

# Katern Cardiovasculair Risico

Verantwoordelijke uitgever: Vincent Leclercq, Varenslaan 6, 1950 Kraainem

Hoofdredacteur: Jean-Yves Hindlet, [jhindlet@skynet.be](mailto:jhindlet@skynet.be),

Wetenschappelijke raad: Pierre Bartsch, Guy De Backer, Jean Ducobu, Robert Fagard, Patricia Van Der Niepen, Luc Van Gaal, Philippe van de Borne

Publiciteit: Koen Vanhooydonck

## Inhoud:

Automatiseren? .....	2
Hypertensie: Wat is de beste aanpak?.....	3
Aanbevelingen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de klinische praktijk.....	5
$\alpha$ -linoleenzuur beschermt tegen cardiovasculaire aandoeningen .....	19
Een feuilleton gewijd aan hartinsufficiëntie! .....	21
In het teken van de stolling...(1) .....	22
Epidemiologie van hartinsufficiëntie .....	29
Hebben de aanbevelingen van diabetologen zin voor cardiologen? .....	34
Pathofysiologie van chronisch hartfalen (1) .....	35
In het teken van de stolling... (2) .....	42
Courage fuyons!* .....	47
Pathofysiologie van chronisch hartfalen (2) .....	48
Een kortere slaaptijd: cardiovasculaire risicofactor? .....	52
Is de Kerstman een gezondheidsdelinquent? .....	58
Voor of tegen systematische ECG-screening bij sportende kinderen? .....	59
Medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen - Europese richtlijnen.....	61

# Automatiseren?

*Dr. Jean-Yves Hindlet, hoofdredacteur  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 september 2009, nummer 337, pg. 25*

Versnellingsbakken zijn de laatste jaren steeds geavanceerder geworden. Ze zijn tegenwoordig elektronisch gestuurd en dus reactiever, zachter en zuiniger. En op onze overvolle wegen kunnen we de voordelen van deze nieuwe technologie des te beter benutten. Maar ik wou het eigenlijk niet hebben over versnellingsbakken, maar over bloeddrukmeters.

Zelf koos ik altijd voor een kwikbloeddrukmeter. Die teek mij het meest nauwkeurig en bovendien stabiel in de tijd dan de aneroïde tegenhanger.

Kwikbloeddrukmeters worden beschouwd als de gold standard op het vlak van bloeddrukmeting (BD). Toch vertonen ze minstens twee gebreken. Enerzijds is er het verbod op het gebruik van kwik door de Europese Unie. Anderzijds - en dit is een gebrek dat kwikbloeddrukmeters delen met aneroïde manometers - gaat manuele meting gepaard met een bepaalde graad van variabiliteit en onnauwkeurigheid. In deze context besloot een team om de toestellen voor automatische bloeddrukmeting te vergelijken met manuele bloeddrukmeters in verschillende huisartsenkabinetten in Australië en Tasmanië <sup>(1)</sup>.

Voor de studie werden vierentwintig huisartsenpraktijken geselecteerd. Twaalf kregen automatische toestellen ter vervanging van hun manuele apparaten, alsook een opleiding in het gebruik van de automatische toestellen (de AUTO-groep). De twaalf andere behielden hun gewone kwik- of aneroïde bloeddrukmeter. In totaal werden 3.355 metingen van 828 doktersbezoeken geanalyseerd. Het aantal bloeddrukmetingen dat 0 opleverde als resultaat was significant lager in de AUTO-groep (18 vs. 70% voor de SBD en 20 vs. 70% voor de DBD). Het gemiddelde van de AUTO-BD was 7,5mmHg hoger in deze groep dan in de andere ( $p < 0,001$ ). En de kans dat de patiënt een bloeddrukverlagende behandeling kreeg voorgeschreven, bleek groter in de AUTO-groep (incidence rate ratio: 1,3;  $p = 0,01$ ).

De onderzoekers concludeerden dat het gebruik van automatische toestellen het afrondingseffect van de BD en dus de subevaluatie van de bloeddrukwaarden verminderde; dit had een weerslag op het voorschrijfgedrag, dat voornamelijk wordt beïnvloed door de SBD-waarden.

Rekening houdend met dit afrondingseffect, zou het gebruik van automatische toestellen zowel de opsporing van hyper-tensiepatiënten als hun opvolging kunnen beïnvloeden.

Herhalen we nog even dat ons land naar schatting ongeveer 2.000.000 hypertensiepatiënten telt, van wie 60% is geïdentificeerd en dat slechts 35% van de behandelde patiënten onder controle is. Overtuigd van het nut van automatische bloeddrukmeters?

In dit nummer vindt u overigens een consensustekst, opgesteld door Hubert Dereppe, Guy De Backer, Christian Brohet, Jean-Claude Daubresse, Paul Dendale, Robert Fagard, Pierre Legat en Johan De Sutter, over de aanbevelingen in verband met de preventie van cardiovasculaire ziektes in de klinische praktijk. De tekst geeft in een heldere en pragmatische vorm de aanbevelingen weer van de Europese Vereniging voor Cardiologie. Veel leesplezier,

## Referentie

1. MR Nelson, et al. Cluster-randomized controlled trial of oscillometric vs. manual sphygmomanometer for blood pressure management in primary care (CRAB). *Am J Hypertens* 2009;22:595-603, présentée par JIM.

# Hypertensie: Wat is de beste aanpak?

Pierre Vervaecke

Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 september 2009, nummer 337, pg. 26

**Kunnen we de follow-up van patiënten met hoge bloeddruk verbeteren via de elektronica? Dat is de vraag die gesteld wordt in een onderdeel van het grootschalige onderzoek Belgica Stroke.**

Het is voor niemand een geheim: cerebrovasculaire accidenten vormen wereldwijd de op een na belangrijkste doodsoorzaak. Ze maken volgens de WGO jaarlijks 5,5 miljoen slachtoffers. Bij patiënten met een hoge bloeddruk komen CVA's vaker voor dan infarcten. In België worden jaarlijks gemiddeld 19.000 personen getroffen door een CVA, van wie er 9.000 overlijden. 6.000 mensen houden er een vorm van invaliditeit aan over. In meer dan de helft van de gevallen is het CVA te wijten aan een hoge bloeddruk en toch wordt hoge bloeddruk zelden optimaal aangepakt. Zo is de systolische druk vaak niet goed onder controle, ondanks het feit dat meer dan de helft van de patiënten minstens twee antihypertensiva neemt. Anderzijds tonen alle studies aan dat de bloeddruk de neiging heeft te dalen zodra de patiënten regelmatig worden gecontroleerd door de huisarts. Vanuit dat oogpunt is het onderzoek Belgica Stroke opgezet. Een deel van de resultaten werd bekendgemaakt op het laatste congres van de European Society of Hypertension, dat in juni jongstleden plaatsvond in Milaan.

## De uiterlijke vorm doet er niet toe...

Een deel van deze studie was erop gericht om na te gaan of een elektronische evaluatie van het risico de bloeddrukcijfers zou kunnen verbeteren. Professor Philippe van de Borne (Erasmus-ziekenhuis, Brussel) presenteerde dit deel van het onderzoek dat werd ondersteund door MSD België. Het omvatte 15.744 patiënten, van wie 8.690 (7.847 met de online tool) werden gevolgd tijdens 4 consultaties en 3.889 personen (3.542 met de online tool) tijdens 8 consultaties.

Tabel 1 toont de evolutie van de metingen bij elke consultatie. Zo blijkt dat de bloeddruk vooral tussen de eerste en de tweede consultatie afneemt, zowel bij de groep die 4 consultaties kreeg als bij de groep die er 8 kreeg. Het goede nieuws is dat de verbetering van de bloeddruk die op dat moment was bereikt, behouden bleef tijdens alle volgende consultaties. In tegenstelling tot wat werd verwacht, leverde het gebruik van een online tool geen significante verbetering van de bloeddrukdaling op bij de patiënten in vergelijking met de groep die niet over deze tool beschikte (no tool). Blijkbaar is er dus een Hawthorne-effect gemeten. Dat verklaart waarom de verbetering bleef bestaan. Ter herinnering: het Hawthorne-effect waarvan sprake is, kunnen we definiëren als een verandering die de patiënt of de clinicus ondergaat en die tot betere therapietrouw leidt wanneer hij of zij zich betrokken voelt bij een therapeutisch proces.

## En toch effectief!

Blijkbaar is het dus wel degelijk de betrokkenheid bij een follow-up die de grootste rol speelt in de verbetering van de bloeddrukcontrole. De elektronische tool helpt wet beter herinneren aan de follow-up en maakt ook de computeranalyse eenvoudiger. Philippe van de Borne benadrukte overigens dat het gebruik van een risicobeoordelingstool niet noodzakelijk leidt tot een klinische verbetering op lange termijn. Oudere studies hebben dat zelfs aangetoond. Anderzijds bevestigt dit onderzoek de conclusie van de Cochrane-studie dat gratis zorgverlening in combinatie met registratie en regelmatige consultaties niet alleen de bloeddruk verlaagt maar ook de algemene mortaliteit in de doelgroep.

Uiteraard beperkt het onderzoek Belgica Stroke zich niet tot deze gegevens. Het zat nog andere resultaten opleveren, met name over andere cardiovasculaire parameters.

**Tabel 1: Evolutie van de bloeddrukmetingen.**

		Bloeddruk (mm/Hg)								
		n	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V9
Systolische bloeddruk										
V1-V4	Tool	7.847	154	140	140	138				
	No tool	843	154	141	139	137				
V2-V8	Tool	3.532	154	142	140	139	139	137	137	136
	No tool	357	154	141	139	137	137	136	136	135
Diastolische bloeddruk										
V1-V4	Tool	7.847	88	82	81	81				
	No tool	843	85	80	80	80				
V2-V8	Tool	3.532	88	82	81	81	81	80	80	79
	No tool	357	86	80	80	79	79	78	78	77

V1...V8: nummer van de consultatie

# Belgische werkgroep voor de preventie van hart- en vaatziekten

## Aanbevelingen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de klinische praktijk

Hubert Dereppe<sup>1</sup>, Christophe Laruelle<sup>1</sup>, Guy De Backer<sup>2</sup>, Christian Brohet<sup>3</sup>, Jean-Claude Daubresse<sup>4</sup>, Paul Dendale<sup>1</sup>, Robert Fagard<sup>5</sup>, Pierre Legat<sup>6</sup>, Johan De Sutter<sup>7</sup>  
*Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 september 2009, nummer 337, pg. 27-36*

1. Belgische Werkgroep voor Cardiovasculaire Preventie en Revalidatie;
2. Belgian Lipid Club;
3. Belgische Cardiologische Liga;
4. Belgische Vereniging voor Diabetes;
5. Belgisch Hypertensie Comité;
6. Wetenschappelijke Vereniging voor Algemene Geneeskunde;
7. Belgische Vereniging voor Cardiologie. Nationale Coördinator voor de Preventie van Hart- en Vaatziekten.

**Al meer dan 15 jaar worden aanbevelingen voor de preventie van hart- en vaat ziekten opgesteld door groepen experts uit verschillende Europese wetenschappelijke verenigingen. Gezien de snelle evolutie van de wetenschap is het nodig om die aanbevelingen regelmatig aan te passen. De laatste versie dateert van 2007 en is opgesteld door de Fourth joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. In dit artikel worden de meest recente aanbevelingen samengevat. De aandacht gaat hierbij vooral uit naar de veranderingen die zijn doorgevoerd ten opzichte van de in 2005 geformuleerde aanbevelingen.**

### Voorwoord

Al meer dan 15 jaar worden aanbevelingen voor de preventie van hart- en vaatziekten in de dagelijkse praktijk opgesteld en gepdatet door meerdere werkgroepen met experts uit verschillende wetenschappelijke verenigingen.

Gezien de snelle evolutie van de wetenschap is het nodig om deze aanbevelingen regelmatig aan te passen. De laatste versie dateert van 2007 en is opgesteld door de Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. De volledige tekst in extenso is beschikbaar in de vorm van een artikel en in elektronische vorm<sup>(1)</sup> ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Ook de Executive Summary is gepubliceerd, maar alleen in het Engels<sup>(1-3)</sup>. In dit artikel worden de belangrijkste aanbevelingen samengevat. Het accent ligt hierbij op de veranderingen die zijn aangebracht ten opzichte van de aanbevelingen uit 2005.

De huidige aanbevelingen zijn opgesteld door een werkgroep met vertegenwoordigers van de European Association for the Study of Diabetes (EASD), de International Diabetes Federation Europe (IDF Europe), de European Atherosclerosis Society (EAS), het European Heart Network (EHN), de European Society of Hypertension (ESH), de European Society of Cardiology (ESC), de European Society of General practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), het European Stroke Initiative (EUSI), de International Society of Behavioural Medicine (ISBM) en de European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR).

### Inleiding

Cardiovasculaire ziekten (CVZ) zijn nog steeds de voornaamste oorzaak van mortaliteit in Europa: in 2000 overleden meer dan 4 miljoen Europeanen als gevolg van CVZ, van wie 1,9 miljoen in de Europese Unie<sup>(2)</sup>. CVZ zijn ook een belangrijke oorzaak van morbiditeit en ziekenhuisopname.

In 2003 liepen de kosten als gevolg van CVZ in de Europese Unie op tot 169 miljoen euro.

De mortaliteit door CVZ is de voorbije 20 jaar gedaald in West-Europa; in Oost-Europa wordt momenteel een vergelijkbare evolutie waargenomen. De afname van de cardiovasculaire mortaliteit kan grotendeels worden verklaard door de verandering van de levensstijl en in het bijzonder de houding ten opzichte van roken en voeding.

Dat benadrukt de noodzaak van een preventieve aanpak van CVZ om de incidentie ervan nog te verminderen.

De 4de Task Force van de Europese Verenigingen vestigt de aandacht op de redenen om de hieronder samengevatte preventieve strategie te ontwikkelen.

- ◆ Cardiovasculaire ziekten (CVZ) zijn nog steeds de voornaamste oorzaak van vroegtijdig overlijden in Europa: ze vormen ook een belangrijke oorzaak van invaliditeit en dragen in grote mate bij tot de stijging van de kosten voor gezondheidszorg.
- ◆ De onderliggende atherosclerose ontwikkelt zich zeer geleidelijk in de loop der jaren en bevindt zich al in een gevorderd stadium wanneer de symptomen zich manifesteren. Overlijden door CVZ kan plots optreden en vaak voordat medische zorgen worden toegediend; veel therapeutische interventies kunnen immers niet meer worden toegepast of zijn louter palliatief.
- ◆ De talrijke gevallen van CVZ houden sterk verband met de levensstijl en fysiologische en biochemische factoren, die kunnen worden gewijzigd.
- ◆ Controle van de risicofactoren kan de mortaliteit door CVZ doen dalen, vooral bij hoogrisicopersonen.

## **Prioritaire doelstellingen op het vlak van cardiovasculaire preventie**

Mensen die een hoog risico lopen op CVZ hebben ook absoluut gezien het meest te winnen bij een preventieve aanpak. Aan die mensen dient dan ook de hoogste prioriteit te worden verleend.

In tabel 1 worden de prioriteiten schematisch toegelicht. Vergeten we niet dat - hoewel de incidentiecijfers voor CVZ hoger zijn bij hoogrisicopersonen - personen met een gering of gemiddeld risico in absoluut aantal meer CVZ zullen ontwikkelen dan personen met het hoogste risico. Dat is evident omdat er gewoon veel meer personen met een laag of gemiddeld risico zijn. Dat werd eerder al beschreven door Geoffrey Rose <sup>(6)</sup> als 'de paradox van preventie'.

Het is bijgevolg altijd belangrijk om een strategie gericht op heel de bevolking toe te voegen aan de preventiestrategie voor hoog-risicopersonen.

### **Tabel 1: Prioriteiten voor de preventie van CVZ in de klinische praktijk.**

- ◆ Patiënten met bekende atheroscleruze CVZ
- ◆ Asymptomatische personen met een verhoogd risico van CVZ omwille van:
  - ✓ meerdere risicofactoren, die aanleiding geven tot een verhoogd globaal CV risico 5% risico van overlijden door CVZ op tien jaar);
  - ✓ diabetes type 2 en type 1 met microalbuminurie;
  - ✓ sterke toename van één risicofactor, vooral als deze verantwoordelijk is voor een letsel aan een doelorgaan;
- ◆ Naaste familieleden van personen die vroegtijdig worden getroffen door atheroscleruze CVZ of van patiënten met een bijzonder hoog risico.

In tabel 2 worden de doelstellingen van cardiovasculaire preventie samengevat. In de tabel vindt u streefwaarden voor de algemene bevolking alsook striktere cijfers voor hoogrisicopersonen.

De streefwaarden voor de algemene bevolking vinden we ook terug in het zogenaamde “telefoonnummer voor een goede gezondheid”. In dit nummer ziet u de voornaamste risicofactoren alsook de te behalen streefwaarden (tabel 3).

### Tabel 2: Doelstellingen van de preventie van CVZ.

1. Mensen met een laag CV risico bijstaan om deze situatie levenslang te behouden en mensen met een verhoogd globaal risico helpen om dit risico te verlagen.
2. De volgende kenmerken realiseren om mensen gezond te houden: Niet roken
  - ✓ Evenwichtig eten
  - ✓ Lichaamsbeweging: 30min lichaamsbeweging per dag
  - ✓ BMI < 25kg/m<sup>2</sup> en abdominale obesitas (buikvet) vermijden
  - ✓ BD < 140/90mmHg
  - ✓ Totale cholesterol < 190mg/dl
  - ✓ LDL-cholesterol < 115mg/dl
  - ✓ Glycemie < 110mg/cil
3. Een strengere controle van de risicofactoren bij hoogrisicopersonen, vooral met CVZ of bekende diabetes:
  - ✓ Bloeddruk < 130/80mmHg indien haalbaar
  - ✓ Totale cholesterol < 175mg/dl en eventueel < 155mg/dl indien haalbaar
  - ✓ LDL-cholesterol < 100mg/dl en eventueel < 80mg/dl indien haalbaar
  - ✓ Nuchtere glykemie < 110mg/dl en HbA1c < 6,5% indien haalbaar
4. Cardioprotectieve farmacotherapie overwegen bij hoogrisicopersonen, vooral personen met atherosclerieuze CVZ.

