7 (2%) Reasons: 5 consent withdrawal; 2 lost to follow-up</p>	<p><i>Death due to cardiovascular event, risk ratio</i> I: 25 (7) C: 50 (14) RR 0.53 (95%CI 0.33-0.84)</p> <p>5. <u>CVD</u> Measured as all cardiovascular events, n (%)</p> <p>I: 40 (11) C: 67 (19) RR 0.63 (95%CI 0.44-0.92)</p> <p>6. <u>Blood pressure</u> Blood pressure was measured every six months, mean BP (SD) in mmHg</p> <p>I: SBP 135.7 (9.0); DBP 76.2 (6.1) C: SBP 149.7 (11.0); DBP 82.1 (7.5) Mean difference SBP 14; DBP 6, p<0.01)</p>	<p>week, the third month, the sixth month, and every 6 months thereafter. By the end of the study, all patients were followed-up an average of 10 times.</p>
Ogihara, 2010	Type of study: RCT (parallel)	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged between 70 and 84 years 	Strict control group	Moderate control group	<p><u>Length of follow-up:</u> Mean 2.85 years</p>	<p>1. <u>Quality of life</u> Not reported</p>	About 50% in each group were already

	<p>Setting: Elderly with isolated systolic hypertension</p> <p>Country: Japan</p> <p>Source of funding: Non-commercial</p>	<ul style="list-style-type: none"> Isolated systolic hypertension (systolic BP > 160 mmHg and diastolic BP <90 mmHg) <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1627 (1545 described) Control: 1633 (1534 described)</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 76 (4) C: 76 (4)</p> <p>Sex: I: 38% M C: 37% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>Valsartan, 40 to 80 mg once daily, was administered as the first-step therapy. If the target BP in each group was not achieved within 1 to 2 months, the dose of valsartan was increased ≤160 mg, and/or other antihypertensive agents except other angiotensin II type 1 receptor blockers were added, for example, low-dose diuretics, Ca antagonists, and so on to maintain the target BP.</p>		<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N = 82 (5%) Reasons: 42 withdrew consent; 40 no follow-up just after randomization</p> <p>Control: N = 99 (6%) Reasons: 45 withdrew consent; 54 no follow-up just after randomization</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N = 82 (5%) Reasons: 42 withdrew consent; 40 no follow-up just after randomization</p> <p>Control: N = 99 (6%) Reasons: 45 withdrew consent; 54 no follow-up just after randomization</p>	<p><u>2. Functional status</u> Not reported</p> <p><u>3. Adverse events</u> Measured as the rates of serious adverse events, percentage</p> <p>I: 5.6% C: 5.2% P=0.61</p> <p><u>4. Mortality</u> Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (%)</p> <p><i>Total mortality, hazard ratio</i> I: 24 (2) C: 30 (2) HR 0.78 (95%CI 0.46-1.33), adjusted for sex, age, BMI, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and antihypertensive agents used before enrolment.</p>	<p>taking antihypertensive drugs.</p>
--	--	---	--	--	---	---	---------------------------------------

						<p><i>Death due to cardiovascular event, hazard ratio</i></p> <p>I: 11 (1) C: 11 (1) HR 0.97 (95%CI 0.42-2.25), adjusted for sex, age, BMI, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and antihypertensive agents used before enrolment.</p> <p>5. <u>CVD</u> Not reported</p> <p>6. <u>Blood pressure</u> Blood pressure at the end of 36 months, mean BP (SD) in mmHg</p> <p>I: SBP 136.6 (13.3); DBP 74.2 (8.8) C: SBP 142.0 (12.5); DBP 76.5 (8.9)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						Mean difference SBP 5.6; DBP 1.7, p<0.001)	
The SPRINT research group, 2015 Additional data from SPRINT-MIND	Type of study: RCT (parallel) Setting: Patients at increased risk of CVD Country: United States of America Source of funding: Non-commercial	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Age at least 50 years Systolic BP of 130 to 180 mmHg Increased risk of CVD* <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Prior stroke Dementia <u>N total at baseline:</u> Intervention: 4678 (1317 older than 74 yrs) Control: 4683 (1319 older than 74 yrs) <u>Important prognostic factors²:</u> Age ± SD: I: 79 (4) C: 79 (4) Sex: Not stated for the subgroup Groups comparable at baseline?	Intensive treatment (blood-pressure target less than 120 mmHg)	Standard treatment (blood-pressure target less than 140 mmHg)	<u>Length of follow-up:</u> Median follow-up: 3.26 (not stated for the subgroup) <u>Loss-to-follow-up:</u> Not stated for the subgroup <u>Incomplete outcome data:</u> Not stated for the subgroup	1. <u>Quality of life</u> Not reported 2. <u>Functional status</u> Probable dementia, ascertained via MoCA, learning and memory and processing speed. I: 95 (17.8 cases per 1000 Person-Years) C: 116 (22.0 cases per Person-Years) HR 0.88 (0.66-1.16) 3. <u>Adverse events</u> Measured as the rates of serious adverse events**, n (%) I: 640 (49) C: 638 (48) HR 1.00, p=0.93 4. <u>Mortality</u>	*Increased cardiovascular risk was defined by one or more of the following: clinical or subclinical cardiovascular disease other than stroke; chronic kidney disease, excluding polycystic kidney disease, with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 20 to less than 60 ml per minute per 1.73 m2 of body surface area, calculated with the use of the four variable Modification of Diet in Renal Disease equation; a 10-year risk of cardiovascular disease of 15% or greater on the basis of the Framingham risk score; or an age of 75 years or older. **In both groups, injurious falls was among the most frequent serious adverse events. Among patients under intensive treatment also frequent

						<p>Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (%)</p> <p><i>Total mortality, hazard ratio</i> I: 73 (6) C: 106 (8) HR 0.68 (95%CI 0.50-0.92), stratified according to clinic</p> <p><i>Death due to cardiovascular event, hazard ratio</i> I: 11 (1) C: 11 (1) HR 0.97 (95%CI 0.42-2.25), adjusted for sex, age, BMI, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and antihypertensive agents used before enrolment.</p> <p>5. <u>CVD</u></p>	was acute kidney injury or acute renal failure.
--	--	--	--	--	--	---	---

						<p>Measured as composite outcome: myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke, acute decompensated heart failure, or death from cardiovascular causes, n (%)</p> <p>I: 101 (8) C: 144 (11) HR 0.67 (0.51-0.86)</p> <p>I: 108 (8) C: 158 (12) HR 0.65 (0.50-0.85)</p> <p>6. <u>Blood pressure</u> Not stated for the subgroup</p>	
Zhang, 2021	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Multiple clinical centers across China</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aged 60 to 80 years Hypertension (SBP of 140 to 190 mmHg during 3 screening visits or taking antihypertensive medication) 	<p>Target SBP 110 to 130 mmHg</p> <p>The patients were provided with antihypertensive drugs, including olmesartan (an angiotensin-receptor blocker), amlodipine</p>	<p>Target SBP 130 to 150 mmHg</p> <p>The patients were provided with antihypertensive drugs, including olmesartan (an angiotensin-receptor blocker), amlodipine (a calcium-channel blocker),</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 48 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 126 (3.0%) Reasons (102 lost-to-follow-up; 24 discontinued interventions)</p>	<p><u>Outcome measure-1:</u> Defined as cardiovascular disease*</p> <p>70-80 years I: 49 (4.7%) C: 66 (6.4%)</p>	<p>* The primary outcome was a composite of stroke (ischemic or hemorrhagic), acute coronary syndrome (acute myocardial infarction and hospitalization for unstable angina), acute decompensated heart</p>

<p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial. The companies that donated the drugs and devices had no role in the design of the trial or in the analysis of the data.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with a history of ischemic or hemorrhagic stroke <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 4243 (of which 1023 are 70-80 years) Control: 4268 (of which 1032 are 70-80 years)</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD: I: 66 (SD 5) C: 66 (SD 5)</p> <p>Sex: I: 47% M C: 46% M</p> <p>SBP: I: 146 (17) C: 146 (17)</p>	<p>(a calcium-channel blocker), and hydrochlorothiazide (a diuretic).</p>	<p>and hydrochlorothiazide (a diuretic).</p>	<p>Control: N 166 (3.9%) Reasons (132 lost-to-follow-up; 34 discontinued interventions)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N 102 (2.4%) Reasons (not stated other than lost-to-follow-up)</p> <p>Control: N 132 (3.1%) Reasons (not stated other than lost-to-follow-up)</p>	<p>HR 0.73 (95%CI 0.50 to 1.05), adjusted for clinical center</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> Defined as mortality</p> <p>Not stated for subgroup</p> <p><u>Outcome measure-3:</u> Defined as adverse events</p> <p>Not stated for subgroup</p>	<p>failure, coronary revascularization, atrial fibrillation, or death from cardiovascular causes.</p>
---	---	---	--	--	--	---

Study reference (first author,	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
---------------------------------------	----------------------------------	---	--	--	---	--	--------------------------------	---

publicati on year)		(unlikely/likely/uncl ear)	(unlikely/likely/uncl ear)	(unlikely/likely/uncl ear)	(unlikely/likely/uncl ear)	(unlikely/likely/uncl ear)	(unlikely/likely/uncl ear)	(unlikely/likely/uncl ear)
Antihypertensive versus placebo								
Beckett, 2008 (HYVET)	“Randomizati on was stratified according to age and sex; permuted blocks of 4 and 6 of any 10 patients were used to ensure roughly equal assignment to each of the two groups within large centers.”	Unclear. Not stated.	Unlikely. Matching placebo was given	Likely. Investigators were allowed to adjust the study medication according the blood pressure target.	Unlikely. “All events that were possible end points were reviewed by an independent committee, unaware of the group assignment, using predefined definitions from the protocol.”	Unclear. Trial was registered retrospectively; although outcomes stated were reported.	Likely. Reasons for lost to follow-up were similar; however, total number was large and almost 50% in each group.	Unlikely. “The primary analysis was performed according to the intention-to-treat principle.”
Steassen, 1998	“Eligible patients were prospectively stratified by center, sex, and previous cardiovascula r complications and thereafter randomized to double- blind treatment with active medication or	Unclear. Not stated.	Unlikely. Matching placebo was given.	Unclear. Not stated.	Unlikely. The End Point Committee, which was unaware of the patients’ treatment, (...)”	Unclear. Not stated whether the trial was registered.	Unclear. More participants withdrew from double-blind treatment in the control group; however, reasons are not stated.	Unlikely. “The analysis by intention to treat included all end points occurring during double-blind and open follow- up, regardless of whether the patients were taking the treatment to which they had been randomized.”

	placebo by means of a computerized random function.”							
Intensive versus standard blood pressure control								
The SPRINT research group, 2015	“Randomization was stratified according to clinical site.”	Unclear. Not stated.	Likely. “Participants and study personnel were aware of the study-group assignments, (...)”	Likely. “Participants and study personnel were aware of the study-group assignments, (...)”	Unlikely. “Participants and study personnel were aware of the study-group assignments, but outcome adjudicators were not.”	Unlikely. Trial registered prospectively with reported outcome stated in publication	Unclear. Not stated for the subgroup.	Unlikely. “(...) with the use of the intention-to-treat approach for all randomly assigned participants; (...)”
Wei, 2013	“(…) were randomly assigned to either intensive antihypertensive treatment or standard treatment by using a computer-generated table of random numbers.”	Unclear. Not stated	Likely. Participants were not blinded	Likely. Care providers could not be blinded.	Unlikely. “(…), endpoints were evaluated by the members of the Endpoint Evaluation Committee, who were blinded to the treatment assignments and the time course of BP.”	Unclear. It was not reported whether the trial was registered.	Unlikely. Although reasons for lost to follow-up were not clear, numbers were very small (<3%).	Unlikely. “An intention-to-treat analysis was performed to ensure that all study participants were followed until the conclusion of the study, irrespective of whether the participant was still receiving or complying with the treatment.”
Ogihara, 2010	“(…), the patients were randomly assigned by the VALISH data center according to	Unclear. Not stated	Likely. Participants were not blinded	Likely. Care providers could not be blinded.	Unlikely. “End points and adverse events were blindly evaluated according to the prospective, randomized, open-	Unclear. It was not reported whether the trial was registered.	Unclear. Reasons for withdrawal were not stated.	Unlikely. “All of the registered study patients assigned to treatment were analysed on an intention-to-treat basis.”

	the following factors: sex, age (<75 or ≥75 years), systolic BP (<175 or ≥175 mmHg), antihypertensive therapy, and institution (weighting coefficient: 2).				label, blinded end point design by the endpoint committee and the safety committee, respectively.”			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Research question:

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes	Definitely yes Probably yes	Definitely yes Probably yes	Definitely yes Probably yes	Definitely yes Probably yes	Definitely yes Probably yes	LOW

	Probably no Definitely no	Probably no Definitely no	Probably no Definitely no	Probably no Definitely no	Probably no Definitely no	Probably no Definitely no	Some concerns HIGH
Zhang, 2021	Definitely yes Reason: "Randomization was performed with the use of a central computerized randomization program on a Web-based interface, with stratification according to clinical center."	No information Reason: No stated in article, supplementary appendix or trial register.	Definitely no Reason: "Investigators and patients were aware of the trial-group assignments. [...] Members of the adjudication committee were unaware of the trial-group assignments."	Definitely yes Reason: In both groups less than 4% did not complete assigned treatment with similar reasons.	Probably yes Reason: of the 12 outcomes reported in trial register, 9 were reported in the article. It seems likely the other outcomes will be reported in other articles.	Definitely yes Reason: The companies that donated the drugs and devices had no role in the design of the trial or in the analysis of the data.	Low Reason: Although the participants and researcher were not blinded, the outcomes were determined by committee masked to treatment assignment.

Exclusietabel

Tabel 2022 Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Reference	Reason
Signorini L, Zaza G, Gambaro G. The challenge of early glomerular filtration rate decline in response to antihypertensive treatment and chronic kidney disease outcomes. <i>Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> . 2022;37(2):222-9.	Narrative review
Marcum ZA, Cohen JB, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, et al. Association of Antihypertensives That Stimulate vs Inhibit Types 2 and 4 Angiotensin II Receptors with Cognitive Impairment. <i>JAMA Network Open</i> . 2022;5(1):E2145319.	Comparison between types of medication, not target for BP
Wright CB, Auchus AP, Lerner A, Ambrosius WT, Ay H, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Control on Stroke Subtypes. <i>Hypertension (Dallas, Tex : 1979)</i> . 2021;77(4):1391-8.	Focus on stroke subtypes
Olsen E, Holzhauer B, Julius S, Kjeldsen SE, Larstorp ACK, Mancia G, et al. Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. <i>Blood Pressure</i> . 2021;30(2):82-9.	VALUE comparison of medication, not targets: Observational analysis of targets in diabetics
Olsen E, Holzhauer B, Julius S, Kjeldsen SE, Larstorp ACK, Mancia G, et al. Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus compared to all middle-aged and elderly hypertensive study patients with high cardiovascular risk. <i>Blood pressure</i> . 2021;30(2):90-7.	VALUE comparison of medication, not targets: Observational analysis of target in adults with a high risk of CVD
Lee JY, Han SH. Blood pressure control in patients with chronic kidney disease. <i>The Korean journal of internal medicine</i> . 2021;36(4):780-94.	Narrative review
Ku E, Sarnak MJ, Toto R, McCulloch CE, Lin F, Smogorzewski M, et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2019;8(16):e012749.	Target to MAP
Plante TB, Juraschek SP, Miller ER, 3rd, Appel LJ, Cushman M, Littenberg B. Comparison of Frequency of Atherosclerotic Cardiovascular and Safety Events With Systolic Blood Pressure <120mm Hg Versus 135-139mm Hg in a Systolic Blood Pressure Intervention Trial Primary Prevention Subgroup. <i>The American journal of cardiology</i> . 2018;122(7):1185-90.	Analysis in patients without CVD -> observational data SPRINT already included
Ó Hartaigh B, Szymonifka J, Okin PM. Achieving target SBP for lowering the risk of major adverse cardiovascular events in persons with diabetes mellitus. <i>Journal of Hypertension</i> . 2018;36(1):101-9	Achieved SBP in diabetes patients

Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2017;377(8):733-44.	Data from MIND already included.
Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention after Stroke-Blood Pressure) randomised controlled trial. <i>BMJ (Online)</i> . 2016;352.	PAST-BP, patients with a stroke, follow-up too short
Shi S, Gouskova N, Najafzadeh M, Wei L-J, Kim DH. Intensive versus standard blood pressure control in type 2 diabetes: a restricted mean survival time analysis of a randomised controlled trial. <i>BMJ open</i> . 2021;11(9):e050335.	ACCORD-trial participants with CVD included (~33%)
Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2020;68(3):496-504.	Subgroup analysis of > 80 years. (all participants between 75 and 80 were excluded making up to 55% of participants older than 75 years)
Gitsels LA, Kulinskaya E, Bakbergenuly I, Steel N. Optimal SBP targets in routine clinical care. <i>Journal of hypertension</i> . 2019;37(4):837-43.	Analysis and comparison of SPRINT and THIN (data from the UK), with THIN being observational data
Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients. <i>Hypertension (Dallas, Tex : 1979)</i> . 2019;73(6):1275-82.	4 trial analysis of participants with CKD of which two trials are separately included and two excluded
Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, Van Den Born BJH, Peters RJ, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: A pooled analysis from two randomized trials. <i>Diabetes Care</i> . 2018;41(6):1142-8.	T2DM and BP targets -> ACCORD included participants with CVD and diabetes
Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> . 2018;6(7):555-63.	CKD and SBP targets -> ACCORD included participants with CVD and diabetes
Buckley LF, Dixon DL, Wohlford Gf, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. <i>Diabetes care</i> . 2017;40(12):1733-8.	Participants with DM2 and SBP -> ACCORD included participants with CVD and diabetes
Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, et al. Intensive versus Guideline Blood Pressure and Lipid Lowering in Patients with Previous Stroke: Main results from the pilot prevention of Decline in Cognition after Stroke trial' (PODCAST) randomised controlled trial. <i>PLoS ONE</i> . 2017;12(1).	Inclusion criteria for BP was 125-175 mmHg

Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2016;67(1):63-9.	Participants with stroke and association with achieved SBP
--	--

Tabel 2016 Excluisie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Parsons, 2016	Gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder; effect van behandeling op beroerte
Peters, 2014	Type antihypertensiva
Goeres, 2014	Geen meta-analyse; leeftijd niet allen boven 70 jaar; geen RoB beoordeling
Sundstrom, 2014	Data gestratificeerd op risico en niet op leeftijd.
Ahola, 2012	Observationele studie met data van twee databases en jonger dan 70 jaar; geen subgroepanalyse
Schall, 2011	Geen evidence-tabel beschikbaar; geen bekende tool gebruikt voor Risk of Bias beoordeling, alleen benoemd items worden bekeken. Echter, er wordt in de tekst geen oordeel over gegeven.
Bejan-Angoulvant, 2010	Niet systematisch gezocht, onduidelijk ook tot wanneer trials zijn geïncludeerd
Musini, 2009	Leeftijdsgrens 60 jaar of ouder
Bulpitt, 2003	Resultaten van een pilot van de HYVET-studie, die reeds is geïncludeerd
Messerli, 2001	Alleen gezocht in Medline en tot juni 1999
Gueyffier, 1999	Geïncludeerd studies zijn ook geïncludeerd door Schall, 2011
Pearce, 1995	Recentere reviews komen in aanmerking
RCT-filter	
Omboni, 2015	Vergelijking tussen twee type antihypertensiva
Moonen, 2015	Stoppen met antihypertensiva
Tinetti, 2014	Observationele studie met data over hart- en vaatziekten en mortaliteit gerapporteerd (data reeds beschikbaar uit RCTs)
Beckett, 2014	Trial reeds geïncludeerd, rapportage van niet relevant subgroepanalyse
Zanchetti, 2014	Studieprotocol
Williamson, 2014	Patiënten met diabetes en jonger dan 70 jaar
Vagholkar, 2014	Geen relevante uitkomstmaten gerapporteerd
Tinetti, 2014	Geen relevante uitkomstmaten
Reboldi, 2014	Totale mortaliteit en hart- en vaatziekten in 1 uitkomstmaat gerapporteerd; gemiddelde leeftijd voor drie van vier groepen onder 70 jaar
Mohebi, 2014	Gemiddelde leeftijd onder 70 jaar en geen subgroepanalyse beschikbaar; observationele studies, geen propensity score analyse
Margolis, 2014	Patiënten met diabetes en jonger dan 70 jaar
Peters, 2013	Trial reeds geïncludeerd; geen relevante uitkomstmaat
Zhang, 2013	Geen relevante uitkomstmaten
White, 2013	Studieprotocol
Weir, 2013	Geen relevante uitkomstmaten
Beckett, 2012	Open label extensie van een trial, met als vergelijking vroeg starten versus laat starten
Zhang, 2011	Subgroepanalyse: 65> of 65≤
Group, 2010	Patiënten met diabetes en jonger dan 70 jaar
Bangalore, 2010	Patiënten die een statine krijgen
Aronow, 2009	Letter to editor/ reactie van auteur
Verdecchia, 2009	Alleen subgroep analyse beschikbaar; reeds volledige artikel kunnen includeren
Tardif, 2008	Geen relevante uitkomstmaten
Rakugi, 2008	Narratieve review
Ogiharam, 2008	Vergelijking tussen twee antihypertensiva
Flack, 2008	Geen vergelijkende groep
Ferguson, 2008	Geen relevante uitkomstmaten
Patel, 2007	Patiënten met diabetes
Kintscher, 2007	Vergelijking tussen verschillende antihypertensiva
Kabakci, 2007	Risicofactoren voor hart- en vaatziekten
Fagard, 2007	Relevante data reeds geïncludeerd
Eijkelkamp, 2007	Geen relevante uitkomstmaten