### Tabel 3: Telefoonnummer voor een goede gezondheid 0 3 5 140 5 3 0.

0	Niet roken
3	Ten minste 3km per dag wandelen of lichaamsbeweging nemen 30min/dag
5	Porties fruit en groenten per dag
140	Systolische bloeddruk < 140mmHg
5	Totale cholesterol < 5mmol/l (< 190mg/dl)
3	LDL-cholesterol < 3mmol/l (< 115mg/dl)
0	Overgewicht en diabetes vermijden

### Tabel 4: Berekening van het globale cardiovasculaire risico: wat zijn de onderdelen ervan?

- ◆ Persoonlijke antecedenten, familiale antecedenten van premature CVZ, roken, lichaamsbeweging en levensstijl, sociale situatie en opleiding.
- ◆ Onderzoek: BD, hartfrequentie, auscultatie van het hart en de longen, perifere polsen, lengte, gewicht (BMI), tailleomtrek.
- ◆ Bloed- en urineonderzoeken: onderzoek op suiker en eiwitten in de urine, microalbuminurie bij diabetici. Lipidogram (LDL-cholesterol en HDL, triglyceriden) glucose en creatinine.
- ◆ ECG en inspannings-ECG bij vermoeden van angor.
- ◆ Eventueel ECG en echografie van het hart bij patiënten met hypertensie.
- ◆ Premature of plotse CVZ, vooral in geval van familiale antecedenten van premature CVZ: eventueel CRP, lipoproteïne (a), fibrinogeen, homocysteïne en, indien nodig, doorverwijzen naar een specialist.

Tabel 4 is een samenvatting van de tests die nuttig kunnen zijn om het globale cardiovasculaire risico van een persoon in te schatten.

## Berekening van het globale cardiovasculaire risico

Aan de oorsprong van de ontwikkeling van CVZ bevindt zich atherosclerose, een aandoening die kan worden veroorzaakt door meerdere risicofactoren. Deze risicofactoren beïnvloeden elkaar soms onderling in een vrij complex, synergetisch proces. Daarom wordt het globale CV risico altijd beschouwd als een nuttig instrument in de preventiestrategie. Dat maakt het makkelijker om de personen te identificeren die het hoogste risico lopen op het ontwikkelen van CVZ en bij deze patiënten een intensief beleid met verandering van de risicofactoren toe te passen. In tabel 5 vindt u een voorbeeld van het belang van een berekening van het globale risico in de keuze van de juiste preventiestrategie. Het risico van CV overlijden wordt weergegeven voor vier personen van 60 jaar, maar elk met een ander risicoprofiel. Een zestigjarige roker met een verhoogde bloeddruk maar een cholesterol van slechts 200mg/dl loopt tien keer meer risico dan een 60-jarige vrouw, niet-rookster, met een normale bloeddruk maar een cholesterolpeil van 320mg/dl. In dit voorbeeld werd het globale cardiovasculaire risico berekend op basis van belangrijke risicofactoren (leeftijd, geslacht, bloeddruk, roken en serumcholesterol). Er bestaan nog andere risicofactoren die een invloed hebben op het globale risico, zoals overgewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, de HDL-cholesterol, de triglyceriden en de sociale klasse.

**Tabel 5: Het totale CV risico berekend op basis van vijf risicofactoren.**

Gesl	Leeftijd	Tot. chot. (mg/dl)	Bloeddruk, mmHg	Rookstatus	Totale CV risico (%)
V	60	320	120	Neen	2
V	60	280	140	Ja	5
N1	60	240	160	Neen	8
M	60	200	180	Ja	21

**Tabel 6: Risicoberekening met SCORE: de kwalificaties.**

De tabellen moeten worden gebruikt in het licht van de kennis en de evaluatie van de arts, en meer in het bijzonder rekening houdend met lokale omstandigheden.

Zoals met alle systemen voor risicoberekening zal het risico worden overschat in landen met een dalend mortaliteitscijfer en onderschat in landen waar dat cijfer stijgt.

Ongeacht de leeftijd lijkt het risico lager voor vrouwen dan voor mannen. Dat is bedrieglijk, omdat uiteindelijk meer vrouwen dan mannen overlijden als gevolg van een CVZ. Uit de tabellen blijkt dat hun risico op tien jaar is uitgesteld.

Het risico kan hoger zijn dan het risico vermeld in de tabel, bij:

- ◆ zwaarlijvige mensen (vooral abdominale obesitas) en mensen met een sedentaire levensstijl;
- ◆ mensen met familiale antecedenten van bekende premature CVZ;
- ◆ mensen uit sociaal zwakke milieus;
- ◆ diabetici - het risico kan tot vijfmaal hoger liggen bij vrouwen met diabetes en driemaal hoger bij mannen met diabetes, dit vergeleken met personen zonder diabetes;
- ◆ hypertensiepatiënten met aantasting van de doelorganen;
- ◆ personen met een lage HDL-cholesterol of verhoogde triglyceriden;
- ◆ asymptomatische personen met preklinische atherosclerose: bijvoorbeeld een verlaagde enkel-armindex of afwijkingen op een echografie van de halsslagader of op een CT-scan van het hart.

Zoals reeds aangetoond in tabel 1 moet het globale cardiovasculaire risico niet worden berekend in bepaalde subgroepen van de bevolking, zoals de groep met bekende cardiovasculaire patiënten of diabetici, maar bij asymptomatische personen voor wie het ten stelligste aan te raden is om het

globale risico te berekenen aan de hand van risicomodellen zoals dat uit het SCORE-project (Systematic COronary Risk Evaluation Project) <sup>(7)</sup>.

## Het SCORE-project

Roosters om het globale cardiovasculaire risico te berekenen aan de hand van het SCORE-project werden voor het eerst ontwikkeld in 2003; het SCORE-model is gebaseerd op de verzamelde gegevens van twaalf Europese cohortstudies met in totaal meer dan 205.000 personen, goed voor 2,7 miljoen levens/persoonsjaren <sup>(7)</sup>. Voordat het SCORE-project bestond, werd gebruikgemaakt van een model gebaseerd op het Amerikaanse Framingham-project <sup>(8)</sup>. Het SCORE-model heeft het grote voordeel dat het is gebaseerd op een groter aantal observaties en in een steekproef die representatiever is voor de Europese bevolking. De HeartScore is de elektronische versie van het SCORE-model en werd ontwikkeld door de SCORE-gegevens te combineren met een Deens systeem, PRE-CARD. Het HeartScore-model is vrij toegankelijk op het internet: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org). Momenteel wordt gewerkt aan een versie van HeartScore op cd-rom.

Figuur 1: Het SCORE-rooster aangepast voor België (pag. 20).



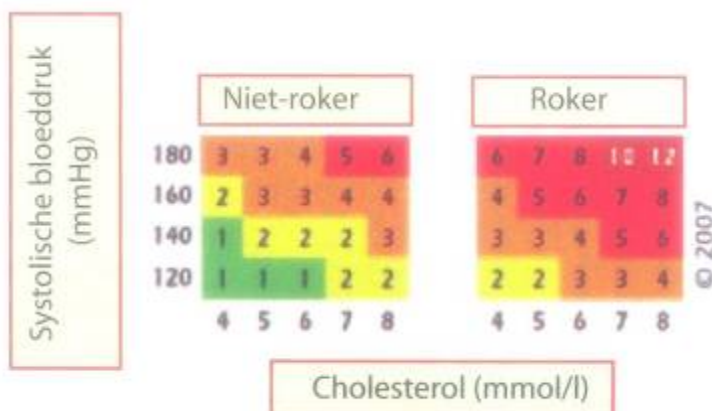
Aanvankelijk werden twee SCORE-roosters aangemaakt, één voor de Europese landen met laag risico en één voor de landen met hoog risico. Een groot voordeel van het SCORE-model is dat het kan worden afgestemd op specifieke Europese landen. Hiervoor worden de nationale recente mortaliteitsstatistieken en de prevalentiecijfers van de belangrijkste risicofactoren in elk land gebruikt. Momenteel zijn specifieke en geijkte versies beschikbaar voor landen als Duitsland, Griekenland, Polen, Zweden, Spanje en België. Het SCORE-rooster voor België vindt u in figuur 1.

Het SCORE-rooster berekent het risico van overlijden als gevolg van een CVZ in de 10 volgende jaren en dat op basis van leeftijd, geslacht, totale cholesterol, systolische bloeddruk en rookgedrag. Om dat risico te berekenen, zoekt u het vak dat overeenkomt met het geslacht, het rookstatuut en de leeftijd van de patiënt. In dat vak zoekt u de cel die het dichtst aansluit bij de systolische BD en TC van de patiënt. In het algemeen wordt een waarde van 5% beschouwd als een indicator voor een verhoogd risico. Deze roosters zijn niet bestemd voor gebruik bij personen met een CVZ of bekende diabetes; deze personen worden hoe dan ook beschouwd als hoogrisicopersonen. Bij hoogrisicopersonen dient bijzondere aandacht te worden besteed aan een verandering van de levensstijl; eventueel kan ook een medische behandeling worden overwogen. De grenswaarde van 5% moet met een zekere soepelheid worden geïnterpreteerd, omdat ze bijvoorbeeld bij bejaarden snel wordt overschreden. Merk ook op dat niet alle risicofactoren zijn opgenomen in de tabel en dat men hiermee rekening moet houden - u vindt deze bijkomende factoren in tabel 6.

## Rooster relatief risico

Bij jonge mensen is het mogelijk dat het globale cardiovasculaire risico laag is, zelfs bij mensen met een ongunstige combinatie van risicofactoren. Zo kan men uit figuur 1 bijvoorbeeld afleiden dat geen enkele persoon jonger dan 48 een globaal cardiovasculair risico van 5% heeft. Dat zal hen uiteraard niet motiveren om hun levensstijl aan te passen. In de vorige versie van de aanbevelingen werd gesuggereerd om voor jonge mensen het risico te extrapoleren naar de leeftijd van 60 jaar. Dat zou een beeld geven van hoe dit risico zou evolueren als ze hun risicofactoren niet zouden aanpassen. Maar die benadering zou - bij te letterlijke interpretatie van de resultaten - overmatig gebruik van geneesmiddelen door die jongeren aanmoedigen. In deze 4de versie wordt een nieuwe aanpak voorgesteld. Het relatieve risicorooster wordt toegelicht in figuur 2. Dit rooster kan worden gebruikt om het relatieve risico van het ontwikkelen van een CVZ met een beperkt aantal risicofactoren te berekenen. Dit rooster houdt geen rekening met Leeftijd en geslacht; het relatieve risico van een persoon kan worden berekend op basis van de systolische bloeddruk, de rookstatus en de totale cholesterol. Het kan dus ook worden gebruikt bij jonge mensen om een beeld te geven van het relatieve risico en van de optimale situatie die daartegenover staat.

**Figuur 2: Het risicorooster voor jonge mensen kan worden gebruikt om het relatieve risico te illustreren ten opzichte van de meest optimale situatie (pag. 21).**



Andere aanpassingen van het SCORE-model zitten nog in de ontwikkelingsfase. Er wordt een model ontwikkeld waarin dodelijke en niet-dodelijke gebeurtenissen (events) kunnen worden berekend. Deze bijkomende analyse is grotendeels gebaseerd op Finse cohortstudies. Deze analyse toont aan dat een globaal risico van overlijden van 5% overeenkomt met een risico van het ontwikkelen van een dodelijk of niet-dodelijk event van 10%, zij het met een klein verschil naargelang de leeftijd en het geslacht. Bij jonge mannen bedraagt het globale risico van een dodelijk en niet-dodelijk voorval ongeveer 15%; bij vrouwen ligt dat risico iets onder de 10%. In de toekomst zullen nog meer specifieke roosters worden ontwikkeld om het totale risico van een dodelijk en niet-dodelijk voorval te berekenen. De voorlopige resultaten voor diabetici wijzen uit dat het totale risico voor een diabetespatiënt, berekend met het SCORE-model, moet worden vermenigvuldigd met vijf voor vrouwen en met drie voor mannen.

## **Management van individuele componenten van het cardiovasculaire risico**

Een belangrijk element uit deze aanbevelingen is het hameren op het belang van een wijziging van de individuele componenten van het cardiovasculaire risico: roken, voeding, lichaamsbeweging, bloeddruk en lipiden. Hiermee kan het globale cardiovasculaire risico worden gereduceerd. Met andere woorden: als één enkele risicofactor moeilijk perfect kan worden gecontroleerd, dan kan het globale risico toch nog worden verlaagd door de andere risicofactoren te controleren. De prioritaire doelstelling van deze aanbevelingen is echter nog steeds de aanpassing van de levensstijl.

## **Gedragsverandering**

### **Rookstatus**

Het is duidelijk aangetoond dat roken het cardiovasculaire risico sterk verhoogt <sup>(9)</sup>. Bovendien bestaat er een synergie tussen de effecten van roken op het CV risico en de andere risicofactoren zoals leeftijd, hypertensie, diabetes, enz. Definitief stoppen met roken is en blijft de boodschap voor alle rokers. De aanpak van de 5 A's is aanbevolen (tabel 7).

De belangrijkste factor voor een succesvolle rookstop is het duidelijke en uitdrukkelijke advies van de arts: stoppen met roken is absoluut noodzakelijk. Het is ook aangetoond dat de slaag-kansen bij het stoppen met roken op langere termijn het hoogst zijn op het moment dat een cardiovasculaire ziekte wordt gediagnosticeerd of als deze ziekte een invasieve behandeling vereist (bijv. bypass).

### **Kiezen voor gezonde voeding**

Iedereen moet tips krijgen over voeding en het verband hiervan met cardiovasculaire ziekten. Hoogrisicopersonen moeten specifiek advies krijgen van een diëtist(e), indien mogelijk. Algemene voedingstips om het CV risico zo laag mogelijk te houden, zijn:

- ◆ zo gevarieerd mogelijk eten;
- ◆ de energieopname aanpassen om overgewicht te vermijden;
- ◆ de consumptie van fruit, groenten, graanproducten en volkorenbrood, vis (vooral vette vis), mager vlees en magere melkproducten stimuleren;
- ◆ verzadigde vetten vervangen door de hierboven vermelde voedingsmiddelen en door enkelvoudig onverzadigde en meervoudig onverzadigde vetten van plantaardige oorsprong of uit vis om de vetopname te reduceren tot < 30% van de energieopname, minder dan één derde verzadigde vetten;
- ◆ de zoutopname verminderen in geval van hoge bloeddruk door tafel- en keukenzout te vermijden en te kiezen voor verse of diepgevroren, niet-gezouten voedingsmiddelen. Veel kant-enklaarmaaltijden bevatten te veel zout, ook brood.

**Tabel 7: Aanpak van rookstop met de methode van de 5 A's.**

A ASK (vragen): systematisch alle rokers opsporen.
A ASSESS (evalueren): de graad van verslaving en de motivatie om te stoppen met roken.
A ADVISE (adviseren): alle rokers aanmoedigen om te stoppen met roken.
A ASSIST (helpen): een strategie voorstellen met tips op het vlak van gedrag, nicotinevervangers of geneesmiddelen.
A ARRANGE (plannen): een opvolgingsschema plannen.

## Lichaamsgewicht

Het lichaamsgewicht, en dan vooral abdominale obesitas, krijgt in deze nieuwe aanbevelingen meer aandacht. Dat is het gevolg van nieuw bewijsmateriaal voor de actieve metabole rol van abdominale obesitas en de alarmerende stijging van de prevalentie van deze risicofactor. Het is ondertussen duidelijk dat visceraal intra-abdominaal vet een actief metabool orgaan is, dat in staat is om stoffen te produceren (onder andere adipocytokines) die een impact kunnen hebben op de cardiovasculaire homeostase. Een verhoogde BMI (body mass index) gaat gepaard met een verhoogd cardiovasculair risico. Het wordt verklaard door het effect van de stijging van de BMI op andere factoren zoals de HDL-cholesterol en de systolische bloeddruk. Antropometrische waarden zoals de tailleomtrek of de verhouding tailleomtrek/heup kunnen eveneens een rol spelen. Men heeft gesuggereerd dat deze metingen beter zouden zijn dan de BMI om het cardiovasculaire risico te evalueren omdat ze specifiekere zijn voor overgewicht ter hoogte van de buikomtrek (10). In de aanbevelingen wordt de aandacht gevestigd op het feit dat het meten van de BMI eenvoudig is en een meting van de tailleomtrek of de verhouding tailleomtrek/heupomtrek een bron van fouten kan zijn. In het algemeen zijn een meting van de BMI en de tailleomtrek of de verhouding tailleomtrek/heupomtrek nuttig.

## Gewichtsverlies

Gewicht verliezen is aanbevolen voor zwaarlijvige personen (BMI  $30\text{kg/m}^2$ ) en moet worden overwogen voor mensen met overgewicht (BMI 25 en  $< 30\text{kg/m}^2$ ). Mannen met een tailleomtrek tussen de 94 en de 102 cm en vrouwen met een buikomtrek van 80 tot 88 cm wordt aangeraden om niet bij te komen. Een beperking van de totale calorieopname en regelmatige lichaamsbeweging vormen de basisprincipes voor gewichtscontrole. In sommige gevallen kan een behandeling met geneesmiddelen noodzakelijk zijn.

## Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging is aanbevolen voor iedereen; meer specifiek zijn dagelijks 30 minuten wandelen (of een andere gematigde activiteit) aanbevolen. Indien mogelijk moet men tips geven, de patiënt aanmoedigen om samen met vrienden of familie te gaan sporten en op zoek gaan naar activiteiten die de patiënt leuk vindt. Het persoonlijke enthousiasme om de lichaamsactiviteit voort te zetten, kan worden gestimuleerd door te benadrukken dat lichaamsbeweging al bepaalde heilzame effecten heeft zonder dat men meteen zwaar moet gaan trainen. Bij patiënten met een reeds bestaande cardiovasculaire ziekte of een hoog risico van het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen, moet de patiënt eerst een inspanningstest ondergaan alvorens hij of zij wordt aangespoord om lichaamsbeweging te nemen.

## Lipiden

Een evaluatie van het globale cardiovasculaire risico is onontbeerlijk voor de behandeling van dislipidemieën. Patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte, diabetes of een significante verhoging van de lipidenconcentratie moeten tips krijgen in verband met levensstijl, en indien nodig

geneesmiddelen om de lipidenconcentratie terug te brengen tot normale waarden. Deze patiënten worden immers automatisch beschouwd als hoogrisicopatiënten. Bij anderen is de behandeling afhankelijk van het berekende, globale cardiovasculaire risico. Als dat lager is dan 5%, volstaan tips in verband met levensstijl vaak, in combinatie met een regelmatige opvolging, om na te gaan of het globale cardiovasculaire risico laag blijft. Bij patiënten met een SCORE-risico 5% wordt een aanpassing van de levensstijl aanbevolen, in combinatie met een (nuchtere) lipidencontrole na drie maanden. Als op dat moment de totale cholesterol < 190mg/dl, de LDL-cholesterol < 115mg/dl en het risico volgens SCORE < 5%, moet de aangepaste levensstijl worden behouden en moet de patiënt regelmatig worden opgevolgd om te controleren of het globale cardiovasculaire risico laag blijft. Als het risico volgens SCORE na die drie maanden 5% is, raadt men aan om de cholesterolemie te verlagen tot de voor hoogrisicopersonen aanbevolen waarden.

Uit de aanbevelingen blijkt dat bij veel patiënten een vetvertagende behandeling nodig zal zijn om de gewenste lipidenwaarden te bereiken. Statines vormen de eerste keuze, gezien het onomstotelijke bewijs voor hun vermogen om niet alleen de cholesterol maar ook de cardiovasculaire mortaliteit te verlagen <sup>(11)</sup>.

Daarnaast wordt in de aanbevelingen bevestigd dat veel mensen van oordeel zijn dat een behandeling met statines in het kader van secundaire preventie aangewezen is bij alle patiënten die lijden aan een cardiovasculaire ziekte. Ook wordt bevestigd dat het noodzakelijk is om vroegtijdig een agressieve vetverlagende behandeling toe te dienen aan diabetespatiënten, vooral als er sprake is van nog andere risicofactoren.

Zoals hierboven reeds vermeld, zijn de normen voor totale cholesterol en LDL-cholesterol lager bij patiënten met een verhoogd risico. Voor die patiënten werden de normen in de nieuwe versie aangepast op basis van recente bewijzen voor het voordeel van een intensieve verlaging van de lipiden. In de vorige versie van de aanbevelingen werd voor de totale cholesterol een streefwaarde van < 175mg/dl gehanteerd (LDL-cholesterol < 100mg/dl). In de nieuwe versie worden optionele lagere normen voorgesteld, m.a.w. een totale cholesterol < 155mg/dl (LDL-cholesterol < 80mg/dl). Men dient ook rekening te houden met de individuele tolerantie voor hogere doseringen of voor combinaties van verschillende vetverlagende geneesmiddelen. Daarnaast dient men ook rekening te houden met de economische context in de verschillende landen.

Er zijn nog steeds geen behandelingsnormen voor HDL-cholesterol en triglyceriden. Maar een HDL-cholesterol < 40mg/dl bij mannen en < 45mg/dl bij vrouwen en nuchtere triglyceridenconcentraties > 150mg/dl worden beschouwd als factoren voor een verhoogd cardiovasculair risico; de aanwezigheid van deze factoren betekent dat men bijzondere aandacht moet besteden aan het beperken van de andere risicofactoren en de levensgewoonten van de patiënt.

## **Bloeddruk**

De beslissing om geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk voor te schrijven, is afhankelijk van zowel de graad van arteriële hypertensie als het globale cardiovasculaire risico. In tabel 8 worden de verschillende mogelijke combinaties weergegeven, alsook de bijhorende aanbevelingen. Deze tabel is een aanpassing van de ESC/ESH-aanbevelingen voor de behandeling van arteriële hypertensie <sup>(12)</sup>. Als arteriële hypertensie wordt vastgesteld, moet men de patiënt systematisch onderzoeken op andere risicofactoren en vooral op aantasting van doelorganen. Als ook doelorganen zijn aangetast, is een behandeling met een agressievere bloeddrukverlager aangewezen. In geval van arteriële hypertensie moet er meer aandacht worden besteed aan de controle van de andere risicofactoren. De beoogde bloeddrukwaarde is afhankelijk van het globale cardiovasculaire risico. Een BD < 130/80 mmHg is - indien haalbaar - aangewezen bij patiënten die

lijden aan een cardiovasculaire ziekte, diabetes of nierinsufficiëntie. We herhalen ook nog dat hypertensie momenteel zeer vaak onderbehandeld wordt en dat slechts een minderheid van de patiënten de streefwaarden bereikt.

De behandeling van arteriële hypertensie vereist een aanpassing van de levensstijl: vermindering van de zout- en alcoholconsumptie en regelmatige lichaamsbeweging.

Op basis van gecontroleerde en gerandomiseerde studies is het in het algemeen aangewezen om de toediening van bloeddrukverlagende geneesmiddelen op te starten vanaf een arteriële hypertensie (AHT) van graad 2 of meer. Hierbij moet worden vermeld dat de gezondheidswinst beperkt kan zijn als het globale CV risico laag is. Er is bijvoorbeeld onvoldoende bewijs voor het nut van bloeddrukverlagers bij jonge vrouwen zonder andere risicofactoren. De winst van een lagere bloeddruk lijkt meer af te hangen van de mate waarin de bloeddruk kan worden verlaagd dan van het voorgeschreven geneesmiddel. Maar in sommige gevallen (diabetespatiënten) verdienen bepaalde bloeddrukverlagende geneesmiddelen de voorkeur.

## Diabetes

Patiënten met diabetes type 2 en patiënten met diabetes type 1 en microalbuminurie worden beschouwd als patiënten met een verhoogd CV risico. Voor deze patiënten worden striktere bloeddruk- en lipidenwaarden aanbevolen. Men adviseert een zeer strikte glykemiecontrole met een HbA1c-streefwaarde van 6,5% of minder, volgens de ESC/EASD-aanbevelingen. Het is bewezen dat deze waarden een gunstig effect hebben op de preventie van microvasculaire complicaties, meer in het bijzonder nefropathie. Er is voldoende bewijs beschikbaar uit interventie- en epidemiologische studies voor het samengaan van hyperglykemie en de ontwikkeling van cardiovasculaire complicaties om deze aanbevelingen op te volgen.

**Tabel 8: Adviezen voor de behandeling van arteriële hypertensie.**

Bloeddruk					
Risico van CVZ SCORE	Normaal < 130/85mmHg	Normaal hoog 130-139/85-89mmHg	HT Graad 1 140-159/90-99mmHg	HT Graad 2 160-179/100-109mmHg	HT Graad 3 ≥180/110mmHg
Laag < 1%	Tips i.v.m. levensstijl	Tips i.v.m. levensstijl	Tips i.v.m. levensstijl	Farmaco-therapie Indien toestand aanhoudt	Farmacotherapie
Gemiddeld 1-4%	Tips i.v.m. levensstijl	Tips i.v.m. levensstijl	+ farmaco- therapie overwegen	Farmaco-therapie Indien toestand aanhoudt	Farmacotherapie
Hoog 5-9%*	Tips i.v.m. levensstijl	+ farmaco- therapie overwegen	farmaco- therapie	Farmaco- therapie	Farmacotherapie
Zeer hoog ≥ 10% **	Tips i.v.m. levensstijl	+ farmaco- therapie overwegen	farmaco- therapie	Farmaco- therapie	Farmacotherapie

\* Patiënten met aantasting van de doelorganen worden behandeld als 'hoog risico.

\*\* Patiënten met bewezen cardiovasculaire complicatie, diabetes of nierfunctiestoornissen, hebben een zeer hoog risico; in dit geval is een bloeddruk < 130/80mmHg wenselijk, indien haalbaar.

HT: hypertensie

De aanpak van patiënten met diabetes type 2 begint idealiter met een multidisciplinaire aanpak: advies van een professionele diëtist, reductie van overgewicht en verhoging van de lichaamsactiviteit als behandeling in de eerste lijn. Een farmacologische behandeling met orale bloedsuikerverlagende middelen of insuline is aangewezen als de streefwaarden niet worden bereikt met alleen een aanpassing van de levensstijl. Rekening houdend met andere risicofactoren bieden bepaalde specifieke geneesmiddelen bijkomende gezondheidswinst voor diabetici. Conversie-enzym-remmers (ACE-remmers) of antagonisten van de angiotensine-II-receptoren, zijn de eerste keuze in de bloeddrukverlagende behandeling van diabetespatiënten. Deze geneesmiddelen verhinderen ook dat microalbuminurie evolueert naar nefropathie. Sommigen raden ook een ambitieuzere streefwaarde voor

de bloeddruk aan 125/75mmHg) bij diabetespatiënten die lijden aan diabetische nefropathie en proteïnurie. Bij diabetici met coronaropathie is een behandeling met een bètablokker aangewezen.

## Metaboot syndroom

Het metabool syndroom is een combinatie van risicofactoren, die doorgaans gepaard gaan met abdominale obesitas en de neiging hebben om zich samen te manifesteren. Er bestaan verschillende definities van het metabool syndroom, die terug te vinden zijn in de integrale tekst van de aanbevelingen. In het algemeen wordt het metabool syndroom gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minst drie van de volgende factoren: abdominale obesitas, een lage HDL-cholesterol, verhoogde triglyceriden, een verhoogde glykemie en een verhoogde arteriële bloeddruk<sup>(15)</sup>. Door elk van deze factoren te bekijken als een continue variabele in plaats van ze in te delen bij het metabool syndroom, kan veel meer informatie worden verzameld. De belangrijkste boodschap is: als een van de onderdelen van het metabool syndroom aanwezig is, moet men systematisch de andere, hiermee gepaard gaande risicofactoren onderzoeken. Bij sommige patiënten is het metabool syndroom de voorbode van diabetes type 2. Meer inspanningen leveren om zwaarlijvigheid tegen te gaan (vooral abdominale obesitas) en meer lichaamsbeweging nemen, zal deze patiënten helpen om diabetes type 2 te voorkomen<sup>(16)</sup>.

## Andere nieuwe elementen in deze update

### De hartfrequentie

De nieuwe versie van de aanbevelingen bevat een hoofdstuk over de hartfrequentie. Dat hoofdstuk werd in de aanbevelingen opgenomen omwille van de hernieuwde aandacht voor het verband tussen hartfrequentie en cardiovasculair risico. Uit epidemiologische studies is gebleken dat er een duidelijk verband bestaat tussen een verhoogde hartfrequentie en een verhoogd risico van cardiovasculair overlijden, vooral plotse dood. Dat risico is het grootst en goed gecorreleerd en aangetoond bij mannen<sup>(17)</sup>. Dat verband lijkt los te staan van de bloeddruk en de lichaamsactiviteit. Studies bij dieren hebben ook aangetoond dat er een verband is tussen een verhoogde hartfrequentie en een versnelde atheromatose. Bètablokkers bleken een positief effect te hebben op de mortaliteit bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct en bij patiënten met hartdecompensatie, die werden behandeld met zorgvuldig getitreerde doses. Meta-analyses en systematische reviews hebben uitgewezen dat dit effect het gevolg is van een reductie van de hartfrequentie; men heeft namelijk kunnen aantonen dat het bereik van het effect van de bètablokker gecorreleerd is aan de mate waarin de hartfrequentie daalde<sup>(18)</sup>. Maar er is nooit een gerandomiseerde, gecontroleerde studie uitgevoerd naar het voordeel van een profylactische reductie van de hartfrequentie in de algemene bevolking voor de preventie van cardiovasculaire ziekte. Op basis van de huidige wetenschappelijke kennis wordt een verhoogde hartfrequentie dan ook niet beschouwd als een oorzaak van cardiovasculaire ziekten. In de praktijk is de eerste prioriteit bij patiënten met een verhoogde hartfrequentie het uitsluiten van specifieke oorzaken, zoals hyperthyroïdie, hypoxie, een sedentaire levensstijl, enz. Het vermijden van een verhoogde hartfrequentie door een aanpassing van de levensstijl - zoals het vermijden van psychosociale stress, buitensporig cafeïnegebruik en meer lichaamsbeweging - is aanbevolen. De hartfrequentie in een algemene bevolking naar beneden brengen met geneesmiddelen is niet aanbevolen met het oog op de preventie van cardiovasculaire ziekten.

Cardiovasculaire ziekten bij vrouwen worden in deze aanbevelingen specifiek behandeld. Bij Europese vrouwen zijn CVZ verantwoordelijk voor 55% van de overlijdens; borstkanker veroorzaakt 3% van de overlijdens<sup>(19)</sup>. Onderschatten van dit probleem, zowel door vrouwen zelf als door artsen, kan de ontwikkeling van preventieve maatregelen in de weg staan. Het principe

van een berekening van het globale risico, is voor beide geslachten zinvol. Maar zoals bij jongeren kan een laag absoluut risico bij vrouwen in combinatie met ongunstige risicofactoren, een hoog relatief risico maskeren. Ook hier kan het gebruik van de tabel voor de berekening van het relatieve risico nuttig zijn.

In het verleden waren vrouwen ondervertegenwoordigd in gerandomiseerde klinische studies. Daardoor beschikken we nu over onvoldoende bewijzen om preventieve interventies bij vrouwen te ondersteunen. Bovendien kunnen er tussen mannen en vrouwen verschillen bestaan op het vlak van het effect van preventieve behandelingen. Maar ook hierover is momenteel nog maar weinig bekend. Andere belangrijke opmerkingen in verband met cardiovasculaire preventie bij vrouwen zijn: het verband tussen orale anticonceptie en cardiovasculair risico bij vrouwen, het verhoogde relatieve risico verbonden aan diabetes bij vrouwen (5 tegenover 3 bij de mannen in het SCORE-rooster) en de verhoogde prevalentie van obesitas en metabool syndroom bij vrouwen. Hormonale substitutietherapie is niet aangewezen als primaire cardiovasculaire preventie. HST is echter niet tegenaangewezen als het nodig blijkt voor de behandeling van symptomen, maar dan gedurende een korte periode.

## Nierinsufficiëntie

Het verband tussen nierinsufficiëntie en cardiovasculaire ziekte wordt nu ook benadrukt. Het cardiovasculaire risico bij een persoon in het eindstadium van nierziekte kan 20 tot 30 keer hoger zijn dan in de algemene bevolking (20). Het cardiovasculaire risico stijgt wanneer de nierfunctie achteruitgaat, van zodra er sprake is van microalbuminurie vóór een aantasting van de glomerulaire filtratiesnelheid. Nierinsufficiëntie gaat vaak samen met andere cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, verhoogde lipiden, urinezuur, homocysteïne, metabool syndroom en anemie. Dat is een signaal om speciale aandacht te besteden aan de controle van de risicofactoren bij deze patiëntengroep.

## Cardiopreventieve profylactische medicatie

Bij sommige personen die een hoog CV risico lopen, is profylactische medicatie aanbevolen, samen met geneesmiddelen om specifieke risicofactoren aan te pakken. Een lage dosis aspirine is aanbevolen (75-150mg/dag ad vitam) bij alle patiënten met een cardiovasculaire ziekte (inclusief diabetespatiënten met cardiovasculaire ziekte) en bij asymptomatische patiënten met een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico (SCORE > 10% als de bloeddruk onder controle is). Aspirine wordt echter niet systematisch aanbevolen bij diabetespatiënten zonder bewijs van cardiovasculaire ziekte. Deze laatste aanbeveling is gebaseerd op de beperkte gezondheidswinst bij diabetespatiënten, zoals aangetoond in de meta-analyse Antithrombotic Trialists' Collaboration <sup>(21)</sup>. Clopidogrel is aanbevolen in geval van allergie voor aspirine en in combinatie met aspirine gedurende negen á twaalf maanden na een acuut myocardinfarct. Bètablokkers zijn aanbevolen bij patiënten na een acuut myocardinfarct <sup>(18)</sup> en in zorgvuldig getitreerde doses voor de behandeling van chronische hartinsufficiëntie <sup>(22)</sup>. Bètablokkers worden ook aanbevolen voor de symptomatische behandeling van angor. Calciumantagonisten kunnen worden gebruikt ter vervanging van bètablokkers bij patiënten na een infarct die geen bètablokkers verdragen. ACE-remmers zijn aanbevolen voor de behandeling van chronische hartinsufficiëntie en voor specifieke indicaties bij diabetespatiënten (zie hierboven). Angiotensine-II-receptorantagonisten kunnen worden gebruikt in geval van intolerantie voor ACE-remmers.

Bloedverdunners zijn aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico van trombo-embolie, meer specifiek bij patiënten met antecedenten van trombo-embolie, trombose van het linkerventrikel en paroxysmale of persisterende voorkamerfibrillatie (zie ook de ESC-aanbevelingen voor voorkamerfibrillatie). Bloedverdunners kunnen worden overwogen in geval van acuut infarct van de

voorste wand, linkerventrikelaneurysma, paroxysmale tachyarritmie en hartinsufficiëntie na een acuut myocardinfarct.

## Conclusie

De richtlijnen van de vierde Task Force zijn gebaseerd op dezelfde principes als die van de vorige Task Forces. Wet werden verschillende hoofdstukken herzien en aangepast. De SCORE-systemen voor de berekening van het globale risico werden aangepast en bevatten meer informatie over het effect van diabetes op het cardiovasculaire risico en een nieuwe tabel met de relatieve risico's als hulpmiddel voor gesprekken over het cardiovasculaire risico bij jonge patiënten. Daarnaast werden de lipidennormen bij personen met een verhoogd risico herzien op basis van nieuw bewijsmateriaal. Er worden ook strengere optionele normen vermeld voor totale cholesterol en LDL-cholesterol. Er wordt ook meer informatie verstrekt over lichaamsgewicht, hartfrequentie, de verschillen tussen mannen en vrouwen en de risico's verbonden aan nierinsufficiëntie.

Jammer genoeg kunnen wij in dit document onmogelijk alle elementen van deze nieuwe richtlijnen opnemen. De aanbevelingen bevatten bijvoorbeeld ook informatie over: beeldvormingstechnieken voor de opsporing van preklinische cardiovasculaire complicaties, nieuwe biomarkers voor cardiovasculair risico zoals inflammatoire en hemostatische factoren, genetische factoren, psychosociale factoren, enz.

Tot slot dient te worden benadrukt dat de Task Force deze richtlijnen aanbiedt als adviezen en niet als didactische regels. Ze moeten worden geïnterpreteerd rekening houdend met het oordeel van de arts en de lokale en economische omstandigheden.

De Task Force moedigt zeker de aanpassing van deze richtlijnen aan door de ontwikkeling van nationale aanbevelingen.

## Communicatie

Er is geen enkel belangenconflict noch financiële hulp gemeld.

## Referenties

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007; 14 Supplement 2:51-5113.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2375-2414.
3. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis*. 2007;194:1-45.
4. De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.: Recommendations relatives à la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique. *Rev Med Brux*. 2005;26:77-87; *Rev Med Liège*. 2005; 60(3):163-72; *Louvain Med*. 2005;124(4):158-169).
5. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, et al.: Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27:1610-1619.
6. Rose G: Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-38.
7. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
8. Anderson K, Wilson PW, Odell PW, et al.: An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-362.
9. Law M, Morris J, Wald NJ: Environmental smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 1997;315:973-980.
10. Pouliot M, Despres JP, Lemieux S et al.: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73:460-468.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al.: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.: European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypert*. 2007;25:1105-1187.
13. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.: Guidelines on Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
14. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al.: Long term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:577-581.

15. Alberti K, Zimmet P, Shaw J: IDF epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
16. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
17. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, et al.: Heart rate, ischemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J*. 1993;70:49-55.
18. Kjekshus J: Importance of heart rate in determining beta-blockers efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol*. 1986;57:43F-49F.
19. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, et al.: American Heart Association. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation*. 2004;109:5735-79.
20. Berl T, Henrich W: Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:8-18.
21. Antithrombotic Trialists's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ*. 2002;324:71-86.
22. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. Beta Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;134:550-560.

Dit artikel is eerder verschenen in *Louvain Médical* 2008;127(10):36172 en *Rev Med Brux* 2009;30:37-46.