Agostini, 2007	Intensiteit van behandeling gedefinieerd aan de hand van de hoeveelheid klassen van antihypertensiva werden gebruikt
Roumie, 2006	Geen relevante uitkomstmaten
Perkovic, 2006	Geen relevante uitkomstmaten
Group, 2005	Studieprotocol
Gard, 2004	Narratieve review
Ferrari, 2004	Geen relevante uitkomstmaten
Lithell, 2004	Meerderheid van placebogroep kreeg add-on antihypertensiva binnen vier maanden na het starten van de trial
Degl'Innoncenti, 2004	Meerderheid van placebogroep kreeg add-on antihypertensiva binnen vier maanden na het starten van de trial
Mancia, 2003	Vergelijking tussen verschillende antihypertensiva
Jungmann, 2003	Narratieve review
Jonsson, 2003	Geen relevante uitkomstmaten gerapporteerd (kosteneffectiviteit in Zweden)
Lithell, 2003	Meerderheid van placebogroep kreeg add-on antihypertensiva binnen vier maanden na het starten van de trial
Camisasca, 2002	Uitvoering van een richtlijn
Hansson, 2001	Narratieve review
Emeriau, 2001	Vergelijking tussen medicamenten
Wassertheil-Smoller, 2000	Associatie tussen BMI, hypertensie en mortaliteit
Wang, 2000	Effectschatter met betrouwbaarheidsinterval niet te extraheren (wordt alleen in een grafiek weergegeven)
Trenkwalder, 2000	Narratieve review
Perry, 2000	Subgroepanalyse niet beschikbaar
Ogihara, 2000	Geen originele beschrijving van een studie
Lindholm, 2000	Vergelijking tussen verschillende
Lassila, 2000	Follow-up na een trial
Bulpitt, 2000	Vergelijking van medicamenten bij hoge diastolische bloeddruk
Brown, 2000	Vergelijking tussen antihypertensiva
Fagard, 1999	Originele studie geïncludeerd.
Alli, 1999	SBP en SBP als voorspellers van mortaliteit
Berlowitz, 1998	Ontwikkeling van een soort predictie model over behandeling van hypertensie
Zeng, 1998	Effect van medicatie op syncope
Winther, 1998	Patiënten met cognitieve stoornissen en zonder hypertensie
Whelton, 1998	Patiënten reeds op medicatie en vervolgens het effect van gewichtsverlies en beperkte zout inname
Staessen, 1998	Originele studie geïncludeerd.
Savage, 1998	Ontwikkeling van diabetes tijdens RCT
Pahor, 1998	Patiënten met hypertensie en nierfalen
Kostis, 1998	Over het stoppen van medicatie
Hansson, 1993	Narratieve review
Aagaard, 1984	Narratieve review
Welzel, 1982	Narratieve review

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 (exp Hypertension/ or hypertensi*.ti,ab. or 'blood pressure'.ti,ab. or hbp.ti,ab. or Blood Pressure/) and (Antihypertensive Agents/ or antihypertensi*.ti,ab.) (62711)	1491
1948-apr. 2016	2 exp Aged/ or aged.ti. or exp Frail Elderly/ or "Aged, 80 and over"/ or exp Aging/ or exp Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian* or centenarian* or 'old people' or eldest or oldest or "biological age").ti,ab. (2834312)	
Engels	3 1 and 2 (19119)	
	4 limit 3 to english (16115)	
	15 *Reference Values/ or (target* or threshold or (reference adj2 value*)).ab. /freq=2 or (goal* or target* or (reference adj2 value*)).ti. or intensi*.ti,ab. or ((pressure or BP) adj3 goal*).ab. /freq=2 or (elderly or "very old" or "oldest old" or "80 years").ti. (1054271)	

	<p>16 4 and 15 (2710)</p> <p>17 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analys\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (275361)</p> <p>18 16 and 17 (98)</p> <p>19 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (991935)</p> <p>20 16 and 19 (1044)</p> <p>21 20 not 18 (978)</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>'aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti OR 'biological age' OR (individual NEAR/2 (patient* OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim</p> <p>AND ('hypertension'/exp/mj OR 'blood pressure'/exp/mj OR hypertensi*:ab,ti OR 'blood pressure':ab,ti OR hbp:ab,ti) AND ('antihypertensive agent'/exp/mj OR antihypertensi*:ab,ti)</p> <p>AND ('reference value'/exp OR goal*:ti OR target*:ti OR threshold:ti OR (reference NEAR/2 value*):ti OR intensi*:ab,ti OR elderly:ti OR 'very old':ti OR 'oldest old':ti OR '80 years':ti)</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analys*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)</p> <p>AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (77)</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analys*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)</p> <p>(658)</p>	

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster CVRM	
Uitgangsvraag: UV 3.2 en 3.3. Welke streefwaarden dienen te worden gehanteerd bij behandeling van verhoogde bloeddruk?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 29-3-2022
Periode: 2016-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: In overleg met de adviseur wordt besloten om UV 3.2 (kwetsbare ouderen) en UV 3.3 te combineren omdat er voor ca. 80% overlap is. Onderstaande Cochrane reviews worden als uitgangspunt gebruikt en worden aangevuld met de meest recente RCTs vanaf 2016. Er wordt gezocht met de volgende elementen: Hypertensie EN streefwaarden EN cardiovasculair risico EN antihypertensieve therapie . Alle sleutelartikelen worden gevonden in de basisset. Uiteindelijk wordt 1 artikel uit 2011 gemist vanwege de tijdslimiet.	
Cochrane reviews Blood pressure targets in adults with hypertension Arguedas J.A.; Leiva V.; Wright J.M. Cochrane Database of Systematic Reviews (2020) 2020:12 Article Number: CD004349. Date of Publication: 17 Dec 2020 Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease Saiz L.C.; Gorricho J.; Garjón J.; Celaya M.C.; Erviti J.; Leache L. Cochrane Database of Systematic Reviews (2020) 2020:9 Article Number: CD010315. Date of Publication: 9 Sep 2020 Blood pressure targets for hypertension in older adults Garrison S.R.; Kolber M.R.; Korownyk C.S.; Mccracken R.K.; Heran B.S.; Allan G.M. Cochrane Database of Systematic Reviews (2017) 2017:8 Article Number: CD011575. Date of Publication: 8 Aug 2017	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 29-3-2022 met relevante zoektermen gezocht naar RCTs over de streefwaarden bij behandeling verhoogde bloeddruk. De literatuurzoekactie leverde 998 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs			
RCTs	640	601	998
Observationele studies			
Overig			
Totaal			998

Embase

No.	Query	Results
#22	#13 NOT #12 RCT	640
#21	#6 AND #20 sleutelartikelen gevonden	3
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	4
#19	effects AND of AND blood AND pressure AND lowering AND on AND outcome AND incidence AND in AND hypertension AND thomopoulos AND 2016 NOT treatment:ti	1
#18	blood AND pressure AND lowering AND for AND prevention AND of AND cardiovascular AND disease AND death AND ettehad NOT european AND heart AND journal	1
#17	a AND randomized AND trial AND of AND intensive AND versus AND standard AND 'blood pressure' AND control. AND 2015 AND wright NOT final:ti	1
#16	the AND effects AND reduction AND of AND different AND 'pressure lowering' AND regimens AND on AND major AND cardiovascular AND events AND according AND to AND baseline AND blood AND pressure AND huxley AND 2011	1
#15	blood AND pressure AND targets AND for AND the AND treatment AND of AND people AND with AND hypertension AND cardiovascular AND disease AND saiz AND 2020	1
#14	#6 AND #11	2116
#13	#6 AND #8	821
#12	#6 AND #7	169
#11	#9 OR #10	14700940
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel	12982450

No.	Query	Results
	<p>group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multitent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))</p>	
#9	<p>'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>	6974259
#8	<p>'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw)</p>	1891965
#7	<p>'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab</p>	810492

No.	Query	Results
	OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#6	#5 AND [1-1-2016]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2838
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	11674
#4	'cardiovascular disease'/exp/mj AND ('prevention'/exp OR 'risk reduction'/exp OR prevent*:ti,ab,kw OR risk*:ti,kw) OR 'cardiovascular risk'/exp OR (((cardiovascular OR 'heart disease*') NEAR/3 risk*):ti,ab,kw)	741126
#3	'antihypertensive agent'/exp OR 'antihypertensive therapy'/exp OR antihypertensi*:ti,kw OR 'anti hypertensi*':ti,kw	837636
#2	'blood pressure regulation'/exp OR 'reference value'/exp OR (('blood pressure' NEAR/3 (control OR baseline* OR standard* OR level* OR regulati* OR target* OR reference OR threshold)):ti,ab,kw) OR 120:ti,ab,kw OR 130:ti,ab,kw OR 135:ti,ab,kw OR 140:ti,ab,kw OR 150:ti,ab,kw OR (((goal? OR intensive* OR strict* OR target* OR tight*) NEAR/4 (antihypertensive? OR hypertensive? OR bp OR dbp OR diastolic OR pressure? OR sbp OR systolic OR treat*)):ti,ab,kw)	1435670
#1	'hypertension'/exp OR 'blood pressure'/exp OR hypertens*:ti,ab,kw OR 'blood pressure':ti,ab,kw	1577203

Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	9 not 10 RCT	601
10	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection	555509

	criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
9	7 and 8 RCT	773
8	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1362761
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	2625
6	limit 5 to yr="2016 -Current"	2719
5	1 and 2 and 3 and 4	9575
4	(exp Cardiovascular Diseases/ and (Primary Prevention/ or Secondary Prevention/ or Risk Reduction Behavior/ or prevent*.ti,ab,kf. or risk*.ti,ab,kf.)) or exp Heart Disease Risk Factors/ or ((cardiovascular or heart disease*) adj3 risk*).ti,ab,kf.	637071
3	exp Antihypertensive Agents/ or (antihypertensive or anti hypertensive).ti,ab,kf.	288685
2	Reference Values/ or (blood pressure adj3 (control or baseline* or standard* or level* or regulati* or target* or reference or threshold)).ti,ab,kf. or "120".ti,ab,kf. or "130".ti,ab,kf. or "135".ti,ab,kf. or "140".ti,ab,kf. or "150".ti,ab,kf. or ((goal? or intensive* or strict* or target* or tight*) adj4 (antihypertensive? or hypertensive? or bp or dbp or diastolic or pressure? or sbp or systolic or treat*)).ti,ab,kf.	1187049
1	exp Hypertension/ or exp Blood Pressure/ or hypertens*.ti,ab,kf. or blood pressure.ti,ab,kf.	848734

Module 3.3 Bloeddrukstreefwaarde bij volwassenen

Uitgangsvraag

Welke streefwaarden dienen te worden gehanteerd bij behandeling van verhoogde bloeddruk bij volwassenen (< 70 jaar)?

Inleiding

Sinds de publicatie van de SPRINT-trial in 2015 is er veel te doen geweest over de streefwaarden van de bloeddruk. Internationale richtlijnen hebben inmiddels de streefwaarden aangepast. De SPRINT-trial betrof patiënten > 50 jaar met een verhoogd cardiovasculair risico die geen diabetes mellitus of cerebrovasculair accident (CVA) in de voorgeschiedenis hadden. Een eerdere trial over intensieve behandeling in patiënten met diabetes mellitus (ACCORD-trial) liet geen voordeel zien van intensieve behandeling. De uitgangsvraag van deze module is dan ook ingegeven door de discussies die zijn ontstaan over deze intensieve behandeling, waarbij intensieve behandeling wordt gedefinieerd als een behandeling met een streefwaarde van < 120 mmHg. Er wordt vanuit gegaan dat de controlestreefwaarde < 140 mmHg is.

Zoeken en selecteren

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

Wat zijn de (on)gunstige effecten van bloeddrukstreefwaarde van 120 mmHg versus 140 mmHg bij personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

- P: Personen (< 70 jaar) met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten;
- I: Behandeling onder streefwaarde van 120 mmHg systolische bloeddruk;
- C: Behandeling onder streefwaarde van 140 mmHg systolische bloeddruk;
- O: Morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het risico op hart- en vaatziekten en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten: De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Deze definities komen overigens erg vaak overeen.

Klinische relevantie

De duiding van klinische relevantie wordt in Module Schatten van het risico op hart- en vaatziekten besproken (paragraaf van risico naar behandeladviezen).

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor het beantwoorden van de zoekvraag is gebruik gemaakt van een Cochrane review (Arguedas, 2020) naar het effect van bloeddrukstreefwaarde op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische arteriële hypertensie. De door de auteurs gebruikte zoekstrategie is op 29 maart 2022 herhaald. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 223 treffers op. Op basis van titel en abstract werden 200 artikelen geëxcludeerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel Update 2022 onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd.

Arguedas (2020) ondernam een systematische review naar het effect van een lage systolische bloeddrukstreefwaarde (≤ 135 mmHg) vergeleken met een standaard of reguliere streefwaarde (≤ 140 mmHg) op mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met chronische arteriële hypertensie. Van de 11 geïncludeerde trials kwamen drie in aanmerking voor deze uitgangsvraag. De voornaamste reden voor exclusie was onderzoek naar een streefwaarde van diastolische bloeddruk. Aangezien het resultaat van drie trials zijn meegenomen, zijn deze trials afzonderlijk beschreven in plaats van de Cochrane review (Arguedas, 2020). De update van de zoekstrategie leverde een additionele trial (Zhang, 2021) op en een update van de SPRINT-trial.

Resultaten

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Zhang (2021) onderzocht de bloeddrukstreefwaarde ter verlaging van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met hypertensie. Patiënten in de leeftijd van 60 tot 80 jaar met een bloeddruk boven 140 mmHg kwamen in aanmerking. In totaal werden 4243 toegewezen naar een target tussen 110 en 130 mmHg en 4268 naar een target van 130 tot 150 mmHg. De primaire uitkomstmaat was een samenstelling van beroerte, acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct en ziekenhuisopname wegens onstabiele angina pectoris), acuut gedecompenseerd hartfalen, coronaire revascularisatie, atriumfibrilleren, of overlijden door cardiovasculaire oorzaken. De gemiddelde leeftijd was 66 jaar (bereik 60 tot 80 jaar) en 47% was man. De mediane follow-up-tijd was 3,34 jaar. Gedurende deze periode werd in de target van 110-130 een gemiddelde bloeddruk van 126,7 mmHg en bij een target van 130-150 een gemiddelde bloeddruk van 135,9 mmHg. Deze bloeddrukken waren in de spreekkamer verkregen in aanwezigheid van een zorgverlener na 5 minuten zittende rust volgens een gedefinieerd protocol waarin gebruik werd gemaakt van oscillometrische bloeddrukmeters.

SPRINT (2021) onderzocht de hypothese dat een lagere systolische bloeddrukstreefwaarde van < 120 mmHg het risico op klinisch events verlaagt vergeleken met een streefwaarde van < 140 mmHg. Patiënten van ten minste 50 jaar met een systolische bloeddruk tussen 130 en 180 mmHg en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten werden geïncludeerd. In totaal kregen 4678 deelnemers een intensieve behandeling met een streefwaarde van lager dan 120 mmHg en 4683 deelnemers een standaardbehandeling met een streefwaarde van 140 mmHg. De gemiddelde leeftijd was ruim 67 jaar (bereik 50 tot 84 jaar) en 36% was vrouw. Alle deelnemers werden maandelijks gezien gedurende de eerste drie maanden en daarna elke drie maanden. De medicatie van patiënten onder intensieve behandeling werd maandelijks bijgesteld om een streefwaarde van 120 mmHg te halen. Bij deelnemers onder een standaardbehandeling werd de medicatie bijgesteld om een streefwaarde van 135 tot 139 mmHg te halen. Bij een bloeddruk onder 130 mmHg tijdens een follow-up moment of onder 135 mmHg tijdens twee momenten werd de dosering verlaagd. Bloeddruk werd bepaald op basis van drie metingen na vijf minuten zittende rust zonder aanwezigheid van de arts. De mediaan follow-up was 3,33 jaar. De trial was vroegtijdig gestopt nadat de resultaten voor de primaire uitkomst op twee tijdpunten de monitoringgrens overschreden.

SPS3 (2013) ondernam een gerandomiseerd, open label trial naar het effect van bloeddrukstreefwaarde bij patiënten met een beroerte. 3020 patiënten met een beroerte werden geïncludeerd. Patiënten waren gemiddeld 63 jaar oud (bereik 41 tot 84 jaar) en ~63% was man. Bij 1501 patiënten werd gestreefd naar een bloeddruk lager dan 130 mmHg en 1519 patiënten naar een bloeddruk tussen 130 en 149 mmHg. De keuze van medicatie werd aan de betrokken arts overgelaten. Bij elk bezoek werd de bloeddruk gemeten uit een gemiddelde van drie metingen. Follow-up was gemiddeld 3,7 jaar. Aan het eind van de studie was de gemiddelde bloeddruk bij een streefwaarde van < 130 mmHg 127,0 mmHg en bij een streefwaarde tussen 130 en 149 mmHg 137,0 mmHg.

Cardio-Sis (2009) onderzocht een strenge versus een reguliere bloeddrukstreefwaarde bij patiënten met hypertensie zonder diabetes mellitus. In totaal werden 1111 patiënten geïncludeerd. 558 patiënten kregen behandeling met een streefwaarde < 130 mmHg en 553 patiënten met een streefwaarde van < 140 mmHg. De gemiddelde leeftijd was 59 jaar (bereik 55 tot 80 jaar) en 59% was vrouw. De keuze van medicatie was aan de onderzoeker. Patiënten werden elke vier maanden gevolgd voor een periode van 2 jaar, waar ook de bloeddruk werd gemeten. De bloeddruk was het gemiddelde van drie metingen bij elk bezoek. De bloeddruk werd gemeten nadat de patiënt eerst 10 minuten had gezeten. De mediane follow-up was 2,0 jaar. Aan het eind van de studie had de groep met een strenge streefwaarde een systolische bloeddruk van 131,9 mmHg bereikt vergeleken met een SBP van 135,6 mmHg in de reguliere groep.

Tabel Overzicht van streefwaarden en wijze waarop de bloeddruk gemeten is

Trial	Streefwaarde	Gebruikte bloeddrukmeter	Wijze
Zhang, 2021	I: 110 – 130 mmHg C: 130 – 150 mmHg	Gevalideerde bloeddrukmonitor voor de spreekkamer.	<ul style="list-style-type: none"> • Getraind personeel zagen toe op de bloeddrukmeting. • 5 minuten rust voor de meting in zittende houding. • Bloeddruk werd 3 keer gemeten met 1 minuut-intervallen.
SPRINT	I: < 120 mmHg C: < 140 mmHg	Geautomatiseerd bloeddrukmetingsysteem.	<ul style="list-style-type: none"> • 5 minuten rust voor de meting in zittende houding. • Gemiddelde van drie metingen genomen. • In afwezigheid van onderzoekers of personeel
SPS3	I: < 130 mmHg C: 130 – 149 mmHg	Geautomatiseerd bloeddrukmetingsysteem.	<ul style="list-style-type: none"> • Gemiddelde van drie metingen genomen.
Cardio-Sis	I: < 130 mmHg C: < 140 mmHg	Sfygmomanometers.	<ul style="list-style-type: none"> • 10 minuten rust voor de meting in zittende houding. • Gemiddelde van drie metingen genomen.

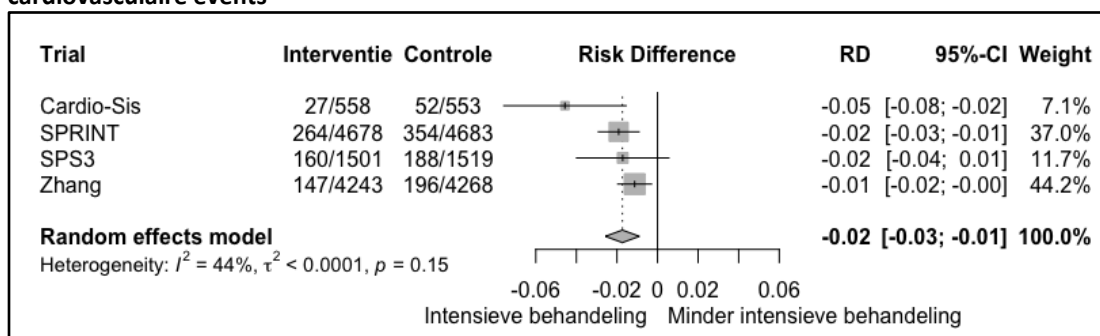
Samenvattend hebben de trials een streefwaarde lager dan 130 mmHg vergeleken met een streefwaarde van 130 of hoger.