# **$\alpha$ -linoleenzuur beschermt tegen cardiovasculaire aandoeningen**

*Hilde De Schepper, voedingsdeskundige  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 september 2009, nummer 337, pg. 38*

**Het plantaardige  $\alpha$ -linoleenzuur (ALA) biedt denkkelijk dezelfde cardiovasculaire preventie als de Lange-keten Q-3-vetzuren: eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA). Dit melden onderzoekers van de Harvard School of Public Health in het vakblad *Circulation* <sup>(1)</sup>. In de juli-editie van het blad *Circulation* verscheen een grootschalige Costa-Ricaanse epidemiologische case-control-studie die hiervoor wetenschappelijke argumenten bood. Hierbij een korte uiteenzetting.**

Wetenschappers hebben met deze studie geprobeerd te achterhalen of:

- (i) er overeenkomsten bestaan in de vetzuursamenstelling van het geconsumeerde vet en deze van het adipose weefsel;
- (ii) het risico van de ontwikkeling van een niet-fataal myocardinfarct (MI) daalt bij personen met een  $\alpha$ -linoleenzuurrijk dieet.

## **Studie**

1.819 case-control-paren werden geselecteerd. Voor elk onderzocht individu (case) dat herstellende was van een acuut myocardinfarct, werd een individu gevonden met gelijkaardige Leeftijd, geslacht en socio-economische omstandigheden (controle). Significante verschillen tussen case- en controleindividuen noteerden zich in de inname van  $\alpha$ -linoleenzuur (gemiddeld 2,35g/d in de controlegroep versus 1,11g/d in de case-groep) en de aanwezigheid van  $\alpha$ -linoleenzuur in het adipose weefsel (hogere concentratie in de controlegroep). De gegevens werden verzameld met behulp van uitgebreide voedingsenquêtes die door de deelnemers nauwkeurig ingevuld werden en biopsieën van het adipose weefsel. De gemiddelde inname van vis was voor beide groepen gelijk en de invloed ervan kon als dusdanig uitgesloten worden.

## **Conclusie**

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de vetzuursamenstelling van de voeding weerspiegeld wordt in het adipose weefsel van het individu. Een gunstige vetzuursamenstelling van het adipose weefsel zou gecorreleerd worden met een lagere incidentie van niet-fataal myocardiaal infarct. Deze studie heeft eerdere bevindingen kunnen bevestigen. Er werd (i) een positief verband gezien tussen een hoge  $\alpha$ -linoleenzuurconsumptie en een toename van het gehalte aan  $\alpha$ -linoleenzuur in het adipose weefsel.

Anderzijds (ii) werd bij hoge  $\alpha$ -linoleenzuurinname een verlaging van het risico van de ontwikkeling van een niet-fataal myocardinfarct duidelijk aangetoond. Tevens zag men dat het risico van het ontwikkelen van een myocardinfarct niet lineair was met de verhoging van de inname van  $\alpha$ -linoleenzuur; m.a.w. dat het beschermende effect van  $\alpha$ -linoleenzuur niet onbeperkt blijft toenemen met het verhogen van de dosis. De inname van 1,79g  $\alpha$ -linoleenzuur per dag verlaagde het risico van MI maximaal, dit met 59%.

## Voedingsopties

De consumptie van vis is in heel wat landen, waaronder ook België, om allerlei redenen niet erg populair. Hierdoor worden de aanbevolen hoeveelheden van deze 52-3 vetzuren door velen niet gehaald. Plantaardig  $\alpha$ -linoleenzuur uit o.a. walnoten, lijnzaad-, koolzaad- en sojaolie kan als waardig alternatief voor visolie gemakkelijk geïntegreerd worden in de voeding. De aanbevolen inname van 1,79g alfa-linoleenzuur per dag kan bereikt worden door gebruik van twee theelepels soja- of lijnzaadolie. Gemakkelijker nog kan de inname van alfa-linoleenzuur geoptimaliseerd worden door de consumptie van levensmiddelen waarin deze oliën verwerkt zijn, zoals omega-3-rijke margarines, sauzen en brood, te verhogen. Bijvoorbeeld: wanneer u vier sneetjes brood besmeert met een margarine rijk aan omega-3 (1g alfa-linoleenzuur/20g margarine), dan zou kunnen voldaan worden aan 56% van de behoefte aan  $\alpha$ -linoleenzuur (1,79g/dag).

### Referentie

1. H Camps, A Baylin, WC Willen.  $\alpha$ -linolenic Acid and Risk of Nonfatal Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;118:339-45.

# Een feuilleton gewijd aan hartinsufficiëntie!

*Jean-Luc Vachiéry, voorzitter van de Belgian Working Group on Heart Failure en Jean-Yves Hindlet, hoofdredacteur  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 8 - 21 oktober 2009, nummer 339, pg. 19*

Hartinsufficiëntie is een zeer groot probleem voor de volksgezondheid omdat naar schatting 0,4 tot 2,0% van de Europese bevolking, of ongeveer 10 miljoen mensen, de klinische kenmerken van deze aandoening vertoont. Door de vergrijzing van de bevolking en de betere behandeling van acuut myocardinfarct neemt bovendien het aantal getroffen mensen toe. Tegen 2040 verwacht men een verdubbeling van de incidentie van hartinsufficiëntie. Hartdecompensatie is de belangrijkste oorzaak van hospitalisatie na 65 jaar en heeft een belangrijke impact op het budget van de gezondheidszorg (1 à 2% van het globaal budget). Meer dan twee derde van het budget besteed aan hartinsufficiëntie gaat naar hospitalisaties... waarvan de helft zou kunnen worden vermeden door middel van een transversale behandeling. Hartinsufficiëntie is dus een veel voorkomend en zeer duur probleem voor volksgezondheid.

De pathofysiologie van hartinsufficiëntie is complex, maar stilaan krijgt men er meer inzicht in.

De mortaliteit na vier jaar bedraagt ongeveer 50%. De prognose is dus niet bepaald optimistisch.

Hartinsufficiëntie vereist een multimodale behandeling. Een combinatie van een vaak intensieve medicamenteuze behandeling, hartrevalidatie, resynchronisatietherapie (CRT - cardiac resynchronization therapy) en in bepaalde en steeds talrijkere gevallen implantatie van defibrillatoren. Een chirurgische ingreep (ventriculaire assistentie of harttransplantatie) kan worden voorgesteld in geval van hartinsufficiëntie die refractair is aan de gewone behandeling. De behandeling is dus multidisciplinair en complex.

Kortom, hartinsufficiëntie blijft redelijk onbekend.

Daarom hebben de Belgian Working Group on Heart Failure en Bloedvaten Hart Longen de handen in elkaar geslagen om een speciale nummer tot stand te brengen. Hiermee willen we dieper ingaan op deze pathologie die elke cardioloog, internist, huisarts of verpleegkundige tegenkomt in de dagelijkse praktijk. De verschillende teksten zullen geleidelijk gepubliceerd worden in het Katern Cardiovasculair Risico.

In dit nummer vindt u bovendien het eerste deel van ons verslag van het jaarlijks congres van de Europese Vereniging voor Cardiologie. Sommige studies zullen op termijn ongetwijfeld enkele goed verankerde gewoonten veranderen.

Wij wensen u heel veel leesplezier!

# European society of cardiology, scientific sessions 2009, Barcelona

## In het teken van de stolling...

*Medi-Sfeer, jaargang 19, 8 - 21 oktober 2009, nummer 339, pg. 20-27*

De jaarlijkse wetenschappelijke sessies van de Europese vereniging voor cardiologie zijn mettertijd een van de hoogtepunten in de cardiologie geworden. Dit jaar vond het congres plaats in Barcelona, tot grote vreugde van de congresgangers, maar ook van de vele gauwdieven die de ramblas en de metro teisteren. Verschillende studies trokken de aandacht.

### ***Roken als een man, sterven als een man?***

Roken doodt nog altijd meer mannen dan vrouwen doordat mannen doorgaans vroeger beginnen te roken. Maar almaar meer mannen stoppen met roken, wat (nog) niet het geval is bij vrouwen. Dat verklaart waarom de sterfte als gevolg van roken in Europa daalt bij mannen, maar blijft stijgen bij vrouwen. Erger nog, bij een zelfde rookgedrag zouden vrouwen een hoger risico lopen omdat coronaire symptomen bij vrouwen minder gemakkelijk als ernstig worden beschouwd, commentarieert Richard Peto<sup>(1)</sup>. Hoe dan ook, mensen die voor de leeftijd van 70 jaar sterven aan roken, verliezen gemiddeld 23 jaar van hun leven...

De landspecifieke cijfers zijn te vinden op de website [www.deathsfromsmoking.net](http://www.deathsfromsmoking.net). U klikt daarvoor op 'Countries'.

### ***Koffie en ritmestoornissen: de risico's worden duidelijker***

Veel koffie drinken verhoogt het risico op voorkamerfibrillatie, zo luidt de conclusie van een Italiaanse groep na vergelijking van de gegevens over de voeding van 205 mannen die een eerste episode van voorkamerfibrillatie hadden doorgemaakt, met die van 400 vergelijkbare mannen. De patiënten met VKF namen minder antioxidanta in en die werden veeleer door koffie geleverd dan door fruit en groenten. Met andere woorden, weinig antioxidanta en veel cafeïne verhogen het risico op VKF<sup>(2)</sup>.

### ***Warfarine is dood, leve warfarine?***

Ongeveer 15% van de gevallen van cerebrovasculair accident (CVA) is te wijten aan chronische voorkamerfibrillatie (VKF). Uit studies blijkt dat toediening van warfarine bij patiënten in VKF ongeveer twee derde van de CVA's voorkomt en het overlijdensrisico met een kwart verlaagt. VKA's zijn zeer goedkoop, bestaan in orale vorm, maar vertonen toch heel wat nadelen: interacties met de voeding en andere geneesmiddelen, de dosering moet vaak worden aangepast, een smal therapeutisch venster, monitoring noodzakelijk, ze beginnen traag te werken en het duurt ook lang voor ze uitgewerkt zijn. Dat alles maakt dat maar 50% van de patiënten in VKF VKA krijgt en dat de doeltreffendheid in de dagelijkse praktijk maar ongeveer 35% zou bedragen. Daarom werd warfarine vergeleken met dabigatran, een directe perorale trombineremmer, bij patiënten met VKF.

18.113 patiënten werden opgenomen in de RE-LY-studie (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). De patiënten werden gerandomiseerd naar een van de 2 doseringen van dabigatran (110 of 150mg, 2x/d) of warfarine waarvan de dosering werd aangepast volgens de INR. De patiënten in de 3 groepen hadden een CHADS2-score van ongeveer 2. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van systemische embolie en ischemisch of hemorragisch vasculair accident. De follow-up bedroeg gemiddeld 1,5 jaar (min. 1, max. 3). Ondanks de goede kwaliteit van de follow-up kon de INR slechts bij 64% van de patiënten uit de warfarinegroep binnen de streefwaarden (tussen 2 en 3) worden gehouden.

## Duidelijk beter dan warfarine

De jaarlijkse incidentie van het primaire eindpunt was 1,1% bij de patiënten onder dabigatran 150mg 2x/d, 1,53% bij de patiënten onder dabigatran 110mg 2x/d en 1,69% onder warfarine. Dabigatran 150mg 2x/d verlaagt het risico op CVA en systemische embolie bij patiënten met VKF, dus met 34% ( $p < 0,001$ ) in vergelijking met warfarine (bij patiënten die goed werden gevolgd!) (tabel 1). Bij een non-inferioriteitsanalyse waren dabigatran 110mg 2x/d en dabigatran 150mg 2x/d beter dan warfarine; bij een superioriteitsanalyse was alleen dabigatran 150mg 2x/d beter dan warfarine.



Minder ischemische incidenten dus, maar de keerzijde van de medaille zou kunnen zijn dat het aantal hersenbloedingen toeneemt. Dabigatran 150 en 110mg 2x/d verlaagde echter het relatieve risico op hemorragisch CVA, met respectievelijk 26% en 31% in vergelijking met warfarine. Ook daalde de vasculaire mortaliteit onder dabigatran 150mg 2x/d (RRR 15%,  $p = 0,04$ ).

**Tabel 1: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), belangrijkste resultaten**

	<b>D 110 vs. warfarine</b>	<b>p</b>	<b>D 150 vs. warfarine</b>	<b>p</b>
CVA of systemische embolie	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	< 0,001
CVA	0,92 (0,74-1,13)	0,41	0,64 (0,51-0,81)	< 0,001
Bloedingen (totaal)	0,78 (0,74-0,83)	< 0,001	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Ernstige bloedingen	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,1-1,07)	0,31
Levensbedreigende bloedingen	0,68 (0,55-0,83)	< 0,001	0,81 (0,66-0,99)	0,04
Ernstige maag-darmbloeding	1,10 (0,86-1,41)	0,43	1,50 (1,19-1,89)	< 0,001
MI	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00- 1,91)	0,048
Overlijden	0,91 (0,80-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1,00)	0,05
Netto klinisch effect	0,92 (0,84-1,02)	0,10	0,91 (0,82-1,00)	0,04

**Tabel 2: RE-LY, vergelijking van de resultaten naargelang van de dosering van dabigatran.**

	<b>Relatief risico 150 vs. 110mg / 95% BI</b>	<b>p</b>
CVA en systemische embolie	0,73 (0,58-0,91)	0,005
Hemorragisch CVA	0,85 (0,39-1,83)	0,67
Ernstige bloedingen	1,16 (1,00-1,34)	0,05
Netto klinisch effect	0,98 (0,89- 1,08)	0,67

Het totale bleedingsrisico was 22% lager met dabigatran 110mg dan met warfarine. Wat de ernstige, levensbedreigende bloedingen betreft, was het verschil 32% in het voordeel van dabigatran 110mg en 19% met dabigatran 150mg.

De incidentie van infarct was iets hoger onder dabigatran (0,7 vs. 0,5%). De verklaring daarvoor is niet duidelijk.

Uit de analyse is maar een duidelijke bijwerking naar voren gekomen: dyspepsie. Dyspepsie werd waargenomen bij 5,8% van de patiënten onder warfarine, bij 11,8% van de patiënten onder dabigatran 110mg 2x/d en bij 11,3% van de patiënten onder dabigatran 150mg 2x/d. Na de

presentatie van de resultaten werd een persconferentie gehouden, waarop de hypothese naar voren werd geschoven dat de dyspepsie zou kunnen te wijten zijn aan de zure formulering van het geneesmiddel en ook werd gewezen op een hogere incidentie van darmbloedingen (met de hogere dosering). Er werd geen stijging van de leverenzymen waargenomen. Als we denken aan de problemen die er zijn geweest met ximelagatran, is dat dus eerder geruststellend.

### **Conclusie, dabigatran 150mg doeltreffender en 110mg veiliger**

Tabel 2 vergelijkt de doeltreffendheid en de veiligheid van de 2 doseringen van dabigatran. De hoogste dosering verlaagt de incidentie van CVA en embolie met 27%, maar verhoogt de incidentie van ernstige bloedingen met 16%. Het netto klinische effect was vergelijkbaar met de twee doseringen, waarbij de dosering van 150mg significant beter was wat het risico op embolie betreft en de dosering van 110mg wat het risico op bloedingen betreft.



### **Moet de behandeling worden aangepast?**

In deze studie verlaagde dabigatran 150mg 2x/d het risico op CVA significant in vergelijking met warfarine zonder verhoging van het risico op ernstige bloedingen. De dosering van 110mg 2x/d was even doeltreffend als warfarine, maar veroorzaakte minder ernstige bloedingen. Beide doseringen verlaagden de incidentie van bloedingen in het algemeen, van intracraniale bloeding en van levensbedreigende bloedingen sterk. Dabigatran blijkt niet hepatotoxisch te zijn, maar veroorzaakt vaker maag-darmbloedingen en dyspepsie. Ook is het zo dat dabigatran voor 80% door de nieren wordt uitgescheiden. Een van de exclusiecriteria in de studie was dan ook een creatinineklaring lager dan 30ml/min.

Dr. John Camm (Londen), aan wie gevraagd werd om commentaar te geven bij de studie, prees de kwaliteit van de studie, maar stelde toch enkele praktische vragen. Hij verwacht evenwel dat de antistolling bij VKF zal gaan veranderen. Hij zei ook dat de kosten van het nieuwe geneesmiddel moeten worden afgewogen tegen de kosten van de behandeling van een CVA en bloedingen (die dankzij de behandeling kunnen worden vermeden) en de kosten van monitoring van een behandeling met VKA, kosten die eveneens wegvallen met dabigatran.

### ***Welk cardiovasculair risico met orale antidiabetica in geval van antecedenten van infarct***

Het mogelijke cardiovasculaire risico van orale antidiabetica is eigenlijk niet goed bekend. Om dat risico te meten, heeft een Deense groep onder de leiding van Tina Ken Schramm (Kopenhagen) 8.220 diabetespatiënten met antecedenten van myocardinfarct gedurende 9 jaar gevolgd <sup>(3)</sup>. In vergelijking met metformine was het risico 1,33-maal hoger met glimepiride, 1,43-maal hoger met glibenclamide, 1,37-maal hoger met glipizide en 1,40-maal met tolbutamide. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen metformine en repaglinide (HR: 1,24, NS), acarbose (HR: 2,21, NS) en gliclazide (HR: 0,87, NS).

### ***Educatie en meer externe defibrillatoren: de enige redelijke weg om de sterfte aan plotselinge dood bij jonge atleten te verlagen***

De groep van prof. Xavier Jouven van het Hôpital Européen Georges Pompidou heeft een prospectieve studie van plotselinge dood bij atleten uitgevoerd. De resultaten van die studie werden gepresenteerd door Eloi Marijon. Uit die resultaten blijkt duidelijk dat de overleving veel beter is op plaatsen waar er een defibrillator is en waar het publiek werd opgeleid (bijvoorbeeld in de stedelijke gemeenschap van Rijsel) (60% tegen 0% in andere departementen waar er geen infrastructuur is in de sportzalen) <sup>(4)</sup>.

Zijn groep heeft daarvoor de gegevens doorgenomen van ongeveer 404 gevallen van plotselinge dood die over een periode van 4 jaar werden geregistreerd. De dood was ingetreden tijdens of onmiddellijk na de inspanning, meestal in de zomer (waarschijnlijk omdat er dan meer aan sport wordt gedaan). De patiënten waren relatief jong (gemiddeld 47 jaar) en > 95% had geen bekende cardiovasculaire aandoening, maar 28,4% vertoonde wel cardiovasculaire risicofactoren.



De sterfgevallen zijn vooral opgetreden bij voetballers (11,8%), hardlopers (21,7%) en fietsers (32,9%) bij een meestal matige (53,4%) tot zware (40,0%) inspanning. De meeste slachtoffers (72,5%) zijn gevallen op openbare sportpleinen. Dat is een belangrijke vaststelling, want 65% van de vastgestelde ritmestoornissen had kunnen worden behandeld met defibrillatie. In 40% van de gevallen werd door toeschouwers gestart met uitwendige hartmassage, waardoor het aantal patiënten dat in het ziekenhuis kon worden opgenomen, steeg van 10% (zonder massage) tot 40%. Na toediening van een externe elektrische schok steeg de overleving van 5 tot 60%. Slechts bij 25% van die sporters werd een familiale screening uitgevoerd voor de sportactiviteit, meestal als een jong familielid een hartstilstand had vertoond.

### ***JUPITER: significant gunstig effect van behandeling met rosuvastatine in de primaire preventie bij 70-plussers***

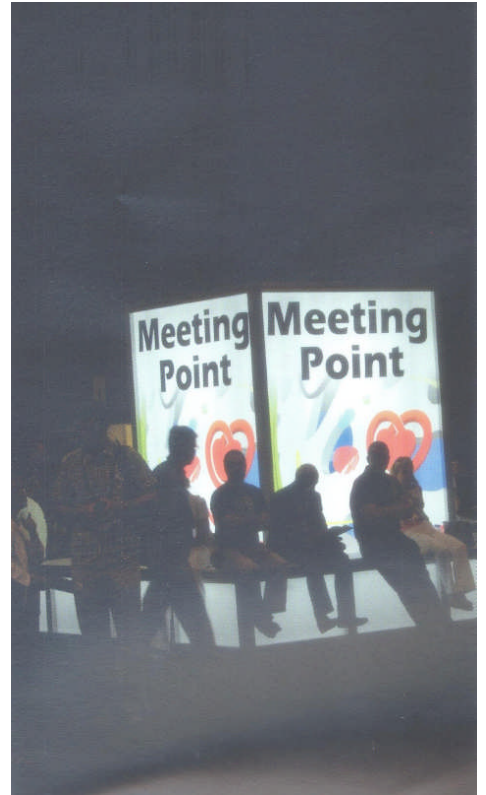
De JUPITER-studie werd uitgevoerd bij 17.802 ogenschijnlijk gezonde patiënten met een lage LDL (< 130mg/dl) en een sterke inflammatoire respons (hsCRP 2mg/l). De studie werd na een gemiddelde follow-up van 1,9 jaar onderbroken (oorspronkelijk voorziene duur 4 jaar) omdat er op dat ogenblik een significant verschil werd waargenomen in het

voordeel van rosuvastatine 20mg/d. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van infarct, CVA, instabiele angor, cardiovasculaire sterfte en revascularisatie (angioplastiek of overbrugging). In de rosuvastatinegroep daalde het aantal evenementen van het samengestelde eindpunt sterk met 44% (251 versus 142, HR: 0,56 95% BI: 0,46-0,69, p < 0,00001).

5.695 (32%) van de patiënten die hebben deelgenomen aan de JUPITER-studie, waren bij inclusie minstens 70 jaar oud. Het primaire eindpunt werd bereikt bij 194 van die patiënten. Het relatieve risico op optreden van het primaire eindpunt onder rosuvastatine ten opzichte van de placebo bedroeg bij die patiënten 0,61. Dat was hoger dan het relatieve risico in de hele groep (0,56) en ook hoger dan bij de patiënten jonger dan 70 jaar (0,51). De relatieve gunstige effecten van de behandeling lijken dus af te nemen met de leeftijd. Maar doordat het absolute risico stijgt met het verouderen, is het resultaat in absolute termen beter. Om het optreden van een primair eindpunt te voorkomen, moeten we dus 19 patiënten van 70 jaar gedurende 5 jaar behandelen tegenover 29 patiënten jonger dan 70 jaar en 25 in de totale groep. Ook werd een gunstige tendens waargenomen voor bepaalde vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten, zoals de totale mortaliteit en de incidentie van veneuze trombo-embolie.

De incidentie van bijwerkingen was niet significant hoger bij de oudere patiënten.

Gabriel Steg (Hôpital Bichat, Parijs) gaf commentaar bij de resultaten, die werden gepresenteerd door Robert Glynn (Brigham and Women's Hospital, Boston). In de verschillende studies van primaire preventie werden alleen vrij jonge patiënten gerekruteerd (WOSCOPS: 55 jaar; AFCAPS/TEXCAPS: 58 jaar; MEGA: 58 jaar) en de gegevens van die studies leren dus niets over de respons van oudere mensen. De PROSPER-studie daarentegen werd uitgevoerd bij patiënten van 70 tot 82 jaar, maar met cardiovasculaire antecedenten of ten minste met risicofactoren; het betrof dus een mix van primaire preventie en secundaire preventie (met een totale cholesterol van 155 tot 350mg/dl). In die studie werd aangetoond dat pravastatine een significant effect had op de incidentie van het samengestelde eindpunt van coronaire sterfte en niet-fataal infarct (-19%,  $p = 0,006$ ) en op de coronaire sterfte (-24%,  $p = 0,043$ ). De gegevens van de JUPITER-studie tonen dus aan dat rosuvastatine doeltreffend is bij bejaarde patiënten in de primaire preventie, althans, zo benadrukte Gabriel Steg, bij patiënten met een hsCRP > 2mg/dl. Het blijft dus nog maar de vraag of die resultaten kunnen worden veralgemeend tot patiënten zonder ontsteking en 80-plussers.



### ***Verbod om te roken op openbare plaatsen: minder acute coronaire syndromen bij niet-rokers***



In IJsland is het sinds 1 juni 2007 verboden om te roken op openbare plaatsen. Die maatregel blijkt volgens Thorarin Gudnason (Reykjavik) doeltreffend te zijn op het vlak van cardiovasculaire preventie. Gudnason heeft de gegevens doorgenomen van alle niet-rokers bij wie een coronariografie werd uitgevoerd wegens een acuut coronair syndroom de laatste 5 maanden voor en de eerste 5 maanden na de invoering van de verbodsmaatregel. Het aantal gevallen van acuut coronair syndroom daalde significant met 21% de eerste 5 maanden na toepassing van de wet (in vergelijking met de laatste 5 maanden voordien) bij mannen, maar niet bij vrouwen.

Volgens de IJslandse vorsers bewijzen die resultaten dat er een duidelijk verband bestaat tussen passief roken en het risico op ruptuur van atheroomplaten en atherotrombose <sup>(5)</sup>.

### ***Een centimeter om het risico op arteriële hypertensie te voorspellen***

Tijdens een follow-up van 5 jaar van 1.514 mannen en 1.528 vrouwen zonder cardiovasculaire aandoening heeft Christina Chrysohoou (Athene) een jaarlijkse incidentie van arteriële hypertensie (>140/90mmHg) geregistreerd van 2,86% bij mannen en 2,68% bij vrouwen. De buikomtrek en de BMI vertoonden een positieve correlatie met het risico, de heup-tailleverhouding niet. Een te hoge buikomtrek verhoogde het risico met factor 1,92 en bij elke stijging van de buikomtrek met 1cm steeg het risico op ontwikkeling van arteriële hypertensie met 2% <sup>(6)</sup>.

### ***PLATO: ticagrelor werkt beter dan clopidogrel bij patiënten met een acuut coronair syndroom***

Ticagrelor is de eerste reversibele antagonist van de type P2Y<sub>12</sub>-ADP-antagonisten. Ticagrelor heeft een korte halfwaardetijd (12 uur). Het is geen prodrug, werkt dan ook snel en vertoont vooral niet de problemen die kunnen voortvloeien uit een metabolisatie zoals met clopidogrel.

Bij patiënten met een ACS zonder ST-segmentstijging was al aangetoond dat ticagrelor de plaatjes sterker remt dan clopidogrel, zonder toename van het bloedingsrisico.

De PLATO-studie was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie waarin 18.624 patiënten met een ACS werden behandeld met aspirine plus ticagrelor (oplaaddosis van 180mg gevolgd door 90mg 2x/d plus een extra bolus van 180mg bij een angioplastiek) ofwel clopidogrel (oplaaddosis 300mg gevolgd door een dosering van 75mg/d plus een extra oplaaddosis van 300mg in geval van angioplastiek) gedurende 6 tot 12 maanden. De studie werd uitgevoerd bij hoogrisicopatiënten. Meer dan 37% van de patiënten vertoonde immers een ACS met een persisterende optrekking van het ST-segment, 25% leed aan diabetes en 65% had hypertensie. Bij 81% van de patiënten werd een coronariografie uitgevoerd en 61% van de patiënten werd behandeld met angioplastiek).

**Tabel 3: PLATO-studie, belangrijkste eindpunten.**

	<b>Ticagrelor</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>HR</b>	<b>p</b>
CV sterfte, MI, CVA	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92)	0,0003
Sterfte, MI, CVA	10,2	12,3	0,84 (0,77-0,92)	< 0,001
CV sterfte	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91)	0,01
Sterfte	4,5	5,9	0,78 (0,69-0,89)	< 0,001
MI	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95)	0,005
CVA	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Bewezen of waarschijnlijke trombose van de stent	2,1	2,8	0,75 (0,59-0,95)	0,02

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, MI en CVA. De veiligheid werd beoordeeld naar het optreden van ernstige bloedingen (combinatie van fatale bloeding, intracraniale bloeding, tamponnade, hypovolemische shock, daling van het hemoglobinegehalte met meer dan 5g/dl en transfusie van minstens 4 eenheden erythrocytenconcentraat).

#### **Doeltreffender dan clopidogrel**

Tabel 3 vat de resultaten van de PLATO-studie samen.

De incidentie van het primaire eindpunt daalde dus significant onder ticagrelor (9,8% onder ticagrelor vs. 11,7% onder clopidogrel, dus een relatieve daling met 16% en een absolute daling met 1,9%,  $p < 0,001$ ). Het verschil manifesteerde zich snel en bleef op lange termijn gehandhaafd. Ook de meeste andere eindpunten, vooral de totale en de cardiovasculaire mortaliteit en de incidentie van myocardinfarct, verbeterden meer onder ticagrelor.

#### **Goede veiligheid**

Ticagrelor was doeltreffender, maar veroorzaakte toch niet meer bloedingen. De incidentie van ernstige bloedingen was 11,58% bij de patiënten onder ticagrelor en 11,20% bij de patiënten onder clopidogrel ( $p < 0,05$ ). Er werd echter wel een lichte toename van het aantal ernstige, niet aan een overbrugging gerelateerde bloedingen waargenomen, met name van maag-darmbloedingen (4,5 versus 3,8%;  $p = 0,03$ ).

Ticagrelor werd over het algemeen goed verdragen. Er werd een groter aantal cardiale pauzes geregistreerd bij telemetrie (2,0 vs. 1,2% wat pauzes van meer dan 5 seconden betreft), maar zonder significant verschil in het percentage pauzes dat ambuland werd waargenomen, of de frequentie van plaatsing van een pacemaker (< 1% in beide groepen). Een andere bijwerking van ticagrelor was het optreden van voorbijgaande episoden van dyspneu (13,8 vs. 5,8%;  $p < 0,001$ ), maar slechts 0,9% van de patiënten heeft de behandeling om die reden stopgezet.

### Conclusie?

Ticagrelor blijkt doeltreffender te zijn dan clopidogrel, de huidige referentiebehandeling, ook al zou het wenselijk zijn ticagrelor te vergelijken met een hogere dosering van clopidogrel. Die hogere doeltreffendheid gaat niet gepaard met een toename van het aantal ernstige bloedingen. Het effect is bovendien snel reversibel, wat een pluspunt is als moet worden overgegaan tot overbruggingschirurgie of als er een bloeding optreedt. Ticagrelor moet tweemaal per dag worden ingenomen, en sommigen hebben dan ook hun bedenkingen wat de therapietrouw betreft.



### Referenties

1. R Peto, et al. Do women who smoke like men die like men? European Society of Cardiology 2009, Barcelone. Abstract 966.
2. Mattioli V, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of atrial fibrillation. European Society of Cardiology 2009, Barcelone. Abstract 2643.
3. Schramm T, et al. Risk of death differs according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with diabetes and a previous myocardial infarction: a nationwide study. European Society of Cardiology 2009, Barcelone. Abstract 1821.
4. Marijon E, et al. Sport-related sudden cardiac death in the community. Time for action. European Society of Cardiology 2009, Barcelone. Abstract 255.
5. Gudnason T, et al. A smoking ban in public places may reduce the incidence of acute coronary syndrome among non-smoking men. European Society of Cardiology 2009, Barcelone. Abstract 978.
6. Chrysoshoou C, et al. The importance of anthropometric indices in the prediction of 5-year incidence of hypertension in apparently healthy individuals: the ATTICA Study. European Society of Cardiology 2009, Barcelone. Abstract 1014.

# Epidemiologie van hartinsufficiëntie

*Dr. Olivier Gurné, Dienst Cardiologie, Clin. Univ. St-Luc, UCL, Brussel  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 8 - 21 oktober 2009, nummer 339, pg. 28-30*

Hartinsufficiëntie kan worden gedefinieerd als een situatie waarin het hart niet in staat is om voldoende debiet te leveren om aan de metabole behoeften van het organisme en de veneuze terugkeer te voldoen. De chronische en evolutieve pathologie gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit; de overleving is vergelijkbaar met die van veel kankers. De aandoening komt vrij vaak voor, met ongeveer 200.000 gevallen voor ons land, waarvan een veertigtal nieuwe gevallen per dag. De prevalentie van hartinsufficiëntie stijgt opmerkelijk met de leeftijd, die ook het type hartinsufficiëntie beïnvloedt: hartinsufficiëntie met behoud van de systolische functie komt vaker voor bij bejaarde patiënten, hoewel ook hier de prognose ongunstig is. De aan de leeftijd verbonden comorbiditeiten bemoeilijken de behandeling en maken bovendien de prognose ongunstiger. Kransslagader-aandoeningen vormen in onze streken zonder twijfel de meest voorkomende oorzaak van systolische disfunctie. Hartinsufficiëntie is een dure aangelegenheid, vooral omwille van de frequente ziekenhuisopnames die de ziekte veroorzaakt.

## Definitie

In het verleden werden tal van definities voor hartinsufficiëntie gehanteerd, waarschijnlijk omwille van de complexiteit van dit klinische syndroom met zijn vele facetten.

Hartinsufficiëntie kan het eenvoudigst worden gedefinieerd als een situatie waarin het hart niet in staat is om voldoende debiet te leveren om aan de metabole behoeften van het organisme en de terugkeer van veneus bloed te voldoen.

Volgens de laatste richtlijnen van de Europese Vereniging voor Cardiologie (2009) is hartinsufficiëntie een klinisch syndroom dat wordt gekenmerkt door drie elementen:

- ◆ symptomen van hartinsufficiëntie, zoals kortademigheid bij inspanning of, in de meest ernstige gevallen, ook in rust, vermoeidheid...;
- ◆ klinische tekens, zoals tachycardie, kraaktonen als gevolg van stuwing bij longauscultatie, oedeem van de onderste ledematen, hepatomegalie...;
- ◆ bewijs van structurele of functionele hartafwijkingen, zoals een verhoogde concentratie van BNP (Brain Natriuretic Peptide), afwijkingen op een echografie van het hart...

Hartinsufficiëntie kan vrij asymptomatisch verlopen (linkerventrikeldisfunctie) of - naargelang hoe ver ze is gevorderd - ook symptomatisch (hartdecompensatie).

Ze kan ook alleen optreden bij min of meer zware inspanningen maar in de meest ernstige gevallen is ze zelfs in rust aanwezig. Vaak gebruikt men een functionele indeling, die van de NYHA (New York Heart Association Functional Classification), die bestaat uit vier klassen: patiënten in klasse I hebben geen symptomen bij gewone activiteiten; patiënten in klasse II vertonen een lichte beperking in hun lichamelijke activiteiten; patiënten in klasse III vertonen een uitgesproken beperking in hun lichamelijke activiteiten, zelfs bij lichte activiteit. Patiënten in klasse IV vertonen al symptomen bij de lichtste activiteit en soms zelfs in rust.

Het is een chronische en evolutieve aandoening, die gepaard gaat met een niet te verwaarlozen morbiditeit en mortaliteit. De overleving van patiënten met hartinsufficiëntie is vergelijkbaar met die van veel kankerpatiënten.

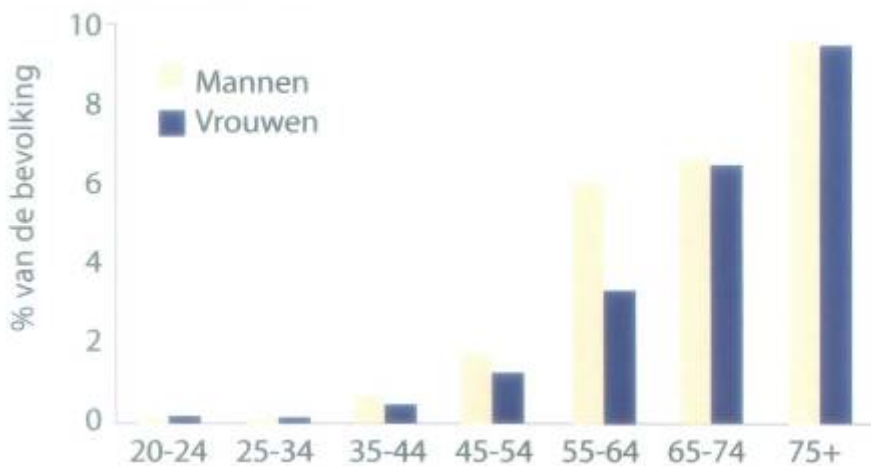
## Epidemiologie

Hartinsufficiëntie is een relatief frequente aandoening: de prevalentie ervan in de algemene bevolking bedraagt ongeveer 2-4 %. Men gaat er in dit cijfer vanuit dat de prevalentie van asymptomatische linkerventrikeldisfunctie vergelijkbaar is met die van symptomatische hartinsufficiëntie. Voor België bestaan er geen goede gegevens maar op Europees niveau zou het naar schatting gaan om ongeveer 15 miljoen patiënten. Als men de Amerikaanse gegevens extrapoleert naar de Belgische populatie zouden ongeveer 200.000 personen lijden aan hartinsufficiëntie.