Resultaten

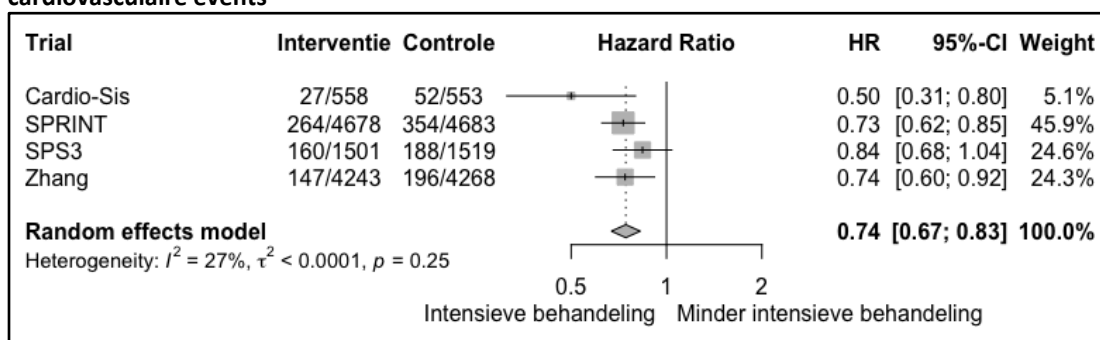
1. Majeure cardiovasculair events

De vier geïncludeerde trials hebben alle naar de uitkomst majeure cardiovasculaire events gekeken. In het figuur is de meta-analyse van het risicoverschil weergegeven. Het effect is klinisch relevant, gezien de grens van 0,8% na 4 jaar follow-up. De geïncludeerde trials hadden een follow-up van ongeveer 3 jaar.

Figuur 1 Meta-analyse van bloeddrukstreefwaarde op het absolute risico op majeure cardiovasculaire events



Figuur 2 Meta-analyse van bloeddrukstreefwaarde op het relatieve risico op majeure cardiovasculaire events



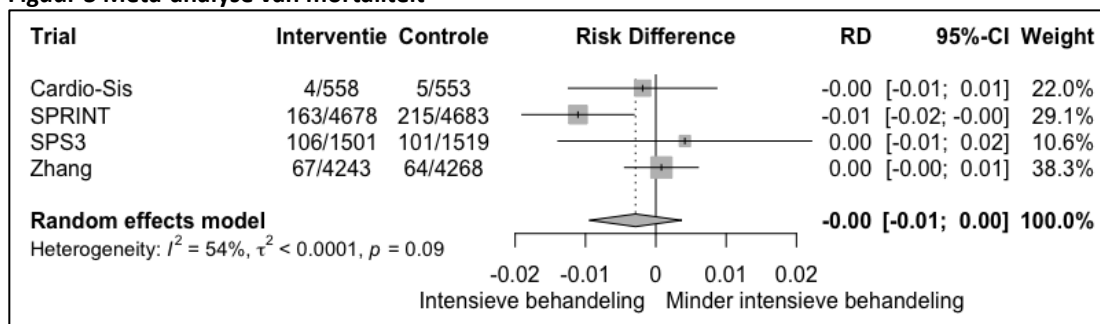
2. Mortaliteit

Alle vier geïnccludeerde trials rapporteerden mortaliteit en drie rapporteerden ook mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten.

Alle oorzaken

Figuur 2 laat de resultaten zien van mortaliteit. Er is geen verschil in het absolute risico op mortaliteit tussen verschillende streefwaarde van bloeddruk.

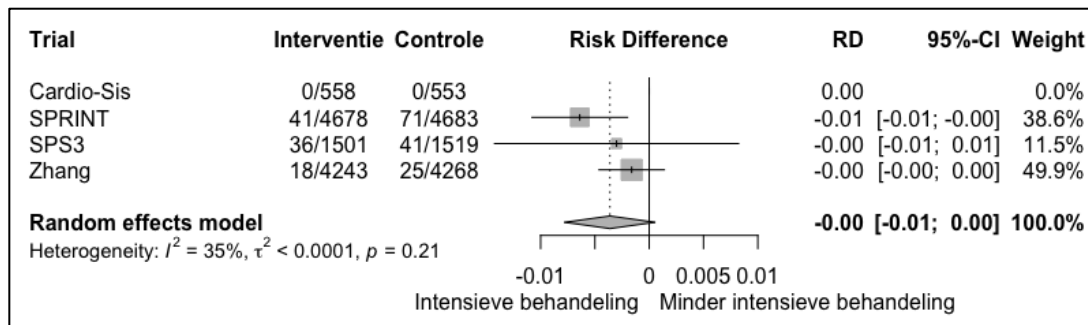
Figuur 3 Meta-analyse van mortaliteit



Cardiovasculaire oorzaken

Figuur 3 laat de resultaten zien van mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten. Er is geen verschil in het absolute risico op mortaliteit tussen verschillende streefwaarden van bloeddruk.

Figuur 4 Meta-analyse van mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten



3. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden door alle trials gerapporteerd. Voor de uitgangsvraag zijn de gegevens over hypotensie, misselijkheid en syncope in de onderstaande tabel weergegeven. Er is geen meta-analyse uitgevoerd. Vanwege de lage aantallen bijwerkingen in een aantal trials en ook het verschil in resultaat kunnen geen conclusies getrokken worden.

Trial	Cardio-sis	SPRINT	SPS3	Zhang (2021)
<i>Hypotensie</i>				
Strikte target	5 (0,9%)	99 (2,1%)	-	146 (3,4%)
Reguliere target	2 (0,4%)	58 (1,2%)	-	113 (2,6%)
<i>Misselijkheid</i>				
Strikte target	2 (0,4%)	-	324 (22%)	45 (1,1%)
Reguliere target	4 (0,7%)	-	304 (21%)	49 (1,1%)
<i>Syncope</i>				
Strikte target	-	97 (2,1%)	11 (0,2%)	6 (0,1%)
Reguliere target	-	73 (1,6%)	5 (0,1%)	2 (<0,1%)

Bewijskracht van de literatuur

Onderstaande tabel combineert de uit de literatuursamenvatting gevonden relatieve risicoreductie op hart en vaatziekten met het basisrisico van de Scoretabellen, met daarbij de NNTs over een tijdsperiode van 10 jaar.

Patiëntgroepen, Scoretabel

Module 3.3, GRADE HOOG				
Patiëntencategorie	Personen (< 70 jaar) met een verhoogd risico op HVZ			
Interventie	Behandeling < 120 mmHg systolische bloeddruk			
Basisrisico*	≥ 10%	10-15%	15-20%	≥20%
Relatief risico	0.74	0.74	0.74	0.74
Relatieve risicoreductie, %	26	26	26	26
Absolute risicoreductie/ 10 jaar, %	≥ 2.6	2.6-3.9	3.9-5.2	≥5.2
NNT/ 10 jaar	≤ 38	38-26	26-19	≤ 19

*Risico op hart en vaatziekte, over een tijdsperiode van 10 jaar (Scoretabel)

HVZ, hart en vaatziekte; NNT, number needed to treat

Majeure cardiovasculaire events: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet verlaagd. Er is niet afgewaardeerd voor risk of bias, aangezien Cardio-Sis een laag gewicht had in het gepoolde effect en het resultaat van SPRINT overeenkomt met de rest.

Mortaliteit (alle oorzaken & hart- en vaatziekten): De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet verlaagd. Er is niet afgewaardeerd voor risk of bias, aangezien Cardio-Sis een laag gewicht had in het gepoolde effect en het resultaat van SPRINT overeenkomt met de rest.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat is niet beoordeeld.

Conclusies

Majeure cardiovasculaire events

Hoog GRADE	Een bloeddrukstreefwaarde lager dan 130 mmHg vermindert het absolute risico op majeure cardiovasculaire events vergeleken met een bloeddrukstreefwaarde van 130 mmHg of hoger bij personen met een verhoogde risico op hart- en vaatziekten. <i>Bron: Zhang, 2021; SPRINT, 2021; SPS3, 2013; Cardio-sis, 2009</i>
-------------------	--

Mortaliteit

Hoog GRADE	Een bloeddrukstreefwaarde lager dan 130 mmHg resulteert niet of nauwelijks in een vermindering van mortaliteit (alle oorzaken en hart- en vaatziekten gerelateerd) vergeleken met een bloeddrukstreefwaarde van 130 mmHg of hoger bij personen met een verhoogde risico op hart- en vaatziekten. <i>Bron: Zhang, 2021; SPRINT, 2021; SPS3, 2013; Cardio-sis, 2009</i>
-------------------	--

Bijwerkingen

- GRADE	Vanwege de lage aantallen bijwerkingen in een aantal trials en ook het verschil in resultaat kunnen geen conclusies getrokken worden over het risico op bijwerkingen bij een bloeddrukstreefwaarde lager dan 130 mmHg vergeleken met een bloeddrukstreefwaarde van 130 mmHg of hoger bij personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. <i>Bron: Zhang, 2021; SPRINT, 2021; SPS3, 2013; Cardio-sis, 2009</i>
----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Er zijn gerandomiseerde klinische onderzoeken die verschillende behandeldoelen hebben vergeleken. Er zijn voldoende aanwijzingen om aan te bevelen dat de systolische bloeddruk dient te worden verlaagd tot <140 mmHg in alle niet-oudere hypertensieve patiënten.

De publicatie van de primaire resultaten van het Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), dat het voordeel van behandeling van systolische bloeddruk naar een doel van <120 mmHg vergeleek met behandeling naar een doel van <140 mmHg, bestreed de hierboven genoemde doelaanbevelingen voor patiënten met een hoog risico zonder diabetes mellitus (SPRINT, 2015). Een doel van systolische bloeddruk <120 mmHg vergeleken met <140 mmHg (gemiddelde waarden respectievelijk 121 mmHg en 136 mmHg bij het eerste jaar) leidde tot lagere incidentie van het gecombineerde eindpunt fatale en niet-fatale belangrijke hart- en vaatziekten of overlijden (ongeacht de oorzaak). Voor de groep met intensieve behandeling werd echter een significant hogere incidentie gezien van ernstige bijwerkingen, hypotensie, syncope, elektrolytafwijkingen en acute nierschade (of nierfalen), maar niet van ernstige valpartijen.

Er zijn richtlijnen (Whelton, 2017) die voor iedereen een streefwaarde van systolisch <130 mmHg voorstellen. Dat is met name gebaseerd op de SPRINT-trial. Deze richtlijn kiest voor een trapsgewijze streefwaarde, zoals hieronder beschreven. In SPRINT waren personen met diabetes mellitus en een beroerte in de voorgeschiedenis geëxcludeerd. Daarnaast waren er in de intensieve groep meer bijwerkingen en waren er weinig kwetsbare ouderen in de

studie. Bovendien was er ook veel commentaar op de methode waarop de bloeddruk gemeten was. Dit gebeurde met een 'unattended' geautomatiseerde methode, waarbij de bloeddrukwaardes gemiddeld lager uitkomen dan met de normale spreekkamerbloeddruk. De vraag was met welke spreekkamerbloeddruk de streefwaarde van 120 mmHg te vergelijken was. Doordat het onderzoek een open label opzet had met een strategie die dicht in de buurt komt van reguliere zorg met frequente bezoeken, werd de antihypertensieve behandeling waarschijnlijk aangepast als er ernstige bijwerkingen optraden, teneinde het risico op complicaties tot een minimum te beperken.

Gebaseerd op de huidige data is het advies om te streven naar een systolische bloeddruk <140 mmHg. Indien de medicatie goed verdragen wordt, kan het risico nog extra verlaagd worden door te streven naar een lagere bloeddruk tot <130 mmHg systolisch. Overweeg dit bij personen met een hoger risico op hart en vaatziekten, door bijvoorbeeld comorbiditeit zoals diabetes mellitus of chronische nierschade (zie daarvoor de medisch specialistische richtlijn Chronische Nierschade (CNS) en NHG-standaard Chronische Nierschade (CNS)).

Duur van behandeling en follow-up

Bloeddrukverlagende behandeling moet voor onbepaalde tijd gehandhaafd worden. Bij stopzetting van de behandeling bij hypertensieve patiënten keert de bloeddruk meestal terug naar het niveau van voor de behandeling. Voor sommige patiënten, bij wie de behandeling gepaard gaat met een effectieve bloeddrukverlaging gedurende langere tijd, is het mogelijk het aantal en/of dosering van de geneesmiddelen te verlagen. Hier is vooral sprake van wanneer de bloeddrukverlaging gepaard gaat met een gezondere leefstijl en gewichtsverlies. De medicatie moet geleidelijk worden gereduceerd en de patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd omdat de kans bestaat dat de hypertensie terugkeert.

Follow-up van patiënten wordt uitgevoerd door een team van zorgverleners. Bij een stabiele instelling (streefwaarden zijn bereikt en geen of acceptabele bijwerkingen) zijn laag frequente controles voldoende. Bij niet goed ingestelde patiënten is een hogere frequentie nodig. Het zelf meten van de bloeddruk is effectief in het verbeteren van de bloeddrukcontrole en leidt tot minder medicatiegebruik en spreekuurbezoeken (Verberk, 2007). De meerwaarde van thuismetingen geldt vooral voor diegenen met een belangrijk wittejaseffect en voor patiënten met zogeheten gemaskeerde hypertensie. Thuismeten betreft patiënten meer bij hun behandeling en kan met behulp van telemonitoring ook op afstand plaatsvinden. De optimale frequentie voor het thuismonitoren van de bloeddruk is niet bekend. Zowel protocollen waarbij een maal per week op gestandaardiseerde momenten de bloeddruk wordt gemeten als protocollen waarbij voorafgaand aan het spreekuurbezoek een serie gestandaardiseerde metingen wordt verricht, zijn in omloop. Voor die patiënten waarbij thuismetingen moeilijk zijn, kan een 30 minuten meting in de praktijk een alternatief zijn bij de bloeddrukcontrole als er twijfel is over wittejashypertensie (Van der Wel, 2011).

Bloeddrukmeting

Een belangrijk punt is dat de hier gepropageerde bloeddrukstreefwaarde van <140 mm Hg een lege artis uitgevoerde *spreekkamerbloeddruk* betreft. Deze geeft andere referentiewaarden dan de methode zoals in de SPRINT-trial is gebruikt, waarbij de bloeddruk met een automatische meter werd gemeten in afwezigheid van een zorgverlener. De SPRINT-methode geeft ongeveer 15 mm Hg lagere systolische waarden dan de spreekkamerbloeddruk (Filipovský, 2016).

Aanbevelingen

Personen tot 70 jaar

Streef naar een systolische bloeddruk <140 mmHg.

Streef naar een lagere systolische bloeddruk <130 mmHg, indien de medicatie goed verdragen wordt, met name bij personen met een hoger risico op hart- en vaatziekten door bijvoorbeeld een comorbiditeit als chronische nierschade of diabetes mellitus.

Literatuur

- Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 17;12(12):CD004349.
- Cardio-Sis, Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G; Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2009 Aug 15;374(9689):525-33.
- Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2016 Aug;25(4):228-34. doi: 10.3109/08037051.2015.1134086. Epub 2016 Feb 7. PMID: 26852625.
- SPRINT group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(20):1921-30.
- SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, Pergola PE, Szychowski JM. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013 Aug 10;382(9891):507-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1. Epub 2013 May 29. Erratum in: *Lancet.* 2013 Aug 10;382(9891):506. Coffey, C S [aded]. PMID: 23726159; PMCID: PMC3979302.
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *The New England journal of medicine.* 2021;385(14):1268-79.

Bijlage bij submodule 3.3

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Zhang, 2021	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Multiple clinical centers across China</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial. The companies that donated the drugs and devices had no role in the design of the trial or in the analysis of the data.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aged 60 to 80 years Hypertension (SBP of 140 to 190 mmHg during 3 screening visits or taking antihypertensive medication) <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with a history of ischemic or hemorrhagic stroke <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 4243 (of which 1023 are 70-80 years) Control: 4268 (of which 1032 are 70-80 years)</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age \pm SD: I: 66 (SD 5)</p>	<p>Target SBP 110 to 130 mmHg</p> <p>The patients were provided with antihypertensive drugs, including olmesartan (an angiotensin-receptor blocker), amlodipine (a calcium-channel blocker), and hydrochlorothiazide (a diuretic).</p>	<p>Target SBP 130 to 150 mmHg</p> <p>The patients were provided with antihypertensive drugs, including olmesartan (an angiotensin-receptor blocker), amlodipine (a calcium-channel blocker), and hydrochlorothiazide (a diuretic).</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 48 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 126 (3.0%) Reasons (102 lost-to-follow-up; 24 discontinued interventions)</p> <p>Control: N 166 (3.9%) Reasons (132 lost-to-follow-up; 34 discontinued interventions)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N 102 (2.4%) Reasons (not stated other than lost-to-follow-up)</p> <p>Control: N 132 (3.1%) Reasons (not stated other than lost-to-follow-up)</p>	<p><u>Outcome measure-1:</u> Defined as cardiovascular disease*</p> <p>I: 147 (3.5%) C: 196 (4.6%) HR 0.74 (95%CI 0.60 to 0.92), adjusted for clinical center</p> <p>70-80 years I: 49 (4.7%) C: 66 (6.4%) HR 0.73 (95%CI 0.50 to 1.05), adjusted for clinical center</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> Defined as mortality</p> <p>Any cause I: 67 (1.6%) C: 64 (1.5%) HR 1.11 (95%CI 0.78 to 1.56), adjusted for clinical center</p> <p>Cardiovascular I: 18 (0.4%) C: 25 (0.6%) HR 0.72 (95%CI 0.39 to 1.32), adjusted for clinical center</p> <p><u>Outcome measure-3:</u></p>	<p>* The primary outcome was a composite of stroke (ischemic or hemorrhagic), acute coronary syndrome (acute myocardial infarction and hospitalization for unstable angina), acute decompensated heart failure, coronary revascularization, atrial fibrillation, or death from cardiovascular causes.</p>

		<p>C: 66 (SD 5)</p> <p>Sex: I: 47% M C: 46% M</p> <p>SBP: I: 146 (17) C: 146 (17)</p>				<p>Defined as adverse events</p> <p>Hypotension (SBP < 110 mmHg or DBP < 50 mmHg) I: 146 (3.4%) C: 113 (2.6%) HR 1.31 (95%CI 1.02 to 1.68), adjusted for clinical center</p> <p>Dizziness I: 45 (1.1%) C: 49 (1.1%) HR 0.92 (95%CI 0.61 to 1.39), adjusted for clinical center</p> <p>Syncope I: 6 (0.1%) C: 2 (<0.1%) Too few numbers for HR.</p>	
SPRINT, 2021 (final report)	<p>Type of study: RCT (parallel)</p> <p>Setting: Patients at increased risk of CVD</p> <p>Country: United States of America</p> <p>Source of funding: Non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Age at least 50 years Systolic BP of 130 to 180 mmHg Increased risk of CVD* <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Prior stroke Dementia <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 4678 (1317 older than 74 yrs) Control: 4683 (1319 older than 74 yrs)</p>	Intensive treatment (blood-pressure target less than 120 mmHg)	Standard treatment (blood-pressure target less than 140 mmHg)	<p><u>Length of follow-up:</u> Median follow-up: 3.33 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 489 (10.5%) Reasons (111 lost-to-follow-up; 224 discontinued interventions; 154 withdrew consent)</p> <p>Control: N 497 (10.6%) Reasons (134 lost-to-follow-up; 242 discontinued interventions; 121 withdrew consent)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention:</p>	<p><u>Outcome measure-1:</u> Defined as cardiovascular disease*** I: 264 (5.6%) C: 354 (7.6%) HR 0.73 (95%CI 0.63 to 0.86), adjusted for clinical site</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> Defined as mortality</p> <p>Any cause I: 163 (%) C: 215 (%) HR 0.75 (95%CI 0.61 to 0.92), adjusted for clinical site</p> <p>Cardiovascular I: 41 (%) C: 71 (%) HR 0.58 (95%CI 0.39 to 0.84), adjusted for clinical site</p>	*Increased cardiovascular risk was defined by one or more of the following: clinical or subclinical cardiovascular disease other than stroke; chronic kidney disease, excluding polycystic kidney disease, with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 20 to less than 60 ml per minute per 1.73 m ² of body surface area, calculated with the use of the four variable Modification of Diet in Renal Disease equation; a 10-year risk of cardiovascular disease of 15% or greater on the basis of the Framingham risk score; or an age of 75 years or older.