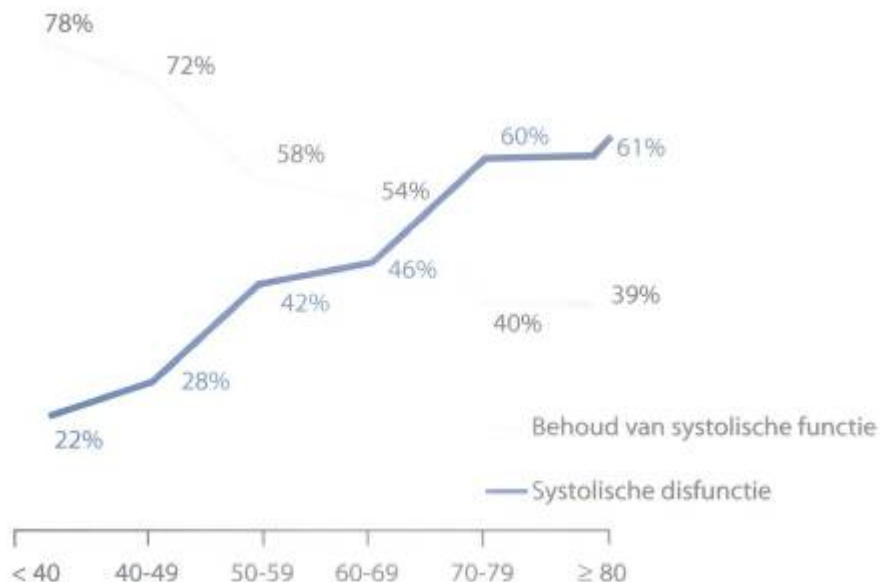
Op het vlak van incidentie telt men wereldwijd naar schatting 2 miljoen nieuwe gevallen per jaar. En - nogmaals op basis van de Amerikaanse gegevens - is dat in België goed voor ongeveer veertig nieuwe gevallen per dag.

**Figuur 1: Prevalentie van hartinsufficiëntie volgens leeftijd en type.**

Verenigde Staten: 1988-94



**Figuur 2: CHF: LVEF vs. leeftijd.**



**Tabel 1: Aantal gevallen van rehospitalisatie bij patiënten die lijden aan hartinsufficiëntie (%).**

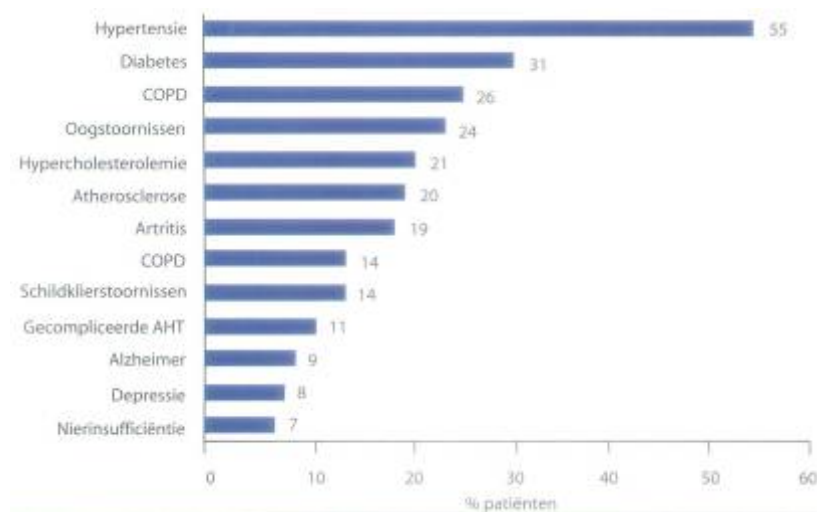
	Philbin et al.	Malki et at.	Smith et al.	Dauterman et al.
HI met behoud van de systolische functie (HF-PEJ)	44	26	46	58
Systolische HI (HF-FED)	42	33	46	58

De prevalentie van hartinsufficiëntie stijgt opmerkelijk met de leeftijd, en dit vroeger bij mannen dan bij vrouwen. Dit houdt verband met het feit dat mannen vroeger kransslagaderaandoeningen ontwikkelen (figuur 1).

De verhoogde prevalentie bij bejaarden is om verschillende redenen belangrijk. De incidentie van hartinsufficiëntie neemt momenteel toe omwille van de veroudering van de bevolking. Een verouderende bevolking telt een groter aantal patiënten dat lijdt aan een kransslagaderaandoening of arteriële hypertensie. Deze verhoogde prevalentie houdt - eigenlijk vrij paradoxaal - ook verband met de hogere overlevingsgraad van patiënten na een acuut coronair syndroom. Ook de verbetering van de diagnosetechnieken zou een rol kunnen spelen. Deze patiënten worden tegenwoordig immers sneller opgespoord.

Hartinsufficiëntie is momenteel goed voor ongeveer 1 á 2% van het budget voor gezondheidszorg. Het is dus niet alleen een medische maar ook een economische uitdaging, waarvoor het gezondheidssysteem een oplossing zal moeten vinden. Naar schatting twee derde (ongeveer) van de kosten voor medische zorg verbonden aan hartinsufficiëntie houdt verband met de ziekenhuisopname van deze patiënten. Daarom is een optimale aanpak, waarmee de patiënt zo veel mogelijk thuis kan blijven, ontzettend belangrijk. Deze problematiek is des te groter omdat chronische hartinsufficiëntie een frequente oorzaak is voor ziekenhuisopname bij bejaarden; het risico dat de patiënt later opnieuw moet worden opgenomen, is bijzonder hoog.

**Figuur 3: Meest voorkomende comorbiditeiten bij patiënten 65 jaar met hartinsufficiëntie: analyse van 122.630 proefpersonen.**



En er is nog een andere reden waarom de leeftijd van de patiënten zo belangrijk is. De leeftijd beïnvloedt namelijk ook het type hartinsufficiëntie: hartinsufficiëntie is normaal het gevolg van een afwijking van de systolische functie, met andere woorden de samentrekking van het hart, of van een afwijking van de diastolische functie, met andere woorden het vullen van het hart. Momenteel verkiest men de term 'hartinsufficiëntie met behoud van de systolische functie' in plaats van 'diastolische hartinsufficiëntie'. De prevalentie van hartinsufficiëntie is hoger bij bejaarden, maar bij

deze populatie houdt de aandoening vaker verband met een diastolische disfunctie. Bij jongere patiënten stelt men echter vaker systolische disfunctie vast (figuur 2).

Men weet ondertussen dat de prognose van hartinsufficiëntie zonder linkerventrikeldisfunctie vrijwel even slecht is op het vlak van overleving en rehospitalisatie als dat van patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie (tabel 1).

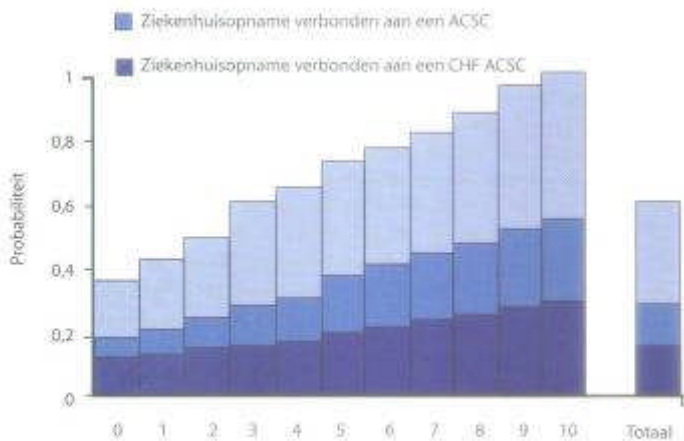
Bij de leeftijd komt ook vaak de problematiek van de comorbiditeiten, die veel vaker voorkomen bij bejaarden, zoals chronische longaandoeningen, diabetes en nierinsufficiëntie (figuur 3).

Deze factoren maken de behandeling van deze patiënten niet alleen moeilijker op voorschrijftak voor de arts en op het vlak van compliance voor de patiënt, die verschillende geneesmiddelen tegelijk moet nemen. De aanwezigheid van comorbiditeiten maakt de prognose van de pathologie ook ongunstiger en verhoogt het aantal rehospitalisaties (figuur 4).

## Etiologie

In onze streken vormen kransslagaderaandoeningen zonder twijfel de meest voorkomende oorzaak van systolische disfunctie; ze liggen aan de oorsprong van 60 tot 70 % van de gevallen. Arteriële hypertensie, infectieziekten zoals virale myocarditis, toxische stoffen zoals alcohol of anthracyclines, in het bijzonder adriamycine, hartklepziekten, bepaalde ritmestoornissen (tachycardiomyopathieën) zijn relatief frequente oorzaken. In een niet te verwaarlozen aantal van de gevallen wordt geen oorzaak gevonden. Men spreekt dan van idiopathische gedilateerde cardiomyopathie. Er bestaan ook zeldzamere pathologieën, zoals post-partumcardiomyopathie, non-compactie van het linkerventrikel, bepaalde aangeboren vormen...

**Figuur 4: De (extracardiale) comorbiditeiten verhogen het aantal ziekenhuisopnamen bij patiënten die lijden aan hartinsufficiëntie. Een analyse van 122.630 proefpersonen van 65 jaar en ouder.**



(CHF) ACSC = (Chronic Heart Failure) Ambulatory Care Sensitive (e.g. preventable) Condition (aandoening die ambulant kan worden verzorgd (verband houdend met

Hartinsufficiëntie met behoud van de systolische functie van het linkerventrikel is zonder twijfel moeilijk te definiëren en zelden wordt slechts één precieze oorzaak gevonden. Deze vorm wordt vaak in de hand gewerkt door een geheel van factoren zoals Leeftijd, hypertensie, diabetes. Hij komt vaker voor bij vrouwen.

Bij patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen voor hartinsufficiëntie vindt men vaak factoren terug die het plots optreden van hartinsufficiëntie in de hand werken, zoals

voorkamerfibrillatie, een luchtweg- of andere infectie of anemie. De aanpak van deze bejaarde patiënten bestaat dan ook vaak uit een optimalisering van deze verschillende factoren, meer in het bijzonder een behandeling van de infectie, een optimalisering van de bloeddrukverlagende behandeling, controle van de ventriculaire respons van de voorkamerfibrillatie... Soms is zelfs cardioversie nodig.

## **Conclusies**

Hartinsufficiëntie is een chronische aandoening die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit. In de toekomst zullen we worden geconfronteerd met een 'epidemische groei' van deze pathologie. Dit houdt gedeeltelijk verband met de veroudering van de bevolking. De economische impact zou dus wel eens aanzienlijk kunnen zijn. Het is dus absoluut noodzakelijk om de aanpak van deze patiënten te verbeteren door de kosten-batenverhouding te optimaliseren. Dit betekent niet alleen een goed geneesmiddelenbeleid, maar ook een multidisciplinaire aanpak, waarin de educatie van de patiënten zeker een rol zal moeten spelen.

# Hebben de aanbevelingen van diabetologen zin voor cardiologen?

*Dr Pierre Hidalgo en DrJean-Yves Hindlet, hoofdredacteur  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 12 - 25 november 2009, nummer 341, pg. 37*

Deze vraag werd gesteld door de Oostenrijkse diabetoloog Thomas Pieber (Universiteit van Graz) toen hij de nieuwe ADA/EASDaanbevelingen kwam voorstellen tijdens een overvolle plenaire zitting op het jaarlijkse congres van de EASD.

Het is helemaal onze bedoeling niet om de behandeling van obese diabetespatiënten in vraag te stellen, vooral niet als je de omvang van het probleem van deze 'epidemische' aandoening kent.

Maar de buitensporigheid van de problematiek zorgt wel voor een zeer kritische houding van het medisch korps tegenover de vooropgestelde ideeën en een pro-actieve houding van de wetenschappers in de zoektocht naar de juiste therapeutische oriëntatie.

Er bestaat geen discussie over het verband tussen het HbA1c-gehalte en de ontwikkeling van complicaties op lange termijn. De UKPDS-studie heeft aangetoond dat men 20 jaar moet wachten op zowel een micro- als macrovasculaire verbetering bij een intensieve behandeling: daling met 15% van de myocardinfarcten ( $p = 0,014$ ), met 13% van de mortaliteit door allerlei oorzaken ( $p = 0,001$ ), met 24% van het microvasculair risico ( $p = 0,001$ ) en met 9% van alle diabetesgerelateerde aandoeningen ( $p = 0,04$ ). Metformine is het enige orale antidiabeticum met een bewezen voordeel op macrovasculair gebied, maar er bestaat geen enkel formeel gegeven vandaag dat op lange termijn het voordeel aantoont van een bepaalde molecule ten opzichte van een andere, althans wat betreft het risico van complicaties. Men moet immers voor elke molecule rekening houden met de nietglykemische effecten, de veiligheid van het product, de tolerantie, de gebruiksvriendelijkheid en de kostprijs op het moment van voorschrijven.

Elke nieuwe therapeutische klasse, elke molecule moet onderworpen worden aan een nauwkeurige kosten/baten-analyse; de recent gepubliceerde aanbevelingen en het algoritme kunnen slechts geïnterpreteerd worden na de 11 verklarende pagina's grondig te hebben doorgenomen.

Op het gevaar af van in samenvattingen en interpretaties te vervallen die van weinig nut zijn voor de gezondheid van de patiënt op lange termijn.

In dit katern vindt u bovendien het vervolg van onze reportage over de laatste wetenschappelijke sessies van de Europese Vereniging voor Cardiologie en vooral het tweede deel van onze serie over hartinsufficiëntie. Hierin legt Prof. Walter Van Mieghem de fysiopathologie van hartinsufficiëntie uit. Dit is immers noodzakelijke kennis om inzicht te krijgen in de ziekte en in de behandelingen die later meer in detail zullen besproken worden.

Veel leesgenot,

## Referenties

1. Monami M, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(11):56-60.
2. Nathan, et al. *Diabetes Care* 2009;32(11):193-203.
3. Holman R, et al. *N Engl J Med* 2008;359(11):1565-76.

# Pathofysiologie van chronisch hartfalen (1)

Walter Van Mieghem, Dienst Cardiologie, Ziekenhuis Oost-Limburg  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 12 - 25 november 2009, nummer 341, pg. 32-36

Men spreekt van hartfalen wanneer het hart niet in staat is bij normale vullingsdrukken voldoende bloed rond te pompen om aan de metabole behoeften van de weefsels te voldoen.

## Pathogenese en classificatie

Chronisch hartfalen kan een hele reeks oorzaken hebben. Deze resulteren in een verminderde contractiliteit van de hartspier: de zogenaamde systolische disfunctie, een stoornis in de diastolische relaxatie van het ventrikel: de zogenaamde diastolische disfunctie, een toegenomen nabelasting of een volume-overbelasting. Bij systolische disfunctie is er een vermindering van de contractiliteit door destructie van cardiomyocyten zoals bij een myocardinfarct, abnormale functie van de myocyten of fibrose. Bij diastolische disfunctie is er een verminderde vulling van het ventrikel, te wijten aan een gestoorde vroegtijdige diastolische relaxatie (een actief, energie-afhankelijk proces), een toegenomen stijfheid van de ventrikelwand (een passieve eigenschap) of beide. Bij toegenomen nabelasting wordt een afname van het slagvolume veroorzaakt door een hogere weerstand op de uitdrijving zoals bij aortastenose of een ernstige arteriële hypertensie. Volume-overbelasting treedt op wanneer een gedeelte van het slagvolume van het ventrikel niet naar het lichaam gaat maar tijdens de systole wordt teruggestuurd naar het atrium zoals bij mitralisinsufficiëntie of tijdens de diastole terugvloeit vanuit de aorta naar het linkerventrikel bij aortainsufficiëntie. In de praktijk kan hartinsufficiëntie dikwijls veroorzaakt worden door verschillende van de beschreven mechanismen samen. Bij een langdurige arteriële hypertensie treedt er bijvoorbeeld een concentrische linkerventrikelhypertrofie op met vermindering van de compliantie en diastolische disfunctie, kan ook de systolische functie afnemen door interstitiële fibrose of het optreden van een myocardinfarct, en kan uiteindelijk een volumebelasting optreden door een verdere uitzetting van het linkerventrikel en het ontstaan van een functionele mitralisinsufficiëntie.

## Adaptatiemechanismen bij hartinsufficiëntie

Bij hartinsufficiëntie treden er verschillende veranderingen op in het organisme met de bedoeling de afname van het hartdebiet en de weefselperfusie te compenseren<sup>(1-2)</sup>. Op verschillende van deze compensatiemechanismen wordt ook in normale omstandigheden een beroep gedaan zoals tijdens inspanning of periodes van toegenomen stress. Men maakt een onderscheid tussen de cardiale adaptatiemechanismen, neurohormonale veranderingen, renale compensatie bij hartinsufficiëntie en aanpassing van de perifere zuurstofextractie. Het is dikwijls niet mogelijk bij hartdecompensatie de complexe adaptatieprocessen, die gezamenlijk optreden, van elkaar te onderscheiden.

In het begin en bij lichte vormen van hartinsufficiëntie kan meestal bij rust of bij matige inspanning door deze adaptatiemechanismen een vrijwel normale toestand verkregen worden met enkel lichte of geen tekens van functionele stoornissen elders in het lichaam. Bij verdere evolutie kunnen de compensatiemechanismen zelf de progressie van ziekte bespoedigen en de symptomen doen toenemen.

## Aanpassingen van de hartspier

Bij contractiliteitsstoornissen van de hartspier en/of bij een overdreven hemodynamische belasting van de hartkamers, beschikt het hart over twee belangrijke intrinsieke compensatiemechanismen

om zijn pompfunctie in stand te houden: het zogenaamde Frank-Starling-mechanisme en myocardhypertrofie met of zonder dilatatie van de hartkamers (tabel 1).

**Tabel 1: Cardiale compensatie bij hartfalen.**

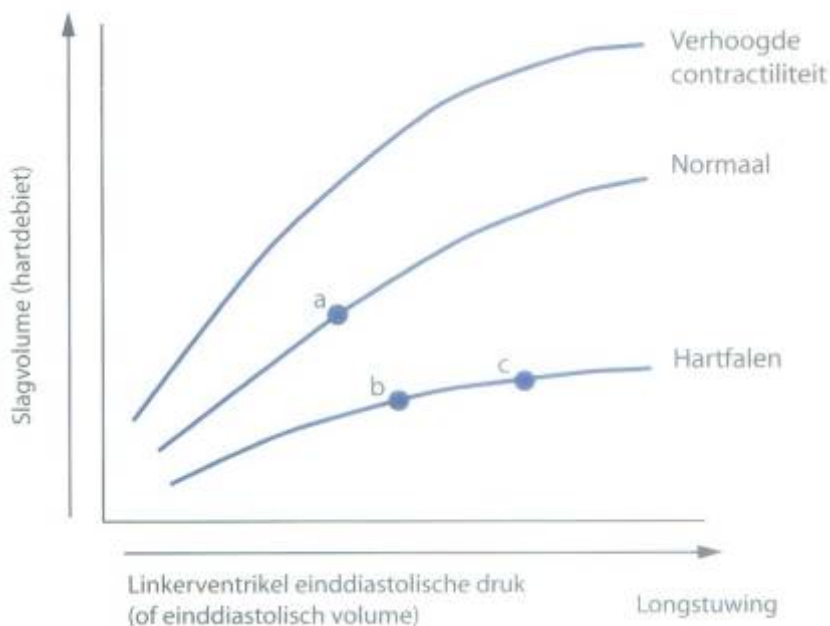
- ◆ Frank-Starling-mechanisme
- ◆ Excentrische spierhypertrofie
- ◆ Concentrische spierhypertrofie

## Het Frank-Starling-mechanisme

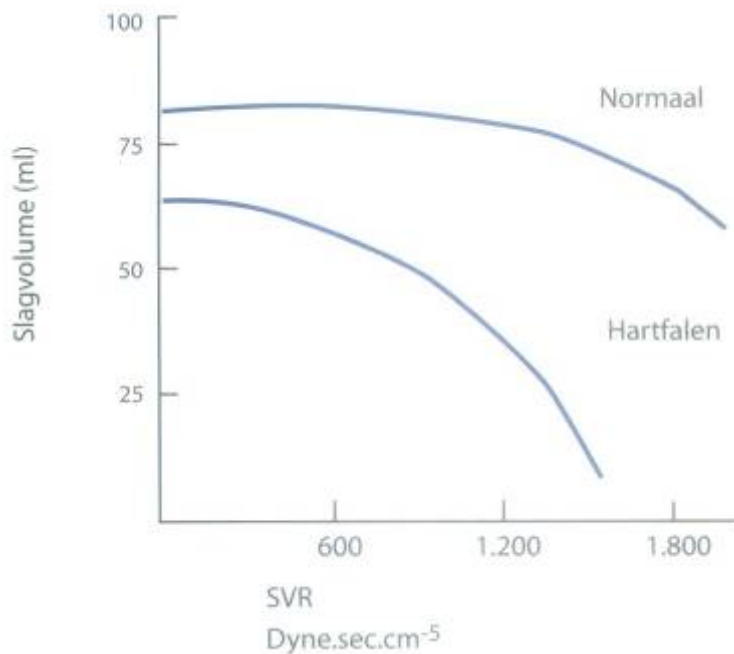
Meer dan 100 jaar geleden werd door de fysiologen Frank en Starling aangetoond dat een grotere uitzetting van het ventrikel (een grotere vulling) gedurende diastole resulteert in een groter slagvolume tijdens de daaropvolgende systolische contractie (figuur 1). Bij een vermindering van de linkerventrikelcontractiliteit wordt de ventriculaire functiecurve naar rechts en onder verplaatst. Daardoor treedt er bij eenzelfde voorbelasting een vermindering van het slagvolume op (figuur 1). Dit afgenomen slagvolume betekent dat de hartkamer onvoldoende geledigd wordt waardoor er tijdens de daaropvolgende diastole een grotere hoeveelheid bloed in het ventrikel is opgestapeld. De spiervezels worden nu meer uitgerokken en via het Frank-Starling-mechanisme zal daardoor bij de volgende contractie een groter slagvolume uitgedreven worden. Dit draagt bij tot een betere ontleding van een gedilateerd ventrikel en het in stand houden van het hartdebiet. Dit compensatiemechanisme is uiteraard beperkt. Bij ernstig hartfalen en een belangrijke afname van de contractiliteit gaat de curve zich naar rechts en onder verplaatsen en wordt ze vrijwel vlak bij grotere diastolische volumes, zodat verdere toename van de vulling geen toename van het hartdebiet zal bewerken. Het insufficiënte hart wordt dan niet meer volume-afhankelijk maar meer druk- of nabelasting-afhankelijk (figuur 2).

**Figuur 1: Frank-Starling-curve van het linkerventrikel, de verhouding vulling t.o.v. slagvolume of hartdebiet bij het normale hart, verhoogde contractiliteit en hartfalen.**

Wanneer de linkerventrikel systolische functie verminderd is, gaat bij eenzelfde vulling als in het normale hart (a) het hartdebiet lager zijn (b). Toename van de vulling gaat hier slechts een geringe toename van het hartdebiet teweegbrengen (c).



**Figuur 2: Bij toename van nabelasting neemt het slagvolume af meer uitgesproken bij verminderde linkerventrikel systolische functie (SVR; systeem vasculaire weerstand).**

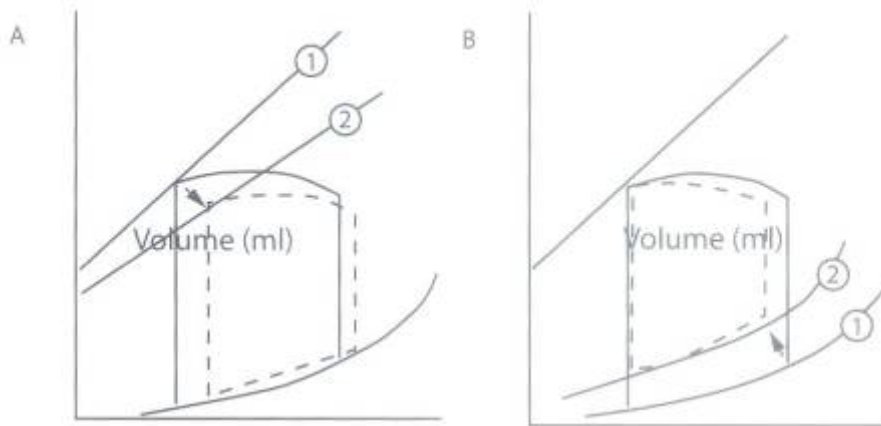


## **Hypertrofie met of zonder dilatatie van het ventrikel**

Linkerventrielspierhypertrofie en remodelling zijn belangrijke compensatiemechanismen die zich progressief instellen bij hemodynamische belasting. De wandspanning, volgens de wet van Laplace gelijk aan waarbij T staat voor wandspanning, P voor druk, r voor straal van het ventrikel en d voor dikte van de spierwand, is dikwijls verhoogd tijdens het ontstaan van hartfalen, zowel door dilatatie van het linkerventrikel (toegenomen r) of door een toegenomen systolische druk in het ventrikel bij een vergrote nabelasting zoals bij aortaklepstenose of arteriële hypertensie. Een aanhoudende toename van de wandspanning zal samen met neurohormonale en cytokinineveranderingen een myocardspierhypertrofie induceren met tevens proliferatie van de extracellulaire matrix. De manier waarop deze compensatoire hypertrofie en remodelling zich ontwikkelt, is afhankelijk van het soort belasting. Bij drukbelasting is er een belangrijke toename van de wanddikte zonder toename van de caviteit van de hartkamer (concentrische spierhypertrofie). Bij volumebelasting is er daarentegen een belangrijke toename van de caviteit, waarbij de spierhypertrofie even belangrijk kan zijn, maar de verdikking van de spier minder uitgesproken is dan bij drukbelasting (excentrische spierhypertrofie). Over het algemeen ontwikkelt de spierhypertrofie van de hartkamer zich dermate dat de systolische wandspanning vrijwel normaal kan blijven. Bij drukbelasting ziet men een parallelle replicatie van sarcomeren met toename van de wanddikte. Bij primaire volumebelasting daarentegen zal de toegenomen diastolische wandspanning aanleiding geven tot replicatie van sarcomeren in serie, verlenging van de spiervezels en toename van de doormeters van de hartkamer. De ontwikkeling van spierhypertrofie in de hartkamer geeft ook aanleiding tot een verandering van de diastolische eigenschappen. Wanneer er een concentrische spierhypertrofie bestaat, veroorzaakt de toename in spiermassa en wanddikte een toename in wandstijfheid, gepaard met een verminderde compliantie. Om het gehypertrofieerde ventrikel te vullen is er een toename van diastolische druk vereist, zodat voor elke diastolische volumetoename de ventriculaire einddiastolische druk abnormaal hoog is (figuur 3). Bij excentrische spierhypertrofie is er een verschuiving van de drukvolumecurve van het ventrikel naar rechts langs de volume-as, waardoor bij chronische volumebelasting de diastolische druk in het linkerventrikel relatief weinig toeneemt en daardoor een

vrij goede parameter blijft om de ernst van de hartdecompensatie te evalueren (figuur 3). Bij concentrische spierhypertrofie (diastolische dysfunctie) wordt de drukvolume-curve naar boven verplaatst (figuur 3) zodat bij elk diastolisch volume de druk in het ventrikel hoger is dan normaal. Dit resulteert in een klein einddiastolisch volume met een gestegen einddiastolische druk. Wanneer de ventriculaire compliantie is afgenomen, wordt de atriale bijdrage tot de ventrikel-vulling bijzonder belangrijk. Het verlies van een normaal gesynchroniseerde atrioventriculaire contractie dat optreedt bij voor-kamerfibrillatie of atrioventriculaire dissociatie, zal de druk in de voorkamer in belangrijke mate doen toenemen met afname van het hartdebiet.

**Figuur 3: De druk-volume-curve bij systolische (A) en diastolische (B) dysfunctie van het linkerventrikel.**



Afname van de linkerventrikel systolische functie (1→ 2 in A) verplaatst de linkerventrikel systolische functie-curve naar rechts en onder. Het slagvolume daalt, zodat meer bloed in het ventrikel achterblijft op het einde van de systole. De veneuze retour die dan wordt toegevoegd aan het grotere eindsystolische volume gaat het nieuwe einddiastolische volume doen toenemen met drukstijging en een groter slagvolume bij de volgende systole. Verminderde compliantie (1 → 2 in B) verplaatst de diastolische druk-volume-curve naar boven. Dit resulteert in een kleiner einddiastolisch volume met een hogere einddiastolische druk.

**Tabel 2: Gunstige gevolgen van de neurohormonale en renale compensatie.**

Positief inotroop	↑ hartdebiet
Positief chronotroop	↑ hartdebiet
Toename veneuze retour	↑ hartdebiet
Arteriële vasoconstrictie	↑ bloeddruk

## Neurohormonale veranderingen

Bij hartfalen treden verschillende neurohormonale veranderingen op, voornamelijk vanuit het hart zelf, de bijnier, de nier en de hypofyse. Deze neurohormonale veranderingen zijn er in de eerste plaats om te trachten de hemodynamische afwijkingen zo goed mogelijk te compenseren (tabel 2) en zijn goed gecorreleerd met de ernst en de duur van de hartinsufficiëntie.

## Natriuretische peptiden

De natriuretische peptiden hebben een bijzondere plaats in de neurohormonale activatie. Hun werking is fundamenteel afwijkend van deze van de andere neurohormonen. Ze worden uit het hart vrijgemaakt bij toename van de intracardiale druk. De best bekende zijn het atriale natriuretische peptide (ANP) en het B-type natriuretische peptide (BNP). ANP bevindt zich in de atriale cellen en wordt vrijgezet

wanneer er een uittrekking is van het atrium. BNP is niet aanwezig in het normale hart, maar wordt zeer snel aangemaakt bij toename van de hemodynamische stress in het ventriculair myocard. De BNP-bloedspiegels zijn goed gecorreleerd met de klinische ernst van het hartfalen en lijken ook prognostisch belangrijk. De activiteit van de natriuretische peptiden gebeurt door activatie van specifieke natriuretische receptoren en deze is eerder tegengesteld aan de werking van de andere neurohormonen. Natriuretische peptiden bevorderen de uitscheiding van water en zout via de nier, veroorzaken arteriolaire vasodilatatie, inhiberen de secretie van renfine en neutraliseren de effecten van angiotensine-II op aldosterone en vasopressinesecretie. Zij worden zeer snel vrijgemaakt vanuit het hart bij hartfalen, maar hun eerder gunstig hemodynamisch effect wordt zeer snel teniet gedaan door de activatie van de andere neurohormonen.

## **Veranderingen in de functie van het adrenergische systeem**

Bij hartinsufficiëntie gebeurt er onmiddellijk een mobilisatie van de cardiale reserves aan catecholamines. Deze geraken vlug uitgeput zodat er een daling van het catechotaminegehalte in de hartspier optreedt. De daling van het hartdebiet bij hartfalen wordt door de BARO-receptoren in de sinus caroticus en de aortaboog geregistreerd als een verminderde perfusiedruk. Deze receptoren verminderen hun activiteit evenredig aan de vermindering in bloeddruk en dit signaal wordt overgebracht door de 9de en 10de hersenzenuw naar het cardiovasculaire controlecentrum in de medula. Als gevolg daarvan ontstaat er een toename van adrenaline- en vooral noradrenalineproductie en -secretie in het bijniermerg en vrijzetting vanuit de orthosympatische zenuwuiteinden evenals een afname van de parasympatische tonus. Deze toegenomen adrenergische stimulatie resulteert in een toename van de hartfrequentie (chronotroop effect), een verbetering van de contractiliteit van het ventrikel (positief inotrop effect) en een vasoconstrictie door stimulatie van de alfareceptoren, zowel t.h.v. het veneus als het arterieel stelsel. Toename van hartfrequentie en toename van de contractiliteit van het ventrikel (toename van slagvolume) resulteert in een toename van het hartdebiet. Vasoconstrictie van de systeemvenen vermindert de veneuze compliantie en bevordert de veneuze retour naar het hart, waardoor de voorbelasting toeneemt en het slagvolume groter wordt door het Frank-Starling-mechanisme. Arteriolaire vasoconstrictie doet de perifere weerstand toenemen waardoor de bloeddruk stijgt. De regionale distributie van de alfareceptoren zorgt ervoor dat er een herverdeling van de bloedstroom plaats heeft ten voordele van de vitale organen (hart en hersenen) en ten koste van de doorbloeding van de huid, het splanchnisch vaatstelsel en de spieren.

## **Het renine-angiotensinealdosterone-systeem**

Dit systeem wordt eveneens vroegtijdig geactiveerd bij patiënten met hartfalen. Renine wordt vrijgezet vanuit de juxta glomulaire cellen van de nier bij patiënten met hartfalen door een afname van de renale perfusiedruk secundair aan het lage hartdebiet, een vermindering van de hoeveelheid zout t.h.v. de macula densa van de nier door veranderingen in de intrarenale bloedverdeling en door rechtstreekse stimulatie van de juxta glomulaire beta-2-receptoren door de verhoogde catecholamines. Door een enzymatisch proces zal renine het circulerend angiotensinogeen afkomstig van de lever omvormen naar angiotensine-I, dat zeer snel door het angiotensine-conversie-enzyme verder wordt omgevormd naar angiotensine-II. Dit toegenomen angiotensine-II veroorzaakt een krachtige vasoconstrictie van de arteriolen met toename van de totale perifere weerstand en daardoor opnieuw een bloeddrukstijging. Daarnaast bewerkt angiotensine-II ook een toename van het intravasculaire volume door t.h.v. de hypothalamus het dorstcentrum te stimuleren met verhoogde waterinname en t.h.v. de bijnierschors de aldosteronesecretie te verhogen. Aldosterone bevordert de natriumreabsorptie t.h.v. het distale nefron met verdere toename van het intravasculaire volume. Hierdoor neemt opnieuw de tinkerventrikelvoorbelasting toe met verhoging van het hartdebiet via het Frank-Starling-mechanisme.

## Het anti-diuretisch hormoon

Secretie van het anti-diuretisch hormoon (vasopressine) door de hypofyse wordt gestimuleerd bij patiënten met hartfalen via de arteriële BARO-receptoren en de verhoogde angiotensine-II bloedspiegels. Anti-diuretisch hormoon bewerkstelligt een toegenomen waterretentie t.h.v. het distale nefron. Op die manier zal er een verdere stijging van het intravasculaire volume optreden met toename van linkerventrikelvoortasting en hartdebiet. Anti-diuretisch hormoon draagt verder ook bij tot de arteriële vasoconstrictie.

## Endotheline-I

Endotheline-I is eveneens een krachtige vasoconstrictor, geproduceerd door de endotheelcellen waarvan de vrijzetting wordt gestimuleerd door zowel angiotensine-II als epinefrine. Dit zal eveneens verder bijdragen tot een verhoging van de arteriële bloeddruk.

## Renale adaptatiemechanismen

Bij hartfalen gedraagt de nier zich zoals in toestanden van hypovolemie. In beide gevallen heeft men te doen met een inadequaat hartdebiet en een inadequate nierperfusie. Water en zout zullen dan weerhouden worden in een poging om het effectief circulerend volume te herstellen. Veranderingen in het tubulair transport van natrium zijn het belangrijkste mechanisme voor het regelen van de natriumexcretie. De proximale niertubulus is de voornaamste plaats voor natriumreabsorptie in het nefron, waar ongeveer 60% van het gefiltreerde natrium isotoon wordt gereabsorbeerd. Belangrijk is hier de rol van angiotensine-II. Bloed komt via de afferente arteriolen in het nefron, gaat via de glomerulaire capillairen naar de efferente arteriolen en loopt verder in een netwerk van perifere tubulaire capillairen. Wanneer het hartdebiet daalt zullen verschillende stimuli zoals de toegenomen orthosympatische prikkeling en de toegenomen angiotensine-II bloedspiegels een renale vasoconstrictie veroorzaken, vooral op het niveau van de efferente arteriolen. Door deze relatief hogere weerstand in het efferente arteriool, stijgt de druk in de glomerulaire capillairen, hetgeen de filtratiedruk is voor de glomerulus. Alhoewel de renale doorbloeding is afgenomen, zal de filtratiefraction, de verhouding glomerulaire filtratie/renale doorbloeding, toenemen. Er wordt dus relatief meer water en zout verwijderd t.h.v. het nefron, waardoor de eiwitconcentratie in de peritubulaire capillairen zal toenemen met een afname van de postglomerulaire capillaire hydrostatische druk. Dit betekent dat de transcapillaire hydrostatische drukgradiënt toeneemt, waardoor meer water en zout uit de proximale niertubulus op passieve wijze naar de peritubulaire capillairen zullen terugkeren. De nier zal dus op verschillende niveaus passief in de proximale niertubulus en onder invloed van de werking van het antidiuretisch hormoon en aldosterone op het distale nefron in belangrijke mate instaan voor de verhoging van het circulerend volume en de toename van de veneuze retour.