		<p><u>Important prognostic factors</u>²:</p> <p>Age ± SD: I: 67 (9) C: 67 (10)</p> <p>Sex: I: 36% F C: 35% F</p>			<p>N 111 (2.4%) Reasons (not stated other than lost-to-follow-up)</p> <p>Control: N 134 (2.9%) Reasons (not stated other than lost-to-follow-up)</p>	<p><u>Outcome measure-3:</u> Defined as adverse events</p> <p>Hypotension (SBP < 110 mmHg or DBP < 50 mmHg) I: 99 (2.1%) C: 58 (1.2%) HR 1.71 (95%CI 1.24 to 2.38)</p> <p>Dizziness Not reported</p> <p>Syncope I: 97 (2.1%) C: 73 (1.6%) HR 1.33 (95%CI 0.98 to 1.81)</p>	<p>**In both groups, injurious falls was among the most frequent serious adverse events. Among patients under intensive treatment also frequent was acute kidney injury or acute renal failure.</p> <p>***The primary outcome was the first occurrence of myocardial infarction, acute coronary syndrome not resulting in infarction, stroke, acute decompensated heart failure, or death from cardiovascular causes</p>
SPS3, 2013	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: multinational, North America, Latin America, and Spain</p> <p>Funding and conflicts of interest: Non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aged 30 years or older; were normotensive or hypertensive; had had a recent (within 180 days), symptomatic, MRI-confirmed lacunar stroke; were without surgically amenable ipsilateral carotid artery stenosis or high-risk cardioembolic sources. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> disabling stroke (modified Rankin 	Target < 130 mmHg	Target 130-149 mmHg	<p><u>Length of follow-up:</u> Mean 3.7 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N 90 (3%) Reasons (not described, nor per group)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N 465 (15%) Reasons (withdrawn consent (n=242), site closure (n=151), physician request (n=12), and other reasons (n=60); not separated per group)</p>	<p><u>Outcome measure-1:</u> Defined as major vascular event*</p> <p>I: 160 (2.9%) C: 188 (3.5%) HR 0.84 (95%CI 0.68 to 1.04)</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> Defined as mortality</p> <p>Any cause I: 106 (1.8%) C: 101 (1.7%) HR 1.03 (95%CI 0.79 to 1.35)</p> <p>Vascular death I: 36 (0.6%) C: 41 (0.7%) HR 0.86 (95%CI 0.55 to 1.35)</p> <p><u>Outcome measure-3:</u> Defined as adverse events</p>	<p>* One classified as both intracerebral and other, and one as both intracerebral and subdural or epidural.</p>

		<p>score of 4 or higher);</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous intracranial haemorrhage from non-traumatic causes; • cortical ischaemic stroke. <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1501 Control: 1519</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD: I: 63 (11) C: 63 (11)</p> <p>Sex: I: 61% M C: 65% M</p> <p>SBP, mmHg I: 142 (19) C: 144 (19)</p>				<p>Hypotension Not reported</p> <p>Dizziness when standing up I: 324 (22%) C: 304 (21%) OR 1.10 (95%CI 0.92 to 1.31)</p> <p>Syncope I: 11 (0.2%) C: 5 (0.1%) Too few numbers to calculate HR</p>	
Verdecchia, 2009 (Cardio-Sis trial)	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: 44 centres in Italy</p> <p>Funding and conflicts of interest: Commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aged 55 years or older • Systolic blood pressure of 150 mm Hg or higher, who had been receiving antihypertensive treatment for at least 12 weeks. • at least one additional risk factor**. 	Tight control, target <130 mmHg	Usual control, target <140 mmHg	<p><u>Length of follow-up:</u> Median 2.0 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 0 (0%)</p> <p>Control: N 1 (0.2%) Reasons (not described)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N 43 (7.7%)</p>	<p>Outcome measure-1: Defined as cardiovascular disease*</p> <p>I: 27 (4.8%) C: 52 (9.4%) HR 0.50 (95%CI 0.31 to 0.79)</p> <p>Outcome measure-2: Defined as mortality from any cause</p> <p>I: 4 (0.7%) C: 5 (0.9%)</p>	<p>* Death from any cause, MI, stroke, TIA, atrial fibrillation, admission for heart failure, angina, or coronary revascularisation</p> <p>** Additional risk factor may be:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cigarette smoking, • total cholesterol ≥5.2 mmol/L, • HDL cholesterol <1.0 mmol/L,

		<p><u>Exclusion criteria:</u> with a fasting glucose of 7.0 mmol/L or higher and those with a history of diabetes, because existing evidence^{6–9} lends supports to intensive lowering of diastolic blood pressure in such patients and because present guidelines recommend tight blood-pressure control in patients with diabetes.^{3–5} Other exclusion criteria were any disease reducing life expectancy, renal dysfunction (serum creatinine >176.8 μmol/L), clinically relevant hepatic or haematological disorders, valvular heart disease, disorders confusing the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy (complete right or left bundle block,</p>			<p>Reasons (not described)</p> <p>Control: N 35 (6.3%) Reasons (not described)</p>	<p>Numbers are too few to calculate HR</p> <p>Outcome measure-3: Defined as adverse events</p> <p>Hypotensive symptoms I: 5 (0.9%) C: 2 (0.4%)</p> <p>Dizziness I: 2 (0.4%) C: 4 (0.7%)</p> <p>Syncope Not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LDL cholesterol ≥ 3.4 mmol/L, • Family history of premature cardiovascular disease in first degree relative [<65 years in women and <55 years in men], • previous transient ischaemic attack or stroke, • established coronary or peripheral arterial disease).
--	--	--	--	--	--	---	--

		<p>Wolff -Parkinson-White syndrome, previous Q-wave myocardial infarction, and paced heart rhythm), atrial fibrillation, and substance misuse.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 558 Control: 553</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD: I: 67 (7) C: 67 (7)</p> <p>Sex: I: 59% F C: 59% F</p> <p>SBP, mmHg I: 163.3 (11.1) C: 163.3 (11.3)</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
---	---	--	--	--	---	--	--

			Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?				
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Zhang, 2021	Definitely yes Reason: "Randomization was performed with the use of a central computerized randomization program on a Web-based interface, with stratification according to clinical center."	No information Reason: No stated in article, supplementary appendix or trial register.	Definitely no Reason: "Investigators and patients were aware of the trial-group assignments. [...] Members of the adjudication committee were unaware of the trial-group assignments."	Definitely yes Reason: In both groups less than 4% did not complete assigned treatment with similar reasons.	Probably yes Reason: of the 12 outcomes reported in trial register, 9 were reported in the article. It seems likely the other outcomes will be reported in other articles.	Definitely yes Reason: The companies that donated the drugs and devices had no role in the design of the trial or in the analysis of the data.	Low Reason: Although the participants and researchers were not blinded, the outcomes were determined by a committee masked to treatment assignment.
SPRINT, 2021	Probably yes Reason: "Randomization was stratified according to clinical site."	No information Reason: No stated in article, supplementary appendix or trial register.	Definitely no Reason: "Participants and study personnel were aware of the study-group assignments, but outcome adjudicators were not."	Definitely yes Reason: In both groups, about 10% were lost to follow-up, with similar reasons.	Definitely yes Reason: All outcomes were reported.	Definitely no Reason: Trial was stopped early.	Some concerns Reason: The trial was stopped early.
SPS3, 2013	Definitely yes Reason: "The schedule was computer generated with a	Probably yes Reason: No detail information provided, but: "Upon patients'	Definitely no Reason: Treatment was open label. Endpoints were	Probably yes Reason: 3% were lost to follow-up. However, no reasons were given,	Probably yes Reason: Trial was registered, and primary outcomes	Definitely yes Reason: -	Low Reason: Although the participants and researchers were not

	permuted-block design (variable block size)."	eligibility being established, study coordinators randomized patients via their data entry systems."	determined by independent, masked committee.	or separately reported per group.	were reported. Secondary outcome, cognitive function, was not reported.		blinded, the outcomes were determined by committee masked to treatment assignment.
Cardio-Sis, 2009	Definitely no Reason: "After stratification by centre, we used a computerised random function [...]. Randomisation was done with a fully computerised system, with the group assignment concealed and blocks of four patients per site."	Definitely no Reason: "After all steps were completed successfully, a randomisation code was provided by the system and patients were assigned in an open manner to one of the two groups."	Definitely no Reason: Only endpoint committee was blinded. "An endpoint committee, unaware of the randomisation code, adjudicated all incident clinical events [...]."	Definitely yes Reason: Only one patient in the control group was lost to follow-up.	Probably no Reason: Trial was registered in year of end of inclusion, but only stated the primary outcome. Not all outcomes were reported.	Probably yes Reason: The study received funding from pharmaceutical companies. However, there are no indication of influence of the funding body (Sponsor was not involved in paper, etc.).	HIGH Reason: Randomization and allocation concealment was not adequate. Also, not all outcomes were reported.

Exclusietabel

Reference	Reason
Signorini L, Zaza G, Gambaro G. The challenge of early glomerular filtration rate decline in response to antihypertensive treatment and chronic kidney disease outcomes. <i>Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> . 2022;37(2):222-9.	Narrative review
Marcum ZA, Cohen JB, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, et al. Association of Antihypertensives That Stimulate vs Inhibit Types 2 and 4 Angiotensin II Receptors with Cognitive Impairment. <i>JAMA Network Open</i> . 2022;5(1):E2145319.	Comparison between types of medication, not target for BP
Wright CB, Auchus AP, Lerner A, Ambrosius WT, Ay H, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Control on Stroke Subtypes. <i>Hypertension (Dallas, Tex : 1979)</i> . 2021;77(4):1391-8.	Focus on stroke subtypes
Olsen E, Holzhauer B, Julius S, Kjeldsen SE, Larstorp ACK, Mancia G, et al. Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. <i>Blood Pressure</i> . 2021;30(2):82-9.	VALUE comparison of medication, not targets: Observational analysis of targets in diabetics
Olsen E, Holzhauer B, Julius S, Kjeldsen SE, Larstorp ACK, Mancia G, et al. Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus compared to all middle-aged and elderly hypertensive study patients with high cardiovascular risk. <i>Blood pressure</i> . 2021;30(2):90-7.	VALUE comparison of medication, not targets: Observational analysis of target in adults with a high risk of CVD
Lee JY, Han SH. Blood pressure control in patients with chronic kidney disease. <i>The Korean journal of internal medicine</i> . 2021;36(4):780-94.	Narrative review
Ku E, Sarnak MJ, Toto R, McCulloch CE, Lin F, Smogorzewski M, et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2019;8(16):e012749.	Target to MAP
Plante TB, Juraschek SP, Miller ER, 3rd, Appel LJ, Cushman M, Littenberg B. Comparison of Frequency of Atherosclerotic Cardiovascular and Safety Events With Systolic Blood Pressure <120mm Hg Versus 135-139mm Hg in a Systolic Blood Pressure Intervention Trial Primary Prevention Subgroup. <i>The American journal of cardiology</i> . 2018;122(7):1185-90.	Analysis in patients without CVD - > observational data SPRINT already included
Ó Hartaigh B, Szymonifka J, Okin PM. Achieving target SBP for lowering the risk of major adverse cardiovascular events in persons with diabetes mellitus. <i>Journal of Hypertension</i> . 2018;36(1):101-9	Achieved SBP in diabetes patients
Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2017;377(8):733-44.	Data from MIND already included.
Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention after Stroke-Blood Pressure) randomised controlled trial. <i>BMJ (Online)</i> . 2016;352.	PAST-BP, patients with a stroke, follow-up too short
Shi S, Gouskova N, Najafzadeh M, Wei L-J, Kim DH. Intensive versus standard blood pressure control in type 2 diabetes: a restricted mean survival time analysis of a randomised controlled trial. <i>BMJ open</i> . 2021;11(9):e050335.	ACCORD-trial participants with CVD included (~33%)
Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2020;68(3):496-504.	Subgroup analysis of > 80 years. (all participants between 75 and 80 were excluded making up to 55% of participants older than 75 years)
Gitsels LA, Kulinskaya E, Bakbergenuly I, Steel N. Optimal SBP targets in routine clinical care. <i>Journal of hypertension</i> . 2019;37(4):837-43.	Analysis and comparison of SPRINT and THIN (data from the UK), with THIN being observational data
Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients. <i>Hypertension (Dallas, Tex : 1979)</i> . 2019;73(6):1275-82.	4 trial analysis of participants with CKD of which two trials are separately included and two excluded

Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, Van Den Born BJH, Peters RJ, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: A pooled analysis from two randomized trials. <i>Diabetes Care</i> . 2018;41(6):1142-8.	T2DM and BP targets -> ACCORD included participants with CVD and diabetes
Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> . 2018;6(7):555-63.	CKD and SBP targets -> ACCORD included participants with CVD and diabetes
Buckley LF, Dixon DL, Wohlford Gf, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. <i>Diabetes care</i> . 2017;40(12):1733-8.	Participants with DM2 and SBP -> ACCORD included participants with CVD and diabetes
Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, et al. Intensive versus Guideline Blood Pressure and Lipid Lowering in Patients with Previous Stroke: Main results from the pilot prevention of Decline in Cognition after Stroke trial' (PODCAST) randomised controlled trial. <i>PLoS ONE</i> . 2017;12(1).	Inclusion criteria for BP was 125-175 mmHg
Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. <i>Hypertension (Dallas, Tex : 1979)</i> . 2016;67(1):63-9.	Participants with stroke and association with achieved SBP

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster CVRM	
Uitgangsvraag: UV 3.2 en 3.3. Welke streefwaarden dienen te worden gehanteerd bij behandeling van verhoogde bloeddruk?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 29-3-2022
Periode: 2016-	Talen: nvt

Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.
<p>Toelichting:</p> <p>In overleg met de adviseur wordt besloten om UV 3.2 (kwetsbare ouderen) en UV 3.3 te combineren omdat er voor ca. 80% overlap is. Onderstaande Cochrane reviews worden als uitgangspunt gebruikt en worden aangevuld met de meest recente RCTs vanaf 2016. Er wordt gezocht met de volgende elementen:</p> <p>Hypertensie EN streefwaarden EN cardiovasculair risico EN antihypertensieve therapie.</p> <p>Alle sleutelartikelen worden gevonden in de basisset. Uiteindelijk wordt 1 artikel uit 2011 gemist vanwege de tijdslimiet.</p> <p>Cochrane reviews</p> <p>Blood pressure targets in adults with hypertension Arguedas J.A.; Leiva V.; Wright J.M. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (2020)</i> 2020:12 Article Number: CD004349. Date of Publication: 17 Dec 2020</p> <p>Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease Saiz L.C.; Gorricho J.; Garjón J.; Celaya M.C.; Erviti J.; Leache L. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (2020)</i> 2020:9 Article Number: CD010315. Date of Publication: 9 Sep 2020</p>

Blood pressure targets for hypertension in older adults
 Garrison S.R.; Kolber M.R.; Korownyk C.S.; Mccracken R.K.; Heran B.S.; Allan G.M.
 Cochrane Database of Systematic Reviews (2017) 2017:8 Article Number: CD011575. Date
 of Publication: 8 Aug 2017

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:
 In de databases Embase en Ovid/Medline is op 29-3-2022 met relevante zoektermen
 gezocht naar RCTs over de streefwaarden bij behandeling verhoogde bloeddruk. De
 literatuurzoekactie leverde 998 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs			
RCTs	640	601	998
Observationele studies			
Overig			
Totaal			998

Embase

No.	Query	Results
# 2 2	#13 NOT #12 RCT	640
# 2 1	#6 AND #20 sleutelartikelen gevonden	3
# 2 0	#16 OR #17 OR #18 OR #19	4
# 1 9	effects AND of AND blood AND pressure AND lowering AND on AND outcome AND incidence AND in AND hypertension AND thomopoulos AND 2016 NOT treatment:ti	1
# 1 8	blood AND pressure AND lowering AND for AND prevention AND of AND cardiovascular AND disease AND death AND ettehad NOT european AND heart AND journal	1
# 1 7	a AND randomized AND trial AND of AND intensive AND versus AND standard AND 'blood pressure' AND control. AND 2015 AND wright NOT final:ti	1
# 1 6	the AND effects AND reduction AND of AND different AND 'pressure lowering' AND regimens AND on AND major AND cardiovascular AND events AND according AND to AND baseline AND blood AND pressure AND huxley AND 2011	1

No	Query	Res ults
# 1 5	blood AND pressure AND targets AND for AND the AND treatment AND of AND pe ople AND with AND hypertension AND cardiovascular AND disease AND saiz AND 2020	1
# 1 4	#6 AND #11	2116
# 1 3	#6 AND #8	821
# 1 2	#6 AND #7	169
# 1 1	#9 OR #10	1470 0940
# 1 0	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham- control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non- random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR g ender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw	1298 2450

No	Query	Res ults
	OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
# 9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6974 259
# 8	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1891 965
# 7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	8104 92
# 6	#5 AND [1-1-2016]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2838
# 5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1167 4
# 4	'cardiovascular disease'/exp/mj AND ('prevention'/exp OR 'risk reduction'/exp OR prevent*:ti,ab,kw OR risk*:ti,kw) OR 'cardiovascular risk'/exp OR (((cardiovascular OR 'heart disease*') NEAR/3 risk*):ti,ab,kw)	7411 26
# 3	'antihypertensive agent'/exp OR 'antihypertensive therapy'/exp OR antihypertensi*:ti,kw OR 'anti hypertensi*':ti,kw	8376 36

No	Query	Res ults
# 2	'blood pressure regulation'/exp OR 'reference value'/exp OR (('blood pressure' NEAR/3 (control OR baseline* OR standard* OR level* OR regulati* OR target* OR referen ce OR threshold)):ti,ab,kw) OR 120:ti,ab,kw OR 130:ti,ab,kw OR 135:ti,ab,kw OR 140:ti,ab,kw OR 150:ti,ab,kw OR (((goal? OR intensive* OR strict* OR target* OR tight*) NEAR/4 (antihypertensive? OR hypertensive? OR bp OR dbp OR diastolic OR pressure? OR sbp OR systolic OR treat*)):ti,ab,kw)	1435 670
# 1	'hypertension'/exp OR 'blood pressure'/exp OR hypertens*:ti,ab,kw OR 'blood pressure':ti,ab,kw	1577 203

Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	9 not 10 RCT	601
10	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	555509
9	7 and 8 RCT	773
8	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*"):ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1362761
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	2625

6	limit 5 to yr="2016 -Current"	2719
5	1 and 2 and 3 and 4	9575
4	(exp Cardiovascular Diseases/ and (Primary Prevention/ or Secondary Prevention/ or Risk Reduction Behavior/ or prevent*.ti,ab,kf. or risk*.ti,ab,kf.)) or exp Heart Disease Risk Factors/ or ((cardiovascular or heart disease*) adj3 risk*).ti,ab,kf.	637071
3	exp Antihypertensive Agents/ or (antihypertensive or anti hypertensive).ti,ab,kf.	288685
2	Reference Values/ or (blood pressure adj3 (control or baseline* or standard* or level* or regulati* or target* or reference or threshold)).ti,ab,kf. or "120".ti,ab,kf. or "130".ti,ab,kf. or "135".ti,ab,kf. or "140".ti,ab,kf. or "150".ti,ab,kf. or ((goal? or intensive* or strict* or target* or tight*) adj4 (antihypertensive? or hypertensive? or bp or dbp or diastolic or pressure? or sbp or systolic or treat*)).ti,ab,kf.	1187049
1	exp Hypertension/ or exp Blood Pressure/ or hypertens*.ti,ab,kf. or blood pressure.ti,ab,kf.	848734

Module 3.4 Op welke manier moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?

Zoeken en selecteren

Om deze uitgangsvraag met deelvragen te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice uit 2021 (Visseren, 2021) en de richtlijn Hypertensie in de 2^e en 3^e lijn. Voor alle ondergenoemde adviezen geldt dat er ruimte is om patiëntvoorkeuren mee te nemen in de behandelkeuze (samen beslissen).

Overwegingen

Leefstijl

Voor algemene adviezen met betrekking tot leefstijl wordt naar module 2.1 en naar de [NHG-Zorgmodules Leefstijl](#) verwezen. Het verminderen van de hoeveelheid diëtair zout is een effectieve manier om de bloeddruk te verlagen en is groter naarmate de bloeddruk hoger is (Huang, 2020). Daarnaast versterkt een diëtaire zoutbeperking het effect van verschillende bloeddrukverlagende geneesmiddelen (Slagman, 2011; Luft, 1988). Eerder onderzoek heeft laten zien dat zoutbeperking ook beschermend is voor het krijgen van hart- en vaatziekten (Cook, 2016; Neal, 2021). In Nederland is 80% van het diëtaire zout in de voeding verwerkt (Temme, 2017), wat een effectieve diëtaire zoutreductie lastig maakt. Het niet meer toevoegen van extra zout en het vermijden van voedingsmiddelen die veel zout bevatten, maakt een matige zoutreductie van 50 mmol (of 3 gram natriumchloride = 3 gram keukenzout) per dag haalbaar en brengt, gemiddeld genomen, een zoutbeperking van 6 gram per dag (= 2 gram keukenzout) binnen handbereik. Daarbij kan het gebruik van kaliumzout ondersteunend zijn (Neal, 2021). Daarnaast dragen gewichtsreductie en meer bewegen bij aan het verder verlagen van de bloeddruk.

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Het grote aantal gerandomiseerde onderzoeken naar bloeddrukverlagende behandelingen, zowel die waarin actieve behandeling werd vergeleken met placebo als de onderzoeken die verschillende bloeddrukverlagende geneesmiddelen vergeleken bevestigen dat (i) het voornaamste voordeel van bloeddrukverlagende behandeling is gelegen in het verlagen van de bloeddruk op zich, en dat dit grotendeels los staat van de gebruikte geneesmiddelen; (ii) thiazide en thiazideachtige diuretica (chloortalidon en indapamide), calciumantagonisten, ACE-remmers en ARB's de bloeddruk adequaat kunnen verlagen en het risico op hart- en vaatziekten verminderen (Law, 2009; Zanchetti, 2012; Ettehad, 2016).

Thiazide(achtige) diuretica, calciumantagonisten en ACE-remmers/ARB's worden allen aanbevolen voor het behandelen van hypertensie als monotherapie of in combinatie (met uitzondering van de combinatie ACE-remmer en ARB). Geneesmiddelen die als combinatiepreparaat gegeven kunnen worden en een lange werkingsduur hebben de voorkeur. Vereenvoudiging van de behandeling verbetert de therapietrouw en effectieve 24-uursbloeddrukcontrole is prognostisch belangrijk.

Specifieke indicaties

Bij de behandeling van ongecompliceerde hypertensie zijn bètablokkers minder effectief gebleken (Ettehad, 2016). Voor specifieke indicaties worden bètablokkers echter nog steeds aanbevolen. Ook voor andere bloeddrukverlagende klassen bestaat, afhankelijk van het indicatiegebied, een voorkeur die bepaald wordt door etnische afkomst, of een bijkomende aandoening (Tabel 1) (Visseren, 2021; Williams, 2018). Voor de behandeling van hypertensie bij patiënten met chronische nierschade (CNS) wordt verwezen naar de betreffende richtlijn

([NHG-standaard](#) en [medisch-specialistische richtlijn](#)). In het algemeen is er geen bewijs beschikbaar dat leeftijd of geslacht een andere keuze rechtvaardigen (behalve dat voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-R's en ARB's door vrouwen in de vruchtbare leeftijd vanwege mogelijk teratogene effecten) (Turnbull, 2008).

Tabel 1 Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties

Situatie	Geneesmiddel
Eerder myocardinfarct	Bètablokkers, ACE-R/ARB
Angina pectoris	Bètablokkers, calciumantagonist
Hartfalen	ACE-R/ARB, bètablokkers, lis- of thiazidediuretica, kaliumsparend diureticum*/mineralocorticoid antagonist
Atriumfibrilleren	bètablokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkers, ACE-R/ARB, kaliumsparend diureticum/*mineralocorticoid antagonist
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-R
Diabetes Mellitus	ACE-R/ARB
Zwangerschap	Methyldopa, labetalol, calciumkanaalblokker
(sub-Sahara) Afrikaanse herkomst	Lis- of thiazide diuretica en calciumantagonisten

ACE-R = angiotensineconverteerend enzymremmer; ARB = angiotensinereceptorblokker; Diuretica = thiazide or thiazideachtig; MI = myocardinfarct. * amiloride, spironolacton, eplerenon

Adviezen bij RAS-remmers en/of diuretica

Voorlichting

De zorgverlener:

- adviseert als pijnstiller bij voorkeur geen NSAID's maar paracetamol (ook als zelfzorg);
- bespreekt met de patiënt met chronische nierschade of hartfalen het belang van dosisaanpassing bij dreigende dehydratie; Bepaalt nierfunctie (eGFR), natrium en kalium voor aanvang van RAS-remmer en/of diuretica.
- Bepaalt nierfunctie (eGFR), natrium en kalium (opnieuw) 2 weken na aanvang van de medicatie bij:
 - een afwijkende laboratoriumuitslag (eGFR <60 ml/min/1,73 m², kalium <3,8 mmol/l of kalium > 4,5 mmol/l);
 - een combinatie van een RAS-remmer en een diureticum
- instrueert de patiënt met chronische nierschade, hartfalen of diabetes mellitus die RAS-remmers, diuretica en/of NSAID's (ondanks contra-indicatie) gebruiken, contact op te nemen met de huisartsenpraktijk in geval van hoge koorts, fors braken of forse diarree.

Overweeg om het beleid bij dreigende dehydratie met de patiënt te bespreken zodat de patiënt zelfstandig tijdelijk medicatie kan verminderen of stoppen in geval van dreigende dehydratie.

Beleid in geval van (dreigende)

dehydratie/nierfunctiedaling/hyperkaliëmie/hypokaliëmie/hyponatriëmie:

(Dreigende) dehydratie:

- Overweeg bij de kwetsbare patiënt of de patiënt met multimorbiditeit (zoals hartfalen, chronische nierschade) in geval van (dreigende) dehydratie tijdelijk de RAS-remmer en/of mineralocorticoid antagonist te halveren en het diureticum te halveren of te staken.

Nierfunctiedaling (RAS-remmer):

- eGFR >30 tot 59 milliliter/ minuut /1,73 m²: enige daling van de eGFR na de start met RAS-remmers is normaal. Een daling van de eGFR met 20% van de uitgangswaarde, met 30 ml/min als ondergrens is acceptabel.
- eGFR 15 tot 29 milliliter/ minuut /1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR na 2 weken.
- eGFR <15 milliliter/ minuut /1,73 m²: stop de RAS-remmer en/of het diureticum en controleer de eGFR na 2 weken.
- Overweeg een internist-nefroloog te consulteren of te verwijzen bij aanhoudende lage waarden van de eGFR (<30 milliliter/ minuut /1,73 m²) (zie ook: [module 1e en 2e lijn en verwijfsindicaties bij CNS](#)).

Nierfunctiedaling (kaliumsparend diureticum):

- eGFR 15 tot 44 milliliter/ minuut /1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR na 2 weken.
- eGFR <15 milliliter/ minuut 1,73 m²: stop het kaliumsparend diureticum en controleer de eGFR na 2 weken.
- Overweeg een internist-nefroloog te consulteren of te verwijzen bij aanhoudende lage waarden van de eGFR (<30 milliliter/ minuut /1,73 m²) (zie ook: [module 1e en 2e lijn en verwijfsindicaties bij CNS](#)).

Hyperkaliëmie:

- Ga na of (andere) kaliumsparende diuretica of mineralocorticoïd antagonist (amiloride, spironolacton) worden voorgeschreven en stop die. Een serumkaliumstijging tot 5,5 mmol/l is acceptabel.
- Kalium >5,5 mmol/l: halveer de dosis en controleer het serumkalium na 2 weken.
- Kalium >6,0 mmol/l: stop de RAS-remmer/ mineralocorticoïd antagonist/kaliumsparend diureticum en controleer het serumkalium na 2 weken. Overleg met internist over de mogelijke oorzaak.

Hypokaliëmie:

- Verhoog de dosering van een eventuele RAS-remmer, en/of voeg een mineralocorticoïd antagonist of amiloride toe en eventueel kalium- en magnesiumsupplementen (hypokaliëmie gaat hand in hand met hypomagnesiëmie maar treedt eerder op).

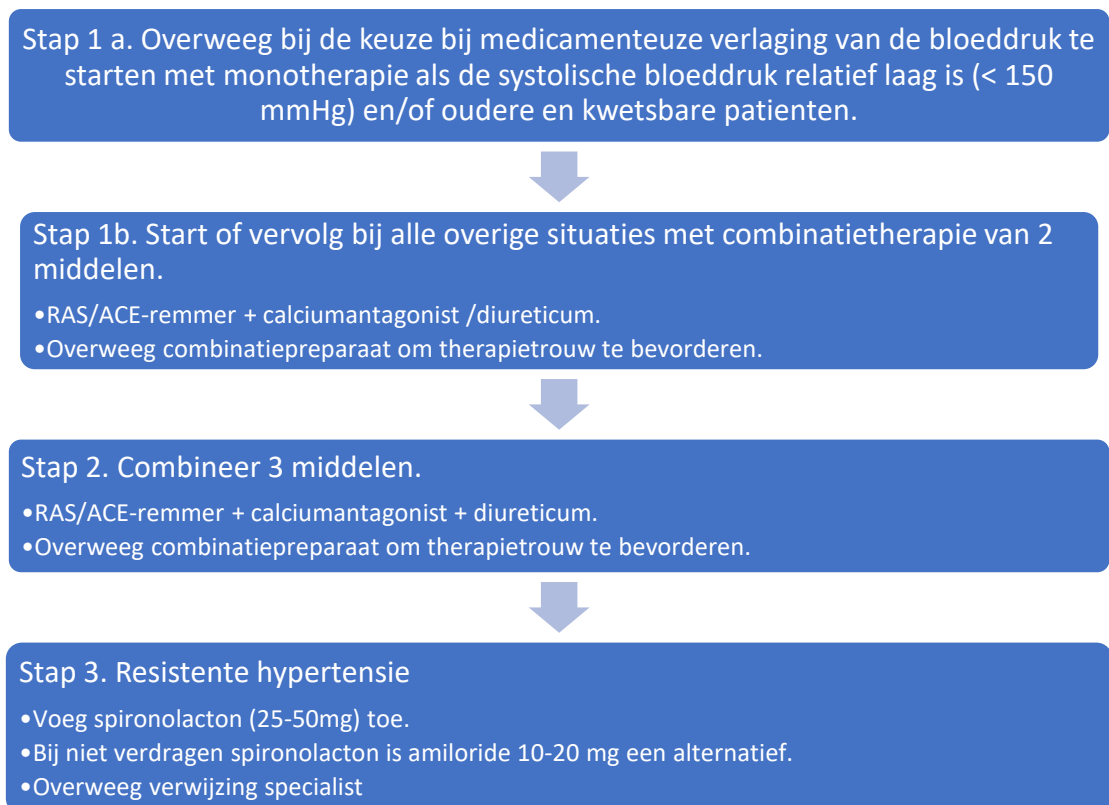
Normo- of hypovolemische hyponatriëmie:

- Stop thiazide-(achtige) diuretica en overleg met internist of cardioloog voor beleid ten aanzien van overige diuretica, zoutinname en eventuele vochtbeperking.

Combinatiebehandeling

De meeste patiënten met hypertensie hebben meer dan één middel nodig om de bloeddruk te verlagen. Vroeg combineren in lage doses is gemiddeld effectiever dan het geven van monotherapie en geeft minder bijwerkingen. Uitzondering vormen patiënten met een uitgangsbloeddruk < 150 mmHg, of oudere en kwetsbare patiënten. De extra bloeddrukverlaging door het combineren van geneesmiddelen uit verschillende klassen is ongeveer vijf keer hoger dan verdubbeling van de dosis van een geneesmiddel (Wald, 2009) en vermindert de kans op dosis-afhankelijke bijwerkingen van afzonderlijke middelen. De combinatie van twee geneesmiddelen zorgt er eveneens voor dat bij patiënten met een (sterk) verhoogd risico de bloeddruk sneller onder controle kan komen. Uit gerandomiseerde onderzoeken is gebleken dat niet alle combinaties even effectief zijn. De

combinatie van een bètablokker en een diureticum is in vergelijking met een calciumkanaalblokker en ACE-remmer zowel geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten als diabetes mellitus (Dahlöf, 2005). Daarnaast leidt de combinatie van een ACE-remmer en ARB niet tot veel extra bloeddrukverlaging of vermindering van het risico op hart- en vaatziekten in vergelijking met alleen een ACE-remmer of ARB alleen (Yusuf, 2008). De combinatie van een calciumkanaalblokker met een ACE-remmer lijkt daarentegen gemiddeld effectiever in het voorkomen van hart- en vaatziekten dan een combinatie met een thiazidediureticum (Jamerson, 2008). Voor patiënten van sub-Sahara Afrikaanse afkomst is behandeling met een calciumkanaalblokker en ACE-remmer of thiazidediureticum effectiever dan de combinatie van een ACE-remmer en thiazidediureticum (Ojji, 2019). Bij 15 tot 20% van hypertensieve patiënten is een combinatie van drie geneesmiddelen nodig om de bloeddruk onder controle te krijgen. Hoewel studies naar cardiovasculaire eindpunten ontbreken, is de combinatie van een ACE-remmer of ARB met een thiazidediureticum en calciumkanaalblokker het best onderzocht. Deze combinatie wordt doorgaans ook als uitgang genomen voor onderzoek naar nieuwe bloeddrukverlagende geneesmiddelen en interventies.



Figuur 1 Behandelstrategie voor verlagen van de bloeddruk nadat in overleg met de patiënt is besloten antihypertensiva voor te schrijven. Het algoritme is geschikt voor de meeste patiënten met orgaanschade door hypertensie, diabetes mellitus, cerebrovasculaire ziekte of perifeer arteriële ziekte.

ACE, angiotensin-converting enzyme; RAS, Renine-Angiotensine-Systeem.

Resistente hypertensie

De definitie van behandelingsresistente hypertensie is het niet behalen van de systolische streefwaarde <140 mmHg met een behandelstrategie die bestaat uit toepasselijke leefstijlmaatregelen plus een diureticum en twee andere bloeddrukverlagende

geneesmiddelen uit verschillende klassen bij een adequate dosis (meestal een calciumkanaalblokker en ACE-remmer of ARB). Afhankelijk van de bestudeerde populatie en de intensiteit van medische screening, ligt de gerapporteerde prevalentie van resistente hypertensie tussen 5 en 30%. Van de behandelde hypertensieve patiënten heeft ongeveer 10% resistente hypertensie (Achelrod, 2015). Resistente hypertensie is geassocieerd met een hoog risico op hart- en vaatziekten en chronische nierschade (Daugherty, 2012). Non-adherentie is een belangrijke oorzaak van resistente hypertensie (Durand, 2017). Daarnaast komt een wittejaseffect vaak voor bij patiënten met resistente hypertensie (de la Sierra, 2011). Voordat een patiënt echt behandelingsresistent is moet derhalve worden overwogen of er sprake kan zijn van gebrekkige therapietrouw of wittejaseffect. Verder dient een hoge zout- of alcoholconsumptie of andere voedingsstoffen (zoals drop), evenals het gebruik van geneesmiddelen met een mogelijk bloeddrukverhogend effect, recreatieve drugs of secundaire hypertensie te worden overwogen. Voeg spironolacton 25 tot 50 milligram toe wanneer de bloeddrukstreefwaarde niet wordt gehaald na de initiële behandeling met een ACE-remmer of ARB, calciumantagonist en thiazidediureticum. Bij niet verdragen van spironolacton kan amiloride 10 tot 20 milligram als alternatief worden overwogen.

Wanneer de behandeling met geneesmiddelen niet effectief is (dat wil zeggen resistente hypertensie) of een secundaire oorzaak waarschijnlijk wordt geacht, moet verwijzing naar een specialist worden overwogen. Zie hiervoor de richtlijn [Hypertensie in de tweede of derde lijn](#).

Duur van behandeling en follow-up

Bloeddrukverlagende behandeling moet voor onbepaalde tijd gehandhaafd worden. Bij stopzetting van de behandeling bij hypertensieve patiënten keert de bloeddruk meestal terug naar het niveau van voor de behandeling. Voor sommige patiënten, bij wie de behandeling gepaard gaat met een effectieve bloeddrukverlaging gedurende langere tijd, is het mogelijk het aantal en/of dosering van de geneesmiddelen te verlagen. Hier is vooral sprake van wanneer de bloeddrukverlaging gepaard gaat met een gezondere leefstijl en gewichtsverlies. De medicatie moet geleidelijk worden gereduceerd en de patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd omdat de kans bestaat dat de hypertensie terugkeert.

Follow-up van patiënten wordt uitgevoerd door een team van zorgverleners. Bij een stabiele instelling (streefwaarden zijn bereikt en geen of acceptabele bijwerkingen) zijn laag - frequente controles voldoende. Bij niet goed ingestelde patiënten is een hogere frequentie nodig. Het zelf meten van de bloeddruk is effectief in het verbeteren van de bloeddrukcontrole en leidt tot minder medicatiegebruik en spreekuurbezoeken (Verberk, 2007). De meerwaarde van thuismetingen geldt vooral voor diegenen met een belangrijk wittejaseffect en voor patiënten met zogeheten gemaskeerde hypertensie. Thuismeten betreft patiënten meer bij hun behandeling en kan met behulp van telemonitoring ook op afstand plaatsvinden. De optimale frequentie voor het thuismonitoren van de bloeddruk is niet bekend. Zowel protocollen waarbij een maal per week op gestandaardiseerde momenten de bloeddruk wordt gemeten als protocollen waarbij voorafgaand aan het spreekuurbezoek een serie gestandaardiseerde metingen wordt verricht, zijn in omloop. Voor die patiënten waarbij thuismetingen moeilijk zijn, kan een 30 minuten meting in de praktijk een alternatief zijn bij de bloeddrukcontrole als er twijfel is over wittejashypertensie (Van der Wel, 2011).

Aanbevelingen

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

Adviezen betreft zoutinnamebeperking:

- Adviseer een zoutbeperking (natriumchloride) in het dieet van minder dan 6 gram per dag bij patiënten met hypertensie. Hierbij kan het nuttig zijn om een folder te geven aan de patiënt met informatie met instructies voor een zoutbeperkt dieet. Zie bijvoorbeeld advies op de website van het [voedingscentrum](#).
- Ga met de patiënt na of de inzet van een diëtist of verpleegkundig specialist nodig is om zoutbeperking (natriumchloride) langdurig na te streven (conform advies uit NHG-Zorgmodules Leefstijl).

Bloeddrukverlagende medicatie kan worden overwogen bij personen met een laag – matig risico op hart- en vaatziekten, met een verhoogde bloeddruk, indien leefstijlmaatregelen de bloeddruk onvoldoende doen dalen.

De meeste soorten bloeddrukverlagende middelen zijn als monotherapie ongeveer gelijkwaardig en hebben een even groot bloeddrukverlagend effect (zie voor specifieke situaties tabel 1).

Overweeg bij de keuze bij medicamenteuze verlaging van de bloeddruk te starten met monotherapie als de systolische bloeddruk relatief laag is (< 150 mmHg) en/of oudere en kwetsbare patiënten. Start of vervolg bij alle overige situaties met combinatietherapie van 2 middelen (zie ook figuur 1).

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

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

Literatuur

- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015 Mar;28(3):355-61. Doi: 10.1093/ajh/hpu151. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25156625.
- Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med*. 2002;162:577-81.
- Bos MJ, Buis S. Thirty-Minute Office Blood Pressure Monitoring in Primary Care. *Ann Fam Med*. 2017;15(2):120-123. Doi: 10.1370/afm.2041. PubMed PMID: 28289110; PubMed Central PMCID: PMC5348228.
- Collard D, Brouwer TF, Olde Engberink RHG, Zwinderman AH, Vogt L, van den Born BH. Initial Estimated Glomerular Filtration Rate Decline and Long-Term Renal Function During Intensive Antihypertensive Therapy: A Post Hoc Analysis of the SPRINT and ACCORD-BP Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2020 May;75(5):1205-1212. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14659. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32223381; PMCID: PMC7176351.
- Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 11;68(15):1609-1617.
- Culleton BF, McKay DW, Campbell NR. Performance of the automated BpTRU measurement device in the assessment of white-coat hypertension and white-coat effect. *Blood Press Monit*. 2006;11(1):37-42. PubMed PMID: 16410740.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding 209thiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre 209andomized controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489):895-906. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1. PMID: 16154016.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.

- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011 May;57(5):898-902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444835.
- Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, Molloy GJ. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2346-2357. doi: 10.1097/HJH.0000000000001502. PMID: 28777133.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-967. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24. Review. PubMed PMID: 26724178.
- Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, Li Q, Lackland DT, Leung AA, Anderson CAM, MacGregor GA, He FJ. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of 210 randomized trials. *BMJ*. 2020 Feb 24;368:m315.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1971;27:335-46.
- Koek HL, Grobbee DE, Bots ML. Trends in cardiovasculaire ziekte en sterfte in Nederland, 1980 tot 2000. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148:27-32.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338: b1665.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990 tot 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-2260.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 1999;34:381-5.
- Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs. Satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertension*. 1988 Feb;11(2 Pt 2):1229-32.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-853.
- Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55:195-200.
- Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, Zhang J, Tian M, Huang L, Li Z, Yu Y, Zhao Y, Zhou B, Sun J, Liu Y, Yin X, Hao Z, Yu J, Li KC, Zhang X, Duan P, Wang F, Ma B, Shi W, Di Tanna GL, Stepien S, Shan S, Pearson SA, Li N, Yan LL, Labarthe D, Elliott P. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1067-1077.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:56-64.
- O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001; 322:531-536.
- Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, Kramer N, Barasa F, Damasceno A, Dzudie A, Jones E, Mondo C, Ogah O, Ogola E, Sani MU, Shedul GL, Shedul G, Rayner B, Okpechi IG, Sliwa K, Poulter N; CREOLE Study Investigators. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2429-2439.
- O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013;31:649-654.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26: 1505-1526.
- Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, et al. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1228-1234.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-1254.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883–891.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen WM, Lambers Heerspink HJ, Navis G, Laverman GD; Holland Nephrology Study Group. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: 211 randomized controlled trial. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4366.
- SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121–1123.
- Van der Wel MC, Buunk IE, van Weel C, Thien TA, Bakx JC. A novel approach to office blood pressure measurement: 30-minute office blood pressure vs daytime ambulatory blood pressure. *Ann Fam Med*. 2011 Mar-Apr;9(2):128-35. Doi: 10.1370/afm.1211. PMID: 21403139; PMCID: PMC3056860.
- Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PH, Nelemans PJ, Renneberg RJ, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DE, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW; Home Versus Office Measurement, Reduction of Unnecessary Treatment Study Investigators. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2007 Dec;50(6):1019-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094193. Epub 2007 Oct 15. PMID: 17938383.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
- Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007;116:700–705.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
- van der Wel MC, Buunk IE, van Weel C, et al. A novel approach to office blood pressure measurement: 30-minute office blood pressure versus daytime ambulatory blood pressure. *Ann Fam Med*. 2011;9(2):128-35. doi: 10.1370/afm.1211. PubMed PMID: 21403139; PubMed Central PMCID: PMC3056860.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. Epub 2015 Sep 20.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;pii:S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29146535.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358: 1547–1559.
- Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management—is nice always good? *J Hypertens*. 2012;30:660–668.

Module 4 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten

Bij het herzien van deze module uit de multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) is van de Europese richtlijn 'Cardiovascular disease prevention in clinical practice' uit 2021 (Visseren, 2021) uitgegaan. Een aantal onderdelen uit deze modules zijn geüpdatet, niet de gehele moduletekst. Ter verduidelijking zijn de onderdelen (en aanbevelingen) in het grijs weergegeven die NIET zijn geüpdatet.

Uitgangsvraag

Welke risicofactoren, behalve de in de SCORE2-tabel opgenomen factoren, zijn van belang bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten en welke aandoeningen hebben een duidelijke invloed op het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding

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

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016). Bij de herziening van deze module is gekeken naar de nieuwe versie van de Europese richtlijn, uit 2021 (Visseren, 2021).

Overwegingen

Familiaire voorgeschiedenis/(epi)genetica

Familiaire voorgeschiedenis

Een positieve voorgeschiedenis in de familie van overlijden door vroegtijdige hart- en vaatziekten wordt geassocieerd met een verhoogd risico op vroege hart- en vaatziekten en hart- en vaatziekten gedurende het leven (Bachmann, 2012). In de weinige onderzoeken die rapporteerden over de effecten van familiale voorgeschiedenis en genetische scores op het cardiovasculaire risico, bleek familiale voorgeschiedenis significant geassocieerd met het voorkomen van hart- en vaatziekten na correctie voor de genetische scores (Tikkanen, 2013; Ripatti, 2010). Of familiale voorgeschiedenis de incidentie van hart- en vaatziekten beter kan voorspellen dan klassieke risicofactoren van hart- en vaatziekten, is niet duidelijk (Sivapalaratnam, 2010; Veronesi, 2014; Yeboah, 2012). Een mogelijke verklaring is gelegen in de verschillende definities die worden gebruikt voor familiale voorgeschiedenis (Hughes, 2012) en dat klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten de invloed van familiale voorgeschiedenis grotendeels verklaren. Een belaste familieanamnese is daarom vooral aanleiding om alert te zijn op de aanwezigheid voor traditionele risicofactoren.

(Epi)genetica

Genetische markers

Bij sommige aandoeningen kan genetische screening en voorlichting effectief zijn, zoals bij familiale hypercholesterolemie (FH) (zie module Screening FH uit de richtlijn (erfelijke)

dyslipidemie in de tweede en derde lijn). Deze paragraaf richt zich op genetische screening op een hoog risico op hart- en vaatziekten in de algemene bevolking.

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

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

Epigenetica

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

Psychosociale risicofactoren

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

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

Acute mentale stressoren kunnen triggers zijn voor een acuut coronair syndroom. Tot deze stressoren behoren blootstelling aan natuurrampen, maar ook stressoren in de privésfeer (zoals tegenslagen of andere ernstige levensgebeurtenissen) die leiden tot acute, hevige

negatieve emoties (bijvoorbeeld uitbarstingen van woede of verdriet) (Nawrot, 2011). Na het overlijden van een belangrijk persoon is de kans op een acuut myocardinfarct gedurende de eerste 24 uur ruim 20 keer zo hoog en neemt in de dagen daarna geleidelijk af (Mostofsky, 2014).

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

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

Uit meta-analyses rapporteerde een 1,5 keer zo hoog risico op hart- en vaatziekten, een 1,2 keer zo hoog risico op ischemische hartziekten en een 1,7 keer zo hoog risico op beroerte bij patiënten met schizofrenie (Fan, 2013) en een 1,3 keer zo hoog risico op ischemische hartziekten, zelfs na correctie voor depressie, bij patiënten met posttraumatisch stresssyndroom (Edmondson, 2013).

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

Tot de mechanismen die psychosociale factoren in verband brengen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten behoren een ongezonde leefstijl (vaker roken, ongezond eten en minder lichaamsbeweging (LB)) en slechte naleving van aanbevelingen voor gedragsveranderingen of hart- en vaatziekte medicatie (Albert, 2006; Stringhini, 2010). Daarnaast worden depressie en/of chronische stress geassocieerd met veranderingen in de

autonome functie, in de hypothalamus-hypofyse-as en andere endocriene markers die de hemostatische en ontstekingsprocessen, de endotheelfunctie en de myocardfunctie beïnvloeden (Chandola, 2008). Een verhoogd risico bij patiënten met depressie wordt mogelijk ook veroorzaakt door bijwerkingen van tricyclische antidepressiva (Lichtman, 2014).

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

Tabel 1.6 Vragen ter beoordeling psychosociale risicofactoren

Lage sociaal-economische status	<ul style="list-style-type: none"> • Wat is uw opleidingsniveau? • Doet u fysieke arbeid?
Werk – en familiestress	<ul style="list-style-type: none"> • Heeft u weinig controle over hoe u uw werk moet doen? • Wordt u onderbetaald? • Heeft u ernstige problemen met uw gezinsleden?
Sociale isolatie	<ul style="list-style-type: none"> • Leeft u alleen? • Heeft u gebrek aan een dicht bijstaand vertrouwd persoon? • Heeft u de laatste tijd een belangrijk familielid of goede vriend verloren?
Depressie	<ul style="list-style-type: none"> • Voelt zich u neerslachtig en hopeloos? • Heeft u verlies van interesse en levensplezier?
Angst	<ul style="list-style-type: none"> • Voelt u plotse angst of paniek? • Kunt u regelmatig niet stoppen met zorgen maken of heeft u er geen controle over?
Vijandigheid	<ul style="list-style-type: none"> • Bent u vaak kwaad over kleine dingen? • Bent u vaak geïrriteerd door het gedrag van andere mensen?
Post-traumatische stress stoornis	<ul style="list-style-type: none"> • Ben u blootgesteld aan een traumatische gebeurtenis? • Heeft u last van nachtmerries of oncontroleerbare gedachten?
Andere psychiatrische aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Heeft u last van andere psychiatrische aandoeningen?

Niet meer dan het minimaal vereiste onderwijs en/of een 'ja' bij een of meer onderdelen zijn een indicatie voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en kunnen worden gebruikt als factor die het risico op hart- en vaatziekten kan beïnvloeden. Het beleid ten aanzien van psychosociale risicofactoren moet worden aangepakt volgens module Psychosociale factoren (4.1.2).

Bij personen met ernstige psychische aandoeningen (EPA) kunnen risicofactoren voor hart- en vaatziekten zich clusteren (Al-Rawi, 2021; Foquet-Boreu, 2016; Salvi, 2020; Osborn, 2015; Aguglia, 2022; Perry, 2020; Cunningham, 2019). Onder EPA verstaan we de groep ernstige c.q. chronische psychiatrische aandoeningen met restverschijnselen zoals schizofrenie, bipolaire stoornissen en ernstige persoonlijkheidsstoornissen vaak met verslavingsproblemen. Mensen met EPA hebben gemeenschappelijk dat zij op meerdere levensgebieden problemen hebben of beperkingen ondervinden en voor langere tijd hulp nodig hebben. Er zijn aanwijzingen dat een aantal EPA een onafhankelijke risicoverhogende factor vormt. Een recente review laat een verdubbeling van mortaliteit zien ten gevolge van hart- en vaatziekten bij mensen met een EPA vergeleken met de rest van de populatie, vooral in jongere groepen (Lambert 2022). Het verband tussen EPA en hart- en vaatziekten

lijkt sterker te worden sinds 1990, hetgeen te maken kan hebben met de toename van het voorschrijven van atypische antipsychotica (Rhee, 2020). Antipsychotica verschillen van elkaar wat betreft de ernst van metabole bijwerkingen (Pillinger, 2020). De Britse NICE-richtlijn benut zowel EPA als gebruik van antipsychotica in de risicocalculator QRISK3 (<https://qrisk.org/three/>) op basis van Britse populatiedata. Hoewel er nog onvoldoende bewijs is om op specifieke psychiatrische aandoeningen het cardiovasculair risico te reclassificeren, is het aan te bevelen om patiënten met een EPA proactief te monitoren en QRISK3 te gebruiken voor de risico-inschatting, om tijdig te kunnen behandelen. Het onderzoek van Jakobs (2022) naar barrières die Nederlandse huisartsen ervaren bij CVRM bij patiënten met EPA, toont dat het risicoschatten en de wijze waarop dit risico verlaagd kan worden bij deze patiënten moeilijker kan zijn, met name wanneer zij antipsychotica gebruiken. Zo kan abrupt stoppen met roken leiden tot een forse verhoging van de clozapinespiegel. Ga bij deze risicogroep op HVZ het gesprek aan en vraag of de patiënt een CVRM-inventarisatie en begeleiding ziet zitten. Doe dit eventueel in overleg met de behandelende SGGZ.

Ethnische minderheden

Zie module 1.3.5.

Biomarkers

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

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

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

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

Meting van preklinische vaatschade

Hoewel de meeste gevallen van hart- en vaatziekten kunnen worden verklaard door de klassieke risicofactoren, is er aanzienlijke variatie in de mate van atherosclerose. Er is dus blijvende belangstelling voor het gebruik van niet-invasieve beeldtechnieken ter verbetering van de risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten. Bij personen bij wie het berekend risico op hart- en vaatziekten op basis van de belangrijkste, klassieke risicofactoren op de grens van de grenswaarden ligt, kunnen sommige beeldtechnieken worden overwogen als factor die het risico beïnvloedt om zo een betere risicovoorspelling en besluitvorming mogelijk te maken.

Coronair-arterieel-calcium

Zie module 1.3.1.

Echo van de halsslagader

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

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

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

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

Ecg

Zie module 1.3.3.

Enkel-armindex

Zie module 1.3.4.

Echocardiografie

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

Aandoeningen met effect op het risico op hart- en vaatziekten

Diabetes mellitus

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

Diabetes type 1 gaat, vooral bij slechte glycemische controle, eveneens gepaard met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekte, vermoedelijk doordat de blootstelling aan hyperglycemie vaak al van jongs af aan aanwezig is (Lind, 2014). In de context van risicoschatting is besloten geen onderscheid te maken tussen beide vormen van diabetes mellitus.

Hoewel er diabetes-specifieke methodes zijn ontwikkeld om het risico te berekenen, zijn deze minder goed gevalideerd dan bijvoorbeeld SCORE. SCORE kan echter niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus omdat deze patiënten niet werden opgenomen in de database waar de SCORE-tabellen op zijn gebaseerd. Om die reden, en omdat deze richtlijn gebruiksvriendelijk tracht te zijn, worden de meeste patiënten met diabetes mellitus 'automatisch' geclassificeerd als hoog risico of zeer hoog risico, zoals aangegeven in tabel 1.1. Om het risico op hart- en vaatziekten te kunnen bespreken met patiënten met diabetes mellitus, zouden zorgprofessionals een diabetes-specifieke risicocalculator kunnen gebruiken zoals de ADVANCE risk engine (Woodward, 2016).

In de verschillende modules van deze richtlijn worden niet alle aspecten die van belang zijn bij het behandelen van patiënten met diabetes mellitus besproken. Onderwerpen die wel worden besproken, zijn het schatten van de risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes (in deze module) en het behandelen van belangrijke cardiovasculaire risicofactoren (zoals bloeddruk en LDL-cholesterol) bij diabetes. De glucoseverlagende therapie bij diabetes wordt niet in deze richtlijn besproken. Daarvoor verwijzen we naar de NHG standaard

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

Chronische nierschade

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

Patiënten die zijn behandeld voor kanker

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

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

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

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

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

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

Chronische inflammatoire ziektes (inclusief auto-immuunziekten)

Inflammatoire ziektes verhogen het risico op hart- en vaatziekten, zowel acuut als in de loop van de tijd. Het beste bewijs is beschikbaar voor reumatoïde artritis (RA), die het risico op hart- en vaatziekten met ongeveer 50% verhoogt boven de vastgestelde risicofactoren (Agca, 2017). Eerdere, kleinere onderzoeken gaven al aanwijzingen dat RA het risico op hart- en vaatziekten meer verhoogt dan andere risicomarkers, maar de analyse van de nationale QRESEARCH-database met 2,3 miljoen personen vormt hiervoor het best beschikbare bewijs (Hippisley-Cox, 2008). Dit bewijs is nu opgenomen in enkele nationale risicoscores (Board JBS, 2014) en Europese richtlijnen (Agca, 2017).

Bij andere chronische inflammatoire ziektes, zoals psoriasis (Ogdie, 2015), artritis psoriatica (Polachek, 2017), systemische lupus erythematoses (SLE) (Drosos, 2022), ankyloserende spondylitis (voorheen bekend als ziekte van Bechterew) en inflammatoire darmziekten (IBD) (Nasir, 2022), kan het risico op hart- en vaatziekten ook verhoogd zijn. De bewijskracht is echter minder sterk, evenals de onafhankelijkheid ten opzichte van de klassieke risicofactoren. Desalniettemin lijkt het verstandig om op zijn minst te overwegen om een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met een chronische inflammatoire ziekte, en bij twijfel over het starten van preventieve interventies rekening te houden met dergelijke aandoeningen. De cumulatieve ziektelast en recente mate van ontsteking zijn belangrijke determinanten van het risicoverhogende effect. Afgezien van een optimale anti-inflammatoire behandeling moet het risico op hart- en vaatziekten bij deze inflammatoire ziekten worden behandeld met vergelijkbare interventies als bij de algemene populatie met een hoog risico.

Voor meer informatie over [reumatoïde artritis](#), [artritis psoriatica](#), [ankyloserende spondylitis](#), [jicht](#) of [IBD](#) wordt naar de desbetreffende modules verwezen.

Obstructief slaapapneu

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

Vrouwspecifieke aandoeningen

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

Obstetrische aandoeningen

Het risico op hart- en vaatziekten later in het leven is verhoogd bij vrouwen die een zwangerschap doormaakten welke gecompliceerd werd door een hypertensieve aandoening, zoals zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie. Dit geldt ook voor vrouwen wiens zwangerschap gecompliceerd werd door zwangerschapsdiabetes, en in mindere mate voor vrouwen met een voorgeschiedenis van spontane vroeggeboorte of foetale groeibeperking. Er bestaat twijfel over de relatie tussen herhaalde miskraam en hart- en vaatziekten later in het leven. Hieronder wordt verder ingegaan op deze verschillende aandoeningen.

a. Zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie

Voor meer informatie over follow-up bij vrouwen na een hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap wordt verwezen naar de richtlijnmodules CVRM na een hypertensieve aandoening in de zwangerschap (link volgt nog).

b. Zwangerschapsdiabetes

Zwangerschapsdiabetes wordt gekenmerkt door glucose-ongevoeligheid tijdens de zwangerschap. Hierbij stijgen de bloedglucosespiegels leidend tot onder andere foetale macrosomie. Uit literatuuronderzoek blijkt dat zwangerschapsdiabetes geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes mellitus binnen 10 jaar na de bevalling (RR 7,43 95%BI 4,79 tot 11,51) (Bellamy, 2009). Echter, in deze analyse is geen rekening gehouden met confounding. De resultaten moeten daarom voorzichtig geïnterpreteerd worden. Een recente Finse follow-upstudie onder 400 vrouwen met zwangerschapsdiabetes liet zien dat in een follow-upperiode van 23 jaar de diagnose type 1 diabetes mellitus binnen 7 jaar na de bevalling vastgesteld werd, en dat een lineaire stijging van type 2 diabetes mellitus werd gezien in deze periode (Auvinen, 2020).

Recentere literatuur heeft daarnaast aangetoond dat voor deze groep – relatief jonge – vrouwen (onderzoek onder 5.390.591 vrouwen) het relatieve risico voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd bijna twee keer hoger is ten opzichte van vrouwen die geen zwangerschapsdiabetes ontwikkelen tijdens de zwangerschap (RR 1,98 95%BI 1,57 tot 2,50). Na correctie voor confounding blijft dit risico verhoogd (HR 1,59 95%BI 1,35 tot 1,85), waarbij dit verhoogde risico los staat van het wel of niet ontwikkelen van type 2 diabetes mellitus. Opmerkelijk genoeg is dit risico het hoogst in de eerste tien jaar na de bevalling (RR 2,31 95%BI 1,57 tot 3,39) (Kramer, 2019).

c. Herhaalde miskraam

Miskramen zijn de meest voorkomende zwangerschapscomplicatie bij een amenorroeduur van <16 weken. Ongeveer een derde van alle zwangerschappen eindigt in een miskraam, waarbij het risico op een miskraam per zwangerschap varieert tussen 12% en 15%. Dit risico stijgt met de leeftijd van de vrouw: ongeveer 9% bij een 22-jarige vrouw en bij 35 jaar en 45 jaar respectievelijk 23% en 60% (Nybo-Andersen, 2000). Een meta-analyse uit 2013 bij 514.000 vrouwen beschreef de odds op ischemische hartziekten na één miskraam op 1,40 (95%BI 1,10 tot 1,79) terwijl de odds bij twee of meer miskramen bijna twee keer zo groot was (OR 1,89 95%BI 1,13 tot 3,50) (Oliver-Williams, 2013). Deze bevindingen werden drie jaar later genuanceerd in een meta-analyse waarbij het verhoogde risico op hart- en vaatziekten op latere leeftijd na meerdere miskramen met minder zekerheid kon worden vastgesteld (RR 1,99 95%BI 0,94 tot 4,19) (Heida, 2016).

d. Spontane vroeggeboorte

Er bestaat een verhoogd risico op hart- en vaatziekten op latere leeftijd bij vrouwen bij wie een spontane vroeggeboorte in een zwangerschap opgetreden is. Spontane vroeggeboorte wordt gedefinieerd als de geboorte van een kind voor de 37^{ste} week van de zwangerschap. In een systematische review liet Heida (2016) zien dat vrouwen met een voorgeschiedenis van spontane vroeggeboorte een twee keer zo groot risico op hart- en vaatziekten op latere leeftijd hebben dan vrouwen zonder spontane vroeggeboorte (RR 2,06 95%BI 1,58 tot 2,68) (Heida, 2016). Tevens is het risico op ischemische hartziekten (RR 1,38 95%BI 1,22 tot 1,57), CVA (RR 1,71 95%BI 1,53 tot 1,91), diabetes (RR 1,77 95%CI 1,46 tot 2,15) en hypertensie (RR 1,29 95%CI 1,24 tot 1,35) mogelijk verhoogd. De resultaten waren geadjusteerd voor socio-economische positie, maar meestal niet voor rookgedrag) (Heida, 2016).

e. Foetale groeibeperking

Foetale groeibeperking wordt vooral veroorzaakt door utero-placentaire dysfunctie, in de regel bij hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap zoals zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie. Men spreekt van foetale groeibeperking als het geschatte foetale gewicht onder de 10^{de} percentiel van de referentiewaarde voor foetaal gewicht valt gegeven de zwangerschapsduur. In een meta-analyse uit 2016 werd in 9 studies met in totaal 1.400.000 vrouwen een verhoogd risico op hart- en vaatziekten op latere leeftijd gevonden bij vrouwen wiens zwangerschap gecompliceerd werd door foetale groei beperking (RR 1,66 95%BI 1,26 tot 2,18) (Heida, 2016). Tevens werd een verhoogd risico gevonden op ischemische hartziekten (RR 1,68 95%BI 1,31 tot 2,14) en CVA (RR 1,62 95%BI 1,51 tot 1,74) (Heida, 2016). Echter, de meeste studies hadden niet gecorrigeerd voor roken, wat een belangrijke confounder is in deze associatie. De resultaten moeten daarom voorzichtig geïnterpreteerd worden.

f. Ontslag uit het ziekenhuis en praktische toepasbaarheid

Wanneer een kraamvrouw met ontslag gaat bij wie één van bovengenoemde obstetrische aandoeningen gediagnostiseerd is, dient een adequate overdracht op papier te bestaan

waarin aanbevelingen en/of adviezen aan huisarts over CVRM opgenomen dienen te worden. Aanvullende leesmateriaal zoals patiëntfolders of het wijzen op internetsites van relevante organisaties) kunnen het gesprek vergemakkelijken. Het is in deze context aan te raden om lokale en/of regionale afspraken te maken met huisartsen omtrent de screening op hart- en vaatziekten op de langere termijn (zie ook de richtlijn Hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap). Een goede overdracht vanuit de tweede lijn én het goed informeren van de patiënt over mogelijke risico's op hart- en vaatziekten op (langere) termijn, moeten bijdragen aan de praktische uitvoerbaarheid van de screening bij de huisarts.

A. Niet-obstetrische aandoeningen

Wereldwijd zijn hart- en vaatziekten de meest voorkomende doodsoorzaak in vrouwen. Het risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd hangt samen met het tijdens de menopauze wegvallen van de beschermende invloed van vrouwelijke geslachtshormonen – met name oestrogeen – op het hart- en vaatstelsel. Wijzigingen van de hormonale status gaat gepaard met cardiometabole veranderingen later in het leven zoals hogere bloeddruk, toename visceraal vet, hoger LDL, meer inflammatie en afname bèta-celfunctie en daarmee meer insuline resistentie en diabetes (Heida, 2016; Tan, 2010).

a. Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS)

Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS) is een hormonale afwijking welke gekenmerkt wordt door endocriene disfunctie en anovulatie. Door het uitblijven van de ovulatie treden symptomen op zoals menstruele disfunctie, verminderde vruchtbaarheid, overgewicht en metabool syndroom. Dit laatste wordt geïllustreerd door het vaker voorkomen van insuline resistentie en diabetes mellitus type 2, dyslipidemie, hart- en vaatziekten zoals ischemische hart ziekten en hypertensie. Een recente meta-analyse uit 2020 berekende voor vrouwen met PCOS in vergelijking met vrouwen zonder PCOS een hoger risico op hypertensie (RR 1,75 95%BI 1,42 tot 2,15), diabetes mellitus type 2 (RR 3,00 95%BI 2,56 tot 3,51) en hypercholesterolemie (RR 7,14 95%BI 1,58 tot 12,70). Het risico op ischemische hartziekten is potentieel ook verhoogd maar het betrouwbaarheidsinterval is vrij breed en includeert de 1,0 (RR 1,78 95%BI 0,99 tot 3,32) (Wekker, 2020).

b. Prematuur ovariële insufficiëntie/ vervroegde overgang

Prematuur ovariële insufficiëntie (POI) is de uitval van de ovariële functie voor het 40^{ste} levensjaar en komt bij ongeveer 1: 100 vrouwen voor. Het logische gevolg is uitval van de voortplantingsfunctie en afname van de hormonale activiteit van het ovarium. Een meta-analyse onder bijna 100.000 vrouwen liet zien dat het risico op hart- en vaatziekten later in het leven verhoogd is (RR 1,61 95%BI 1,22 tot 2,12), in het bijzonder ischemische hartziekten (RR 1,69 95%BI 1,29 tot 2,21) maar niet CVA (RR 1,03 95%CI 0,88 tot 1,19) (Heida, 2016). Meer recentere literatuur liet zien dat het cardiovasculair risicoprofiel in deze groep vrouwen daadwerkelijk afwijkend is in vergelijking met leeftijdsgenoten zonder POI: vrouwen met POI hebben een hogere systolische (124 vs. 120 mmHg; $p < 0,04$) en diastolische (81 vs. 78 mmHg; $p < 0,01$) bloeddruk. Hypertensie (45 vs. 21%; $p < 0,01$) alsmede het metabool syndroom (19 vs. 4%; $p < 0,01$) komen vaker voor (Gunning, 2020).

Adviezen

Er bestaan vandaag de dag nog onvoldoende gestructureerde adviezen in Nederlandse richtlijnen betreffende de frequentie van screening teneinde hart- en vaatziekten later in het leven bij vrouwspecifieke aandoeningen te voorkomen.

Het risico op hart- en vaatziekten later in het leven is het meest uitgesproken bij vrouwen na een hypertensieve aandoening in de zwangerschap, na zwangerschapsdiabetes en bij vrouwen met Polycysteus Ovarium Syndroom. De meeste winst valt in deze groep vrouwen te behalen door adequate voorlichting, erkenning en aanpassing van lifestyle factoren aan te bevelen. Screening op risicoprofielen voor hart- en vaatziekten is eveneens van belang. De controlefrequentie is bij voorkeur de eerste jaren na diagnose jaarlijks. Afhankelijk per patiënt kan deze controle, na overleg, aangepast worden naar minder frequent, bijvoorbeeld bij een patiënte met PCOS die is afgevallen.

Aanbevelingen

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

Overweeg bij personen met ernstige psychiatrische aandoeningen een risicoprofiel op te stellen en samen met de patiënt te bespreken welke preventieve stappen wenselijk en haalbaar zijn.

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

Overweeg om een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met een chronische inflammatoire ziekte, anders dan reumatoïde artritis.

Overweeg bij twijfel over behandelindicatie (eerder) over te gaan tot behandeling van het risico op hart- en vaatziekten indien iemand een chronische inflammatoire ziekte heeft.

Voor meer informatie over [reumatoïde artritis](#), [artritis psoriatica](#), [ankyloserende spondylitis](#), [jicht](#) of [IBD](#) wordt naar de desbetreffende modules verwezen. Voor andere inflammatoire reumatische aandoeningen wordt naar het [standpunt CVRM](#) van de NVR verwezen.

Overweeg een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met OSA.

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

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

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

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

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

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

Obstetrische aandoeningen

a. Zwangerschapshypertensie e/o pre-eclampsie

Aanbevelingen voor vrouwen na een hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap worden weergegeven in de richtlijnmodules CVRM na een hypertensieve aandoening in de zwangerschap ([Follow-up na hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)).

b. Zwangerschapsdiabetes

Licht vrouwen na zwangerschapsdiabetes in over de verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 binnen 10 jaar na de bevalling. In deze context zijn aanpassingen in leefstijlfactoren te overwegen, zoals afvallen, sporten, gezond dieet volgen om dit risico te verlagen.

Controleer de eerste 5 jaar jaarlijks en daarna om de drie jaar op nuchtere bloedglucosewaarde, teneinde diabetes mellitus type 2 tijdig op te sporen.

c. Herhaalde miskraam, vroeggeboorte, foetale groeibeperking

Houd het risico op hart- en vaatziekten in de gaten bij de volgende groepen:

- vrouwen met herhaalde miskramen
- vrouwen die een vroeggeboorte hebben doorgemaakt
- vrouwen die zwanger waren van een kind met foetale groeibeperking

Zorg (als gynaecoloog) voor een adequate overdracht op papier aan huisarts waarin aanbevelingen e/o adviezen over CVRM zijn opgenomen. Informeer de patiënt over het mogelijk verhoogde risico op (langere) termijn op hart- en vaatziekten.

Niet-obstetrische aandoeningen

a. Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS)

Licht vrouwen met PCOS toe op de verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2, hypercholesterolemie en hypertensie. In deze context zijn aanpassingen in leefstijlfactoren te overwegen, zoals afvallen, sporten, en gezond dieet om dit risico te verlagen.

Screen, afhankelijk van het risicoprofiel jaarlijks of per drie jaar, op glucose teneinde diabetes mellitus type 2 tijdig op te sporen alsmede serumcholesterol teneinde signalen van dyslipidemie vroegtijdig op te sporen.

b. Prematuur ovariële insufficiëntie (POI)

Bespreek met vrouwen met POI de verhoogde kans op het ontwikkelen van hypertensie en het metabool syndroom. Aanpassingen in leefstijlfactoren zijn te overwegen, zoals afvallen, sporten, en aangepast dieet om dit risico te verlagen.

Literatuur

Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28.

- Aguglia A, Salvi V, Amerio A, Gari M, Dragogna F, Mencacci C, Volpe U, Serafini G, Amore M. Number of episodes and duration of illness associated with hypertension and 10-year cardiovascular risk in patients with bipolar disorder type I. *Psychiatry Res.* 2022 Feb;308:114344. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114344. Epub 2021 Dec 17. PMID: 35065469.
- Al-Rawi S, Zolezzi M, Eltorki Y. Evaluation of cardiovascular risk in adult psychiatric outpatients in Qatar using two risk assessment tools. *Qatar Med J.* 2021 Sep 27;2021(2):27. doi: 10.5339/qmj.2021.27. PMID: 34604012; PMCID: PMC8475158.
- Albert MA, Glynn RJ, Buring J, et al. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619–2626.
- Alter DA, Franklin B, Ko DT, et al. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014;8:e65130.
- Auvinen AM, Luro K, Tapanainen J. Type 1 and type 2 diabetes after gestational diabetes: a 23 year cohort study. *Diabetologica* 2020; 6: 2123–2128.
- Baccarelli A, Wright R, Bollati V, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology.* 2010;21:819–828.
- Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;125:3092–3098.
- Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract.* 2012;66:536–543.
- Barth J, Schneider S, von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2010;72:229–238.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373: 1773–1779.
- Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
- Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;124:2839–2846.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213–220.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987 to 1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483–494.
- Chandola T, Britton A, Brunner E, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J.* 2008;29:640–648.
- Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2504–2512.
- Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:936–946.
- Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:3863–3869.
- Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. *PLoS One.* 2019 Sep 18;14(9):e0221521. doi: 10.1371/journal.pone.0221521. PMID: 31532772; PMCID: PMC6750572.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncology.* 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.
- Darby S, McGale P, Peto R, et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ.* 2003;326:256–257.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987–998.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:796–803.
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA.* 2015;314:52–60.
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, Boumpas DT, Brodin N, Bruce IN, González-Gay MÁ, Jacobsen S, Kerekes G, Marchiori F, Mukhtyar C, Ramos-Casals M, Sattar N, Schreiber K, Sciascia S, Svenungsson E, Szekanecz Z, Tausche AK, Tyndall A, van Halm V, Voskuyl A, Macfarlane GJ, Ward MM, Nurmohamed MT, Tektonidou MG. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):768–779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35110331.

- Drost JT, Maas AH, van Eyck J, et al. Preeclampsia as a female-specific risk factor for chronic hypertension. *Maturitas*. 2010;67(4):321-6.
- Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2007;69:509–513.
- Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am Heart J*. 2013;166:806–814.
- Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:157–163.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939–942.
- Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small versus large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*. 1999;1:108–110.
- Fan Z, Wu Y, Shen J, et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res*. 2013;47: 1549–1556.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1077–1084.
- Foguet-Boreu Q, Fernandez San Martin MI, Flores Mateo G, Zabaleta Del Olmo E, Ayerbe García-Morzon L, Perez-Piñar López M, Martín-López LM, Montes Hidalgo J, Violán C. Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016 May 12;16:141. doi: 10.1186/s12888-016-0833-6. PMID: 27176477; PMCID: PMC4866037.
- Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2267–2272.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339-52.
- Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem*. 2012;58:72–82.
- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015;29: 705–712.
- Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2012;43:299–310.
- Guay SP, Brisson D, Lamarche B, et al. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. *Atherosclerosis*. 2013;228: 413–420.
- Gunning MN, Meun C, Rijn B, Daan NMP, Roeters van Lennep J. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case control study. *PLoS One* 15(3): 9-17.
- Heida KY, Bots ML, de Groot CJM, van Dunné FM, Hammoud NH. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(17): 1863-1879.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–1482.
- Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*. 2007;56:411–419.
- Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Instit*. 2007;99:365–375.
- Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, et al. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One*. 2012;7:e40922.
- Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110:658–662.
- Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, et al. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: Population based cohort study. *BMJ*. 2001;323:1213-1217.
- Jakobs K, Lautan L, Lucassen P, Janzing J, van Lieshout J, Biermans MCJ, Bischoff EWMA. Cardiovascular risk management in patients with severe mental illness or taking antipsychotics: A qualitative study on barriers and facilitators among dutch general practitioners. *Eur J Gen Pract*. 2022 Dec;28(1):191-199. doi: 10.1080/13814788.2022.2092093. PMID: 35796600; PMCID: PMC9272927.
- Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncology*. 2002;13:699–709.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–1320.
- KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

- Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. *Lancet*. 2015;386:1739–1746.
- Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;380:1491–1497.
- Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, et al. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation* 2011;124:741–745.
- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905-914.
- Lambert AM, Parretti HM, Pearce E, Price MJ, Riley M, Ryan R, Tyldesley-Marshall N, Avşar TS, Matthewman G, Lee A, Ahmed K, Odland ML, Correll CU, Solmi M, Marshall T. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2022 Apr 19;19(4):e1003960. doi: 10.1371/journal.pmed.1003960. PMID: 35439243; PMCID: PMC9017899.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129: 1350–1369.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972–1982.
- Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53:944–51
- Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, et al. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG*. 2010;117:274–281.
- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T et al for the CKD Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1649-61.
- Marin R, Gorostidi M, Portal CG, et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19:199–209.
- Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514–525.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941–51.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
- Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD008465.
- Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: Prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56:166-171.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol*. 2006;50:721–731.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347–363.
- Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, et al. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97: 3251–3260.
- Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35: 1404–1410.
- Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:731–738.
- Nasir K, Acquah I, Dey AK, Agrawal T, Hassan SZ, Glassner K, Abraham B, Quigley EMM, Blankstein R, Virani SS, Blaha MJ, Valero-Elizondo J, Cainzos-Achirica M, Mehta NN. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease in U.S. adults-A population-level analysis in the national health interview survey. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Jan 17;9:100316. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100316. PMID: 35112094; PMCID: PMC8790599.
- Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, et al. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet*. 2011;377: 732–740.

- Nybo-Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14–22.
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:326–332.
- Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GCS, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013; 99: 1636-1644.
- Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA.* 2000;284:3008–3014.
- Osborn DP, Hardoon S, Omar RZ, Holt RI, King M, Larsen J, Marston L, Morris RW, Nazareth I, Walters K, Petersen I. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry.* 2015 Feb;72(2):143-51. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2133. PMID: 25536289; PMCID: PMC4353842.
- Perry BI, Upthegrove R, Crawford O, Jang S, Lau E, McGill I, Carver E, Jones PB, Khandaker GM. Cardiometabolic risk prediction algorithms for young people with psychosis: a systematic review and exploratory analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2020 Sep;142(3):215-232. doi: 10.1111/acps.13212. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32654119.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jan;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31860457; PMCID: PMC7029416
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1063–1093.
- Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1290–1306.
- Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jan;69(1):67-74. doi: 10.1002/acr.22926. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Apr;71(4):574. PMID: 27111228.
- Rhee TG, Olfson M, Nierenberg AA, Wilkinson ST. 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings. *Am J Psychiatry.* 2020 Aug 1;177(8):706-715. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19091000. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32312111; PMCID: PMC7577523.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010a;56:38–46.
- Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2010b;72:563–569.
- Salvi V, Aguglia A, Barone-Adesi F, Bianchi D, Donfrancesco C, Dragogna F, Palmieri L, Serafini G, Amore M, Mencacci C. Cardiovascular risk in patients with severe mental illness in Italy. *Eur Psychiatry.* 2020 Oct 26;63(1):e96. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.94. PMID: 33100262; PMCID: PMC7681153.
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
- Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, et al. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2015;36:1385–1393.
- Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2836–2846.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1276–1284.

- Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932–943
- Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2010;96:1985–1989.
- Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: Prospective, population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e7677.
- Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26: 5119–5125.
- Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1153–1160.
- Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118:1080–1111.
- Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med*. 2005;67:715–723.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93–111; quiz 189–190.
- Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*. 2010;303:1159–1166.
- Tan YY, Gast GC. Gender differences in risk factors for coronary heart disease. *Maturitas* 2010; 65: 149-160.**
- Taylor HA, Penman AD, Han H, et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study). *Am J Cardiol*. 2007;99:1413–1420.
- Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2261–2266.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012; 380:807–814.
- Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, et. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173:664–671.
- van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30:1429–1437.
- Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, et al. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med*. 2014;64:75–80.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Angelantonio ED, Franco OH, Halvorsen S, Richard Hobbs FD, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 May;75(5):429. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003. PMID: 35525570.
- Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013a;34:2034–2046.
- Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013b;6:99–109.
- Wang IK, Chang SN, Liao CC, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in asian women: A retrospective cohort study. *Stroke*. 2011;42:716–721.
- Wang X, Falkner B, Zhu H, et al. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. *PLoS One*. 2013;8:e53938.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171:404–410.
- Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter R. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26 (6): 942-960.

- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326:845.
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172–176.
- Woodward M, Hirakawa Y, Kengne AP, et al. ADVANCE Collaborative Group. Prediction of 10-year vascular risk in patients with diabetes: the AD-ON risk score. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):289-94.
- Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation* 2015;131:774–85.
- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–795.
- Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med*. 2014;160:661–671.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:9
- Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1580-1591.

Module 5 Etnische achtergrond

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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

Zoeken en selecteren

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

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

- P: personen zonder hart- en vaatziekten;
- I: risicopredictie op basis van klassieke risicofactoren plus andere etnische achtergrond dan de Nederlandse (patiënten van Surinaamse, Turkse, Marokkaanse, Aziatische, Oost-Europese en Afrikaanse afkomst);
- C: risicopredictie op basis van alleen klassieke risicofactoren;
- O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Zoekactie – september 2017

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

Update – maart 2022

In maart 2022 is de zoekactie herhaald, waarbij de zoekstrategie geüpdatet is naar de Nederlandse situatie (zie Zoekverantwoording). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst van 3 artikelen werden vervolgens 3 studies geëxcludeerd en geen studie definitief geselecteerd (voor meer detail, zie de exclusietabel).

Resultaat literatuurzoekactie

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Gijsberts (2015) gebruikt data van een meta-analyse op patiëntniveau, waarin 17 cohortstudies wereldwijd zijn geïnccludeerd. De data van 15 cohorten met individuele records van 60.211 deelnemers, zonder bekende voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten werden gebruikt voor de analyse. In de totale populatie was de gemiddelde leeftijd op baseline 59 jaar, 51% was man. In de totale populatie had 78% een Europese of Noord-Amerikaanse, 12% een Afrikaanse, 6% een Aziatische en 2% een Latijns-Amerikaanse achtergrond (NB in het artikel wordt gesproken over white, black, Asian en Hispanic). De gemiddelde follow-upduur was 9,1 jaar. De uitkomst cardiovasculair event werd gedefinieerd als eerste keer beroerte of myocardinfarct. De invloed van etniciteit op de associatie tussen Framingham-risicofactoren en hart- en vaatziekten werd berekend door een interactieterm voor etniciteit met elke risicofactor toe te voegen aan regressie-analyses.

Drawz (2012) onderzochten in hoeverre het toevoegen van chronische nierziekte en etnische achtergrond aan het Framingham-predictiemodel de risicostratificatie verbeterde bij patiënten met hypertensie. De primaire uitkomst was coronaire hartziekte, dit was een samengestelde maat voor fatale coronaire hartziekten, niet-fatale myocardinfarcten, coronaire revascularisatie, en angina. De data van in totaal 19811 deelnemers, zonder bekende geschiedenis van hart- en vaatziekten werden gebruikt voor de analyse. Deze deelnemers werden gerandomiseerd naar een ontwikkelsample (N=13.207) en een validatiesample (N=6.604). In de ontwikkelsample had 61% een Europese of Noord-Amerikaanse afkomst, en 39% een Afrikaanse afkomst (het artikel spreekt over non-black and black). De gemiddelde leeftijd op baseline was in beide groepen 64 jaar. De reclassificatie van deelnemers in hogere of lagere categorieën tussen het basismodel en het model met chronische nierziekte gestratificeerd naar etniciteit werd geëvalueerd met de Net Reclassification Index (NRI).

Resultaten

Hart- en vaatziekten morbiditeit

In de meta-analyse van Gijsberts was de 10-jaars event rate van hart- en vaatziekten 6,7% voor mensen met Aziatische afkomst; 7,8% voor Latijns-Amerikaanse afkomst; 8,1% voor Europese of Noord-Amerikaanse afkomst en 9,2% voor mensen met een Afrikaanse afkomst (Gijsberts, 2015). De regressie-analyses waaraan etniciteit was toegevoegd, hadden een betere 'model fit' dan zonder etniciteit (likelihood ratio test $p < 0,001$). Leeftijd en totaal-cholesterol hadden een significante interactie met etniciteit. De HR voor cardiovasculair event (eerste keer beroerte of myocardinfarct) per 10 jaar toename in leeftijd was 20% lager bij mensen met Afrikaanse afkomst (HR 1,52; 95% BI 1,44 tot 1,60) dan bij Europese of Noord-Amerikaanse afkomst (1,89; 95% BI 1,86 tot 1,93). De HR voor cardiovasculair event

per 1 mmol/L toename in totaal-cholesterol was 10% hoger bij mensen met Afrikaanse afkomst (HR 1,20; 95% BI 1,13 tot 1,26) dan bij Europese en Noord-Amerikaanse afkomst (1,09; 95% BI 1,07 tot 1,12). De overige interactietermen waren niet statistisch significant. Geconcludeerd werd dat de associatie tussen Framingham-risicofactoren met hart- en vaatziekten dezelfde richting opgaat voor verschillende etnische groepen, maar dat de grootte van de associatie voor leeftijd en totaal-cholesterol verschilt voor mensen van Afrikaanse afkomst ten opzichte van Europese en Noord-Amerikaanse afkomst. Voor de andere risicofactoren en etnische groepen was de associatie niet statistisch significant verschillend. Gijsberts heeft de Net Reclassification Index, noch andere parameters van predictie-accuratesse (bijvoorbeeld kalibratie) onderzocht.

Net Reclassification index (NRI)

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

Bewijskracht van de literatuur

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

Conclusie

Ze er laag GRADE	<p>Het is onzeker of toevoegen van etnische achtergrond aan een risicopredictiemodel leidt tot reclassificatie van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten zonder hart- en vaatziekten.</p> <p><i>Bronnen (Gijsberts, 2015; Drawz, 2012)</i></p>
-------------------------------------	---

Overwegingen

Uit de internationale literatuur komt niet duidelijk naar voren of het toevoegen van etnische achtergrond aan het risicopredictiemodel leidt tot reclassificatie van het risico op hart- en vaatziekten.

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

Eerste-generatiemigranten hebben meestal een lagere mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten dan de oorspronkelijke bewoners van het gastland (Patel, 2006), maar in de loop van de tijd naderen eerste generatie migranten meestal het risico op hart- en vaatziekten

van hun gastland (Patel, 2006; Rafnsson, 2013). In vergelijking met de oorspronkelijke bewoners van het gastland varieert het mortaliteitsrisico op hart- en vaatziekten, evenals de prevalentie en het beleid ten aanzien van risicofactoren voor hart- en vaatziekten onder eerste generatie migranten afhankelijk van het land van oorsprong en het gastland (Rafnsson, 2013; van Oeffelen, 2013; Harding, 2008). Gelet op de aanzienlijke variabiliteit in risicofactoren voor hart- en vaatziekten tussen migrantengroepen is er geen specifieke risicoscore voor hart- en vaatziekten die voldoet voor alle groepen, en het gebruik van etnisch-specifieke scores moet worden overwogen (Tillin, 2014).

Eerste generatie migranten uit Turkije hebben een hoger geschat risico op hart- en vaatziekte en hogere mortaliteitscijfers voor hart- en vaatziekten (van Oeffelen, 2013) dan patiënten van Nederlandse afkomst. Dit lijkt vooral te komen door een hogere incidentie van roken, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertensie en obesitas (Glenday, 2006; Agyemang, 2006; El Fakiri, 2008).

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

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

Met betrekking tot overige categorieën laten enkele Nederlandse cohortonderzoeken een wisselend beeld zien van verhoogde prevalenties, op relatief jongere leeftijd, van diabetes mellitus, (slecht gereguleerde) hypertensie en hart- en vaatziekten in onder andere Hindostaanse, Aziatisch-Surinaamse en Afro-Surinaamse personen (Agyemang, 2005; Agyemang, 2015; Bindraban, 2008; Raza, 2017; Snijder, 2017). Het risico op hart- en vaatziekten bij hen is vermoedelijk tenminste gedeeltelijk onafhankelijk van de klassieke risicofactoren is, maar dit is nog onvoldoende onderzocht om hier precieze uitspraken over te doen. Inmiddels is men met een onderzoek binnen de HELIUS-studie gestart naar de validiteit van SCORE2 in etnische groepen in Nederland.

Update 2023

Uiteindelijk is de belangrijkste vraag of toevoeging van etnische achtergrond aan het risicoprofiel een reden is om de risicoschatting aan te passen. In de ESC-richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice (Visseren, 2021) wordt het advies gegeven om de schatting van het risico op hart- en vaatziekten te vermenigvuldigen met een RR gebaseerd op resultaten uit een Engelse studie. De onderzochte etnische groepen (onder andere Pakistanen en Indiërs) laten zich echter lastig te extrapoleren naar de Nederlandse

situatie. De gegevens suggereren wel dat het risico verschillend is tussen groepen. Echter, de groep Nederlanders met een Afrikaanse afkomst betreft voor een belangrijk deel mensen met een Afro-Surinaamse achtergrond die juist een hoog risico hebben. Daarom is besloten de aanbeveling uit de ESC-richtlijn (Visseren, 2021) niet over te nemen voor Nederland en het nieuwe onderzoek uit de HELIUS-studie af te wachten. Wel zijn er voldoende aanwijzingen dat bepaalde etnische groepen een ongunstiger risicoprofiel hebben (vooral ten aanzien van diabetes mellitus en hypertensie) en is alertheid daarop aan te bevelen.

Een zeer recent onderzoek suggereert dat SCORE2 het risico onderschat bij Nederlanders met een Surinaamse afkomst (Kist, 2023). Deze resultaten vragen om verdere validatie, liefst ook met verder onderscheid naar Afro-Surinaamse en Zuid-Aziatisch Surinaamse origine. Uit ditzelfde onderzoek kwam ook naar voren dat lagere sociaaleconomische status onafhankelijk geassocieerd is met een hoger cardiovasculair risico. Daarom zou verdiscontering van sociaaleconomische status als risico-modificator (zie ook module 3.2 Hoe het risico te schatten bij CVRM) deze onderschatting mogelijk tenminste gedeeltelijk kunnen compenseren.

Aanbevelingen

Overweeg laagdrempelig opstellen van een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten bij bevolkingsgroepen met een migratieachtergrond.

Zie af van het meewegen van etnische achtergrond met het doel de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten, vanwege het nog ontbreken van voldoende bewijs voor de Nederlandse situatie.

Kennislacune

Gegevens over het meenemen van etnische groepen in Nederland bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten met SCORE2 ontbreken. Op dit moment wordt onderzoek binnen de HELIUS-studie gedaan naar de validiteit van SCORE2 bij Nederlandse etnische groepen.

Literatuur

- Agyemang C, Kieft S, Snijder MB, et al. Hypertension control in a large multi-ethnic cohort in Amsterdam, The Netherlands: the HELIUS study. *Int J Cardiol.* 2015;183:180-9.
- Agyemang C, Kunst AE, Bhopal R, et al. Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: a comparison of England and the Netherlands. *Epidemiology.* 2011;22:563–567.
- Agyemang C, Stronks K, Tromp N, et al. A cross-national comparative study of smoking prevalence and cessation between English and Dutch South Asian and African origin populations: the role of national context. *Nicotine Tob Res.* 2010;12:557–566.
- Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, et al. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens.* 2006;24:2169–2176.
- Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, et al; SUNSET (Surinamese in The Netherlands: Study on Ethnicity and Health) Study Group. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens.* 2005;23(11):1971-7.
- Bansal N, Fischbacher CM, Bhopal RS, et al. Myocardial infarction incidence and survival by ethnic group: Scottish Health and Ethnicity Linkage retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2013;3:e003415.
- Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher CM, et al. Ethnic variations in the incidence and mortality of stroke in the Scottish Health and Ethnicity Linkage Study of 4.65 million people. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:1503–1508.
- Bhopal RS, HumphryRW, Fischbacher CM. Changes in cardiovascular risk factors in relation to increasing ethnic inequalities in cardiovascular mortality: comparison of cross-sectional data in the Health Surveys for England 1999 and 2004. *BMJ Open.* 2013;3:e003485.

- Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, et al. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J Public Health*. 2005;27:93–100.
- Bindraban NR, van Valkengoed IG, Mairuhu G, et al. Prevalence of diabetes mellitus and the performance of a risk score among Hindustani Surinamese, African Surinamese and ethnic Dutch: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2008 1;8:271.
- Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR, et al. Cardiovascular risk assessment: addition of CKD and race to the Framingham equation. *Am Heart J*. 2012;164(6):925-31.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2012.09.003. Epub 2012 Oct 29. PubMed PMID: 23194494; PubMed Central PMCID: PMC3511773.
- El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Foets MM, et al. Different distribution of cardiovascular risk factors according to ethnicity: a study in a high risk population. *J Immigrant Minority Health*. 2008;10:559–65.
- Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hoefler IE, et al. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. *PLoS One*. 2015 2;10(7):e0132321. doi: 10.1371/journal.pone.0132321. eCollection 2015.
- Glenday K, Kumar BN, Tverdal A, et al. Cardiovascular disease risk factors among five major ethnic groups in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:348–355.
- Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends for coronary heart disease and stroke mortality among migrants in England and Wales, 1979–2003: slow declines notable for some groups. *Heart* 2008;94:463–470.
- Hempler NF, Diderichsen F, Larsen FB, et al. Do immigrants from Turkey, Pakistan and Yugoslavia receive adequate medical treatment with beta-blockers and statins after acute myocardial infarction compared with Danishborn residents? A register-based follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66: 735–742.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;28:336(7659):1475-82.
- Kist JM, Vos RC, Mairuhu ATA, Struijs JN, van Peet PG, Vos HMM, van Os HJA, Beishuizen ED, Sijpkens YWJ, Faiq MA, Numans ME, Groenwold RHH. SCORE2 cardiovascular risk prediction models in an ethnic and socioeconomic diverse population in the Netherlands: an external validation study. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 16;57:101862. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101862. PMID: 36864978; PMCID: PMC9971516.
- Mathur R, Hull SA, Badrick E, et al. Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. *Br J Gen Pract*. 2011;61: e262–e270.
- Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, et al. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. *Atherosclerosis*. 2006;185:297–306.
- Rafnsson SB, Bhopal RS, Agyemang C, et al. Sizable variations in circulatory disease mortality by region and country of birth in six European countries. *Eur J Public Health*. 2013;23: 594–605.
- Raza Q, Snijder MB, Seidell JC, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and dietary intakes among Javanese Surinamese and South-Asian Surinamese in the Netherlands. The HELIUS study. *BMC Res Notes*. 2017;6:10(1):23.
- Regidor E, de La Fuente L, Martinez D, et al. Heterogeneity in cause-specific mortality according to birthplace in immigrant men residing in Madrid, Spain. *Ann Epidemiol*. 2008;18:605–13.
- Schofield P, Saka O, Ashworth M. Ethnic differences in blood pressure monitoring and control in south east London. *Br J Gen Pract*. 2011;61:190–196.
- Snijder MB, Agyemang C, Peters RJ, et al. Case Finding and Medical Treatment of Type 2 Diabetes among Different Ethnic Minority Groups: The HELIUS Study. *J Diabetes Res*. 2017:9896849.
- Tillin T, Hughes AD, Whincup P, et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE–Southall And Brent REvisited). *Heart* 2014;100:60–67.
- Tran AT, Straand J, Diep LM, et al. Cardiovascular disease by diabetes status in five ethnic minority groups compared to ethnic Norwegians. *BMC Public Health*. 2011;11:554.
- Van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, et al. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? *Int J Cardiol*. 2013;168: 5422–5429.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.

Bijlagen bij module 5

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Gijsberts, 2015	<p>Type of study: participant meta-analysis</p> <p>Setting: 15 population based cohorts worldwide</p> <p>Countries: USA, Germany, Japan, UK, Canada, NLD, Finland, Sweden, Norway</p> <p>Source of funding: Non-commercial (Netherlands Organisation for Health Research and Development)</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorts with available baseline data on age, sex, blood pressure, cholesterol fractions, smoking status, use of antihypertensive medication, diabetes mellitus and CIMT-measurements, follow-up information on occurrence of cardiovascular events individuals to whom the Framingham criteria are applicable <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorts without information about ethnicity if it was reasonable to assume that >95% of the participants belonged to one race/ethnic group <p>N=60.211 individual records</p> <p>Mean age: 59 yr</p> <p>Sex: 51% M / 49% F</p> <p>46,788 Whites (78%) 7,200 Blacks (12%) 3,816 Asians (6%) 2,407 Hispanics (4%)</p>	<p>Ethnicity:</p> <ul style="list-style-type: none"> White as reference group Black Asian Hispanic 	<p>Mean follow-up: 9.1 yr (range 3.8 to 13.1 yr)</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p> <p>Incomplete data on mean common CIMT, cardiovascular risk factors, and (time to) CV events, approximately 12% of total values, were imputed</p>	<p><u>Cardiovascular events</u></p> <p>10-yr event rate</p> <ul style="list-style-type: none"> White: 8.1% Black: 9.2% Asian: 6.7% Hispanic: 7.8% Total: 8.2% <p>HR (95% CI)</p> <p>Age</p> <ul style="list-style-type: none"> White 1.89 (1.86 to 1.93) reference Black: 1.52 (1.44 to 1.60), P<0.05 Asian: 1.75 (1.49 to 2.01) Hispanic: 1.69 (1.48 to 1.90) <p>Total cholesterol</p> <ul style="list-style-type: none"> White 1.09 (1.07 to 1.12) reference 	

					<ul style="list-style-type: none"> • Black: 1.20 (1.13 to 1.26), P<0.05 • Asian: 0.95 (0.78 to 1.13) • Hispanic: 1.15 (0.96 to 1.34) 	
Drawz, 2012	<p>Type of study: cohort study</p> <p>Setting: 19.811 subjects of ALLHAT cohort</p> <p>Countries: USA</p> <p>Source of funding: Non-commercial funding. ALLHAT investigators received financial support by industry.</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥55 yr • Hypertension with ≥1 additional risk factor for CHD <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age > 74 • Missing baseline data for HDL, or both cLDL and total cholesterol • History of CHD (assessed with questionnaire) <p>N=19.811</p> <p>Mean age: 64 yr</p> <p>Sex: 51% M / 49% F</p> <p>8108 Whites (61%) 5099 Blacks (39%)</p>	<p>Ethnicity:</p> <ul style="list-style-type: none"> • White • Black 	<p>5-yr follow-up</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</p>	<p><u>Coronary heart disease (CHD), 5-yr*</u></p> <p><i>Net Reclassification Improvement</i></p> <p>Non-black, men: 1.3% (P=0.54) Non-black, women: -5.5% (P=0.11) Black, men: -4.1% (P=0.46) Black, women: 4.4% (P=0.31)</p>	<p>*NRI of model included CKD and race compared to basic model without these variables</p>

Table of quality assessment – prognostic studies

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

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster CVRM	
Uitgangsvraag: UV5 Leidt toevoeging van etniciteit aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij patiënten zonder hart- en vaatziekten	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 8-3-2022
Periode: 2017-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Deze vraag is een update van die van 2017. Er is gezocht met de volgende elementen: (risico op) Hart- en vaatziekten EN etniciteit EN Nederland De oorspronkelijke zoekstrategie is uitgebreid en aangepast aan de Nederlandse situatie.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 8 maart 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, observationele en prognostische en overige studies. De literatuurzoekactie leverde 138 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	11	7	12
Prognostische studies	5	10	118
Observationele studies	96	74	8
Overig	23	12	26
Totaal			138

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#15	#5 NOT #7 NOT #12 NOT #11 Overige	23
#14	#7 NOT #12 NOT #11 Prognostisch	5
#13	#12 NOT #11 Observationeel	96
#12	#5 AND (#9 OR #10)	100
#11	#5 AND #8 SR	11
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group	12930928

No.	Query	Results
	<p>design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*':ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*':ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*':ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicient*':ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*':ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*':ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*':ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))</p>	
#9	<p>'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>	6940671
#8	<p>'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR metaanaly*':ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*':ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR</p>	804778

No.	Query	Results
	((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#7	#5 AND #6	206
#6	'area under the curve'/exp OR 'brier score'/exp OR 'computer prediction'/exp OR 'c statistic'/exp OR 'c statistics'/exp OR 'integrated discrimination improvement'/exp OR 'net reclassification improvement'/exp OR 'net reclassification index'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive model'/exp OR 'predictive modeling'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'regression analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'area under the curve':ti,ab,kw OR 'brier score*':ti,ab,kw OR 'c statistic*' OR 'computer prediction':ti,ab,kw OR 'decision curve anal*':ti,ab,kw OR (('net reclassification' NEAR/2 (improvement OR index)):ti,ab,kw) OR (((predict* OR statistical*) NEAR/3 (model* OR validity OR value)):ti,ab,kw) OR 'proportional hazards model*':ti,ab,kw OR 'r square*':ti,ab,kw OR regression:ti,ab,kw OR predict*:ti OR multivariate:ti,ab,kw	2827713
#5	#4 AND [1-1-2017]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	135
#4	#1 AND #2 AND #3	2018
#3	'netherlands'/exp OR netherlands:ti,ab,kw OR holland:ti,ab,kw OR dutch:ti,ab,kw,la	244808
#2	'afghan'/exp OR 'antillean'/exp OR 'african'/de OR 'east asian'/de OR 'chinese'/exp OR 'eastern european'/de OR 'indonesian'/exp OR 'iraqi'/exp OR 'japanese (people)'/exp OR 'moroccan'/exp OR 'polish citizen'/exp OR 'somali (people)'/exp OR 'southeast asian'/de OR 'syrian'/exp OR 'turk (people)'/exp OR 'surinamese'/exp OR 'multiracial person'/exp OR 'black person'/de OR 'migrant'/exp OR moroccan*:ti,ab,kw OR turk*:ti,ab,kw OR multiracial OR antillean*:ti,ab,kw OR african*:ti,ab,kw OR asian*:ti,ab,kw OR moluccan*:ti,ab,kw OR indonesian*:ti,ab,kw	955362

No.	Query	Results
	OR chinese*:ti,ab,kw OR 'east european*':ti,ab,kw OR 'eastern european*':ti,ab,kw OR iraqi:ti,ab,kw OR afghan*:ti,ab,kw OR syrian*:ti,ab,kw OR immigrant*:ti,ab,kw OR migrant*:ti,ab,kw	
#1	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular disease*':ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw OR 'vascular disease*':ti,ab,kw OR 'vascular event*':ti,ab,kw OR 'coronary heart disease':ti,ab,kw OR chd:ti,ab,kw OR 'cardiovascular risk*':ti,ab,kw	5003425

Ovid/Medline

#	Searches	Results
16	6 not 13 not 12 not 11 Overige	12
15	13 not 12 not 11 Prognostisch	10
14	12 not 11 Observationeel	74
13	6 and 9	48
12	6 and (8 or 10)	77
11	6 and 7 SR	7
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or	5100444

	('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	
9	Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivariate.ti,ab,kf.	2158677
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4087194
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	551318
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	103
5	limit 4 to yr="2017 -Current"	105
4	1 and 2 and 3	340

3	afghanistan/ or Indonesia/ or Iraq/ or Japan/ or morocco/ or Poland/ or somalia/ or syria/ or Turkey/ or Ethnicity/ or Racial Groups/ or "Transients and Migrants"/ or Refugees/ or (moroccan* or turk* or multiracial or antillean* or african* or asian* or moluccan* or indonesian* or chinese* or east european* or eastern european* or iraqi or afghan* or syrian* or immigrant* or migrant*).ti,ab,kf.	954915
2	(dutch or holland or netherlands).ti,ab,kf,la.	145613
1	exp Cardiovascular Diseases/ or exp Heart Disease Risk Factors/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD or cardiovascular risk*).ti,ab,kf.	2725153

Exclusietabel

Reference	Reason for exclusion
Perini W, Snijder MB, Agyemang C, Peters RJ, Kunst AE, van Valkengoed IG. Eligibility for cardiovascular risk screening among different ethnic groups: The HELIUS study. European journal of preventive cardiology. 2020;27(11):1204-11. PubMed PMID: rayyan-279650075.	Research into a threshold for blood pressure treatment for different ethnic groups.
Perini W, Snijder MB, Peters RJG, Stronks K, Kunst AE. Increased cardiovascular disease risk in international migrants is independent of residence duration or cultural orientation: the HELIUS study. Journal of epidemiology and community health. 2018;72(9):825-31. PubMed PMID: rayyan-279650122.	Association between the risk of cardiovascular disease and residence duration in the Netherlands.
Perini W, Snijder MB, Peters RJG, Kunst AE. Ethnic disparities in estimated cardiovascular disease risk in Amsterdam, the Netherlands: The HELIUS study. Netherlands Heart Journal. 2018;26(5):252-62. PubMed PMID: rayyan-279650077.	Difference in average SCORE by ethnic groups, but not linked to cardiovascular disease.

Additionele tekstuele aanpassingen

Module Behandeling lipiden

Aan de module over behandeling met lipidenverlagende middelen wordt de onderstaande tekst over het middel bempedoïnezuur toegevoegd.

Update 2023

Zeer recent zijn resultaten over langetermijntoekomst van het middel bempedoïnezuur als orale cholesterolverlagende therapie bekend geworden. Een gerandomiseerde klinische placebo-gecontroleerde trial bij statine-intolerante patiënten liet een reductie van 13% in het optreden van hart- en vaatziekten zien na een mediane follow-up van 40,6 maanden (Nissen, 2023). Gezien het huidige traject waar een aantal modules worden herzien (en niet de gehele richtlijn), wordt de plaatsbepaling van bempedoïnezuur op basis van langetermijntoekomst in een volgende herzieningscyclus meegenomen.

De module is te vinden via:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvr/risicofactor_interventie_bij_cvr/lipiden_bij_cvr/behandeling_lipiden_cvr.html