**Tabel 3: Ongunstige gevolgen van de neurohormonale compensatie.**

Overvulling	Oedeemvorming
Verhoogde nabelasting	↓ hartdebiet
Cel necrose	Verlies van spiercellen
Apoptose	Verlies van spiercellen
Interstitiële fibrose	Vermindering van compliantie

## Negatieve gevolgen van de compensatiemechanismen

De neurohormonale en renale compensatiemechanismen kunnen dikwijls lange tijd de symptomen van hartfalen grotendeels maskeren. De arteriële vasoconstrictie doet echter de perifere weerstand toenemen en verhoogt de nabelasting. Dit veroorzaakt een afname van het slagvolume van het linkerventrikel met verminderde systolische functie (Figuur 2). De water- en zoutretentie en verhoogde veneuze retour veroorzaken een toename van het diastolisch volume met stijging van de diastolische druk en drukstijging in het linkeratrium, de longbloedvaten, het rechterventrikel en rechteratrium. Dit geeft aanleiding tot perifere oedeemvorming en longstuwung (figuur 1). Tachycardie, inotrope stimulatie, verhoging van nabelasting en toegenomen wandspanning verhogen het zuurstofverbruik van de hartspiercel. Spierhypertrofie, angiotensine-II en aldosterone gaan gepaard met of veroorzaken een toename van de interstitiële fibrose in de hartspier. Dit vergroot de afstand tussen de coronaire capillairen en de myocyten, hetgeen de diffusie van zuurstof naar de hartspiercellen bemoeilijkt. Hartfalen wordt dikwijls veroorzaakt door coronaire atheromatose en veel patiënten met hartfalen zijn oudere personen maar bij wie vrijwel steeds een zekere graad van coronaire insufficiëntie aanwezig is. Dit zal opnieuw de zuurstofvoorziening van de hartspiercellen bemoeilijken. Deze verhoogde zuurstofbehoefte, samen met de minder goede zuurstoftoevoer, gaat de necrose van de hartspiercellen in de hand werken met daarop een ontstekingsreactie en verdere bindweefselvorming. Hartspiercellen kunnen ook afsterven door apoptose of geprogrammeerde celdood. Onder invloed van de verhoogde catecholaminebloedspegel, angiotensine-II, inflammatoire cytokines en mechanische belasting van de myocyten door de toegenomen wandspanning, is er een terugkeer naar een embryonaal fenotype. De cel blijft groeien, maar heeft niet de mogelijkheid tot celsplitsing. Uiteindelijk zal de celkern fragmenteren, gevolgd door celschrompeling en ten slotte fagocytose door andere cellen zonder ontstekingsreactie. Dit afsterven van hartspiercellen zal met de toegenomen voor- en nabelasting, grotendeels beïnvloed door de neurohormonale compensatiemechanismen, leiden tot verdere progressie van de ziekte (Tabel 3). Een belangrijk aspect in de behandeling van hartfalen is dan ook het blokkeren of afremmen van de neurohormonale compensatie door het gebruik van inhibitoren van het angiotensineconversie-enzyme of angiotensine-receptor-blokkers, bètablokkers en aldosterone-receptor-blokkers.

### Take Home Message

Wanneer hartfalen optreedt zullen cardiale, renale en neurohormonale compensatiemechanismen geactiveerd worden. Deze compensatiemechanismen kunnen initieel de hemodynamische toestand gunstig beïnvloeden, maar doen het zuurstofverbruik van de hartspier toenemen.

Bij verdere evolutie en activatie van de neurohormonale aanpassingen zullen zij uiteindelijk de hemodynamische toestand verslechteren en de progressie van ziekte versnellen.

### Referenties

1. Pathophysiology of Heart Disease (Fourth edition). Leonard S. Lilly. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
2. Guidelines Heart Failure. Eur Heart J 2008;292388-2442.

## In het teken van de stolling... (2)

Medi-Sfeer, jaargang 19, 12 - 25 november 2009, nummer 341, pg. 38-41

We komen nog eens terug op de jaarlijkse wetenschappelijke sessies van de Europese Vereniging voor Cardiologie. In het tweede deel van ons verslag bespreken we de veiligheid van een concomitante behandeling met clopidogrel en een PPI, de gunstige effecten na 18 maanden van stenting op geleide van de functionele weerslag van de coronaire letsels, een uitbreiding van de indicaties voor cardiale resynchronisatie tot weinig symptomatische patiënten en het gebruik van aspirine in de primaire preventie.

### *Geen negatieve klinische impact met de combinatie PPI-clopidogrel*

De resultaten van een analyse van het FAST-MI-register werden in postervorm gepresenteerd door Tabassome Simon (CHU Saint Antoine, Parijs). Daaruit blijkt dat de inname van een PPI in het ziekenhuis met (88%) of zonder (12%) clopidogrel niet gepaard gaat met een hogere ziekenhuissterfte (RR = 0,91; 0,56-1,48). Eenzelfde vaststelling werd gedaan na een jaar: bij de patiënten die langdurig werden behandeld met clopidogrel, was de sterfte niet hoger bij gelijktijdige toediening van een PPI (6,6% onder clopidogrel plus een PPI vs. 5,1% onder clopidogrel zonder PPI). Zelfs na correctie bleek gelijktijdige toediening van een PPI geen onafhankelijke risicofactor te zijn. Bij een extra analyse naargelang van het type PPI (omeprazol versus andere PPI's) werd evenmin een verschil waargenomen in ziekenhuissterfte of sterfte na een jaar. Er was ook geen verschil in het samengestelde eindpunt van overlijden/MI/CVA/ziekenhuisopname wegens bloeding na 1 jaar tussen clopidogrel plus een PPI en clopidogrel zonder (10,6 vs. 8,4%,  $p = 0,34$ ).

De analyse werd uitgevoerd bij de 3.059 patiënten van het laatste FAST-MI-register. 1.992 patiënten (63%) namen al bij opname in het ziekenhuis een PPI in (omeprazol: 1.346 patiënten, andere PPI: 576 patiënten) en 88% kreeg clopidogrel. 2.178 hebben het ziekenhuis verlaten met een voorschrift voor clopidogrel en 59% van die patiënten kreeg tevens een PPI.

Bij analyse van de gegevens van de TRITON-studie werd eenzelfde conclusie getrokken. De TRITON-studie werd uitgevoerd bij 13.608 patiënten met een ACS zonder of met ST-segmentoptrekking die in aanmerking kwamen voor een angioplastiek en die werden gerandomiseerd naar prasugrel of clopidogrel. Na een gemiddelde follow-up van 14,5 maanden waren de resultaten beter met prasugrel (significante daling van het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, infarct en CVA met 20%,  $p = 0,02$ ). Bij inclusie in de studie nam 33% van de patiënten een PPI in en dat werd gecorreleerd met de incidentie van cardiovasculaire evenementen na 3 dagen, 30 dagen, 3 maanden, 6 maanden en op het einde van de studie. De inname van PPI had geen effect op het primaire eindpunt, de cardiovasculaire sterfte, de incidentie van MI of de incidentie van ernstige bloedingen. Er waren echter verschillen tussen de patiënten die een PPI kregen, en patiënten die er geen kregen: de patiënten die een PPI innamen, waren ouder (61 vs. 60 jaar;  $p < 0,001$ ), hadden vaker een voorgeschiedenis van ulcus (9,7 vs. 4,1%;  $p < 0,001$ ) en hadden een lager hemoglobinegehalte (13,8 vs. 14,0g/dl;  $p < 0,001$ ). Een ander punt van kritiek is dat in de studie enkel rekening werd gehouden met de inname van een PPI bij inclusie en niet met een eventuele verandering van de behandeling (stopzetting of start van een PPI).

Die gegevens werden bevestigd door de resultaten van de gerandomiseerde COGENT-studie, die werd gepresenteerd door dr. Deepak Bhatt op het TCT 2009. In die studie werden 3.267 patiënten die na een ACS clopidogrel (75mg/d) kregen, gerandomiseerd naar omeprazol (20mg/d) of een placebo. Na een gemiddelde follow-up van 133 dagen (max. 362 dagen) werd geen toename van de incidentie van cardiovasculaire evenementen waargenomen (67 gevallen van cardiovasculaire

sterfte, MI, CVA of revascularisatie in de placebogroep en 69 in de omeprazolgroep). In de groep onder PPI werd wel, zoals te verwachten was, een daling van het aantal gastroduodenale complicaties vastgesteld (ulcusletsels bij 67 patiënten in de placebogroep versus 38 in de PPI-groep,  $p = 0,007$ ). Bij patiënten onder plaatjesaggregatieremmers zouden we dus eerder wel een PPI moeten voorschrijven dan niet. De resultaten van de observatiestudies die hebben geleid tot een zeker wantrouwen tegenover PPI's, hebben in de Verenigde Staten overigens veel meer impact gehad dan op het oude continent.

### *Ook cardiale resynchronisatie bij weinig symptomatische patiënten?*

Op grond van de overtuigende resultaten van klinische studies wordt in de huidige richtlijnen resynchronisatie met een pacemaker of driekamerdefibrillator aangeraden bij patiënten met een systolische hartinsufficiëntie met een LVEF ( $\leq 35\%$ , brede QRS-complexen ( $\geq 120$  msec), in NYHA-klasse III of IV, dus bij zeer symptomatische patiënten.

In vroegere studies zoals de REVERSE-studie was al geopperd dat resynchronisatie ook nuttig zou kunnen zijn bij weinig of niet symptomatische patiënten. Om die gegevens te bevestigen of te ontcrachten, was dus een grote, gerandomiseerde studie nodig om cardiale resynchronisatie gekoppeld aan een defibrillator te evalueren bij weinig of niet symptomatische patiënten.

De MADIT CRT-studie werd uitgevoerd bij patiënten met een systolische hartinsufficiëntie NYHA-klasse I of II met een LVEF  $\leq 30\%$  en een breed QRS ( $\geq 130$ msec). Die patiënten werden gerandomiseerd naar een driekamerdefibrillator (resynchronisator) of een gewone defibrillator zonder resynchronisatiefunctie. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van mortaliteit en ontwikkeling van een episode van hartinsufficiëntie. De studie werd uitgevoerd bij 1.820 patiënten die gedurende 4,5 jaar werden gevolgd (mediane follow-up 24 maanden). Ze waren gemiddeld 65 jaar oud, 55% had ischemisch hartlijden, 86% was in NYHAKlasse II en 64% had een QRS van minstens 150msec. 53% van de patiënten had een ejectiefractie  $< 25\%$ . Met andere woorden: met hun zeer brede QRS-complex en hun zeer lage ejectiefractie waren de patiënten dus vrij ernstig ziek, ook al hadden ze weinig symptomen van hun hartaandoening. 77% van de patiënten kreeg een ACE-remmer, 21% een sartan en 93% een  $\beta$ -blokker.

De studie werd voortijdig onderbroken omdat de resultaten duidelijk beter waren in de resynchronisatiegroep. In die groep daalde de incidentie van het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van mortaliteit en hartinsufficiëntie, met 34% (HR: 0,66; 17,2 vs. 25,3%;  $p = 0,001$ ). Het verschil was vooral te danken aan een daling van de incidentie van hartinsufficiëntie met 41% (HR: 0,59; 13,9 vs. 22,8%;  $p < 0,001$ ) (tabel 1). Die gunstige effecten werden zowel bij patiënten met ischemisch als bij patiënten met niet-ischemisch hartlijden waargenomen en waren significant beter bij de patiënten met een QRS van minstens 150msec. Er werden verschillende echografische criteria onderzocht. De ejectiefractie was 11% hoger in de geresynchroniseerde groep vs. 3% in de controlegroep;  $p < 0,001$ ); het eindsystolische volume daalde met respectievelijk 57 en 18ml ( $p < 0,001$ ) en het einddiastolische volume met respectievelijk 52 en 15ml ( $p < 0,001$ ).

**Tabel 1: Belangrijkste resultaten van de MADIT-CRT-studie.**

	Driekamer-ICD (R)	Gewone ICD	HR	p
Overlijden of hartinsufficiëntie (%)	17,2	25,3	0,66 (0,52-0,84)	0,001
Hartinsufficiëntie (%)	13,9	22,8	0,59 (0,47-0,74)	$< 0,001$
Overlijden (%)	6,8	7,3	1,00 (0,69-1,44)	0,99

R: resynchronisatie

## Conclusie

De resultaten van de MADIT CRT-studie tonen aan dat resynchronisatie bij patiënten in NYHA-klasse I of II met een zeer breed QRS-complex en een lage ejectiefractie het primaire samengestelde eindpunt van mortaliteit en hartinsufficiëntie significant verlaagt met een sterk effect op het aantal ziekenhuisopnames wegens hartinsufficiëntie, maar zonder effect op de mortaliteit. Die gegevens bevestigen de gegevens van de recente REVERSEstudie.

Volgens een redactioneel commentaar bij de publicatie van de studie in de New England betekent dat nog niet dat de indicaties voor cardiale resynchronisatie zullen worden uitgebreid tot patiënten in NYHA-klasse I en II. Want veel patiënten die bij inclusie in de studie in klasse II zaten, bevonden zich de afgelopen 3 maanden in klasse IV. Het ging dus wel degelijk om ernstig zieke patiënten.

### *FAME na 18 maanden: de gunstige effecten van meting van de FFR blijven gehandhaafd*

Een van de vragen die in de klinische praktijk rijzen bij patiënten met een meertaksziekte, is welke coronaire letsels het best worden behandeld met een stent. Klassiek wordt daarvoor een coronariografie uitgevoerd. In de FAME-studie (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation, 3) werd onderzocht of plaatsing van een stent op geleide van meting van de FFR (tijdens een coronariografie) de prognose van de patiënten verbeterde.

De studie werd uitgevoerd bij 1.005 patiënten met een meertaksziekte (minstens een stenose > 50% van minstens 2 grote kransslagaders [LAD, Cx, RAC of hun grote zijtakken] en/of van de hoofdstam) bij wie werd beslist om over te gaan tot percutane revascularisatie. De patiënten werden willekeurig in twee groepen ingedeeld. In de eerste groep werden de te behandelen coronaire stenosen op de klassieke manier geselecteerd op grond van de coronariografie en de kliniek. In de andere groep werd daarbij niet alleen voortgegaan op de anatomie van de vernauwingen, maar ook op de functionele gevolgen ervan, en die laatste werden geraamd door meting van de FFR. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van overlijden, niet-fataal MI en revascularisatie na een jaar. De resultaten waren significant beter bij revascularisatie op geleide van de FFR: het aantal ongunstige evenementen bedroeg 13,2% tegenover 18,3% in de controlegroep ( $p = 0,02$ ). Het percentage patiënten dat op het einde van de follow-up geen symptomen had, was vergelijkbaar in de twee groepen (81% met de FFR en 78% zonder). Dat bevestigde a posteriori dat de letsels die in de FFR-groep niet werden behandeld, geen ischemie veroorzaakten. De curven van de overleving zonder ernstige cardiovasculaire evenementen gingen mettertijd uit elkaar met een absoluut verschil tussen de 2 groepen van 2,9% na 30 dagen en 5,3% na een jaar.

Bij follow-up van de FAM E-studie, waarvan de resultaten in de Clinical trial update werden gepresenteerd door Nico Rijk (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, Nederland), werd vastgesteld dat de gunstige effecten van meting van de coronaire reserve (EER) tijdens de angioplastiek gehandhaafd bleven na 18 maanden met een daling van de klinische evenementen van het primaire eindpunt met 32 tot 35%. De kosten waren lager dan bij een standaardprocedure doordat minder stents werden ingeplant. De resultaten waren homogeen, ook bij diabetici en patiënten met instabiele angor.

**Tabel 2: Belangrijkste resultaten van de AAA-studie (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis).**

Aantal evenementen	Aspirine	Placebo	Relatief risico	p
Primair eindpunt (coronaire evenementen, CVA, revascularisatie)	181	176	1,03	NS
Vasculaire evenementen	288	290	1,00	NS
Totale mortaliteit	176	186	0,95	NS

### **Fractionele flowreserve (FFR)**

Een infarct doet zich meestal voor op hemodynamisch significante vernauwingen. Die worden gekenmerkt door een hoge drukgradiënt over de vernauwing met een daling van de maximale flow en ischemie bij inspanning stroomafwaarts. Al die elementen worden niet beoordeeld bij een angiografie.

De fractionele flowreserve (Fractional Flow Reserve of FFR) is de verhouding tussen de maximale flow in een zieke kransslagader en de flow die zou worden behaald in diezelfde slagader als hij gezond zou zijn <sup>(1)</sup>. Anders uitgedrukt, de EER bepaalt in welke mate de myocardflow beperkt is in geval van een stenose van een epicardiale kransslagader. Een FFR van 0,60 betekent dat de maximale myocardflow maar 60% bedraagt van zijn normale waarde. Ze geeft ook weer hoeveel de flow zal toenemen als de stenose wordt opgeheven. In ons voorbeeld zal een herstel van de FFR tot 1,0 de maximale bloedflow met ongeveer twee derde verhogen.

De FFR is een verhouding van 2 stroomsnelheden. Het is evenwel bewezen dat die verhouding kan worden afgeleid door meting van de druk in de aorta en de druk voorbij de stenose bij een farmacologische maximale hyperaemie (adenosine, papaverine).

De FFR geeft ongeveer dezelfde functionele informatie als een perfusiescintigrafie, maar bij meting van de FFR kunnen de letsels veel preciezer worden gelokaliseerd (precisie in de grootteorde van enkele millimeters).

De FFR wordt gemeten tijdens een diagnostische coronariografie of een angioplastiek bij twijfel over de ernst van een radiologisch ontdekt letsel. Er is geen discussie over het beleid bij zeer nauwe letsels bij coronariografie. Maar we weten nog steeds niet wat we moeten doen in geval van intermediaire letsels. Letsels van de grote kransslagaders (hoofdstam, LAD) kunnen bovendien een sterke prognostische impact hebben, want ook al lijken ze weinig indrukwekkend bij coronariografie, dan nog kunnen ze een significante hemodynamische weerslag hebben.

De techniek duurt ongeveer 5-6 minuten per onderzocht bloedvat. Deduur van de diagnostische coronariografie zal daardoor met gemiddeld 10 minuten toenemen. Maar daartegenover staat dat de patiënt de katheterisatiezaal zal verlaten met anatomische én nauwkeurige functionele informatie. Daardoor zijn op dezelfde plaats en tegelijkertijd anatomische en functionele beelden voorhanden. Die situatie van eenheid van plaats en eenheid van tijd kan worden vergeleken met die van een chirurg die kan beschikken over de resultaten van een peroperatieve biopsie.

De cutoff-waarde voor hemodynamisch significante letsels werd vastgelegd op 0,75, 80. Die cutoff werd getest in grote reeksen en de techniek is dus goed gevalideerd,

### ***Aspirine heeft geen preventief effect bij patiënten met asymptomatisch arterieel Lijden van de onderste ledematen***

Gerry Fowkes (Universiteit van Edinburgh) presenteerde de resultaten van de AAA-studie (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis). In die studie werden de effecten van aspirine 100mg/d onderzocht bij asymptomatische patiënten met een gedaalde enkel-armindex. Doorgaans wordt aangenomen dat dergelijke patiënten een hoog risico van cardiovasculaire evenementen lopen (en dus baat zouden kunnen vinden bij een behandeling met een plaatjesaggregatieremmer) en gemakkelijk in de klinische praktijk kunnen worden geïdentificeerd.

Deze dubbelblinde studie werd uitgevoerd bij 3.350 patiënten van 50 tot 80 jaar met een enkel-armindex van minder dan 0,95. Ze werden geselecteerd uit een groep van 28.980 mensen. De pa-

tiënten waren gemiddeld 62 jaar oud, 7 vrouwen voor 3 mannen, en werden gerandomiseerd naar filmomhulde aspirine 100mg/d (n = 1.675) of een placebo.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van al dan niet fatale coronaire evenementen, CVA en revascularisatieprocedures. Er waren twee secundaire eindpunten: de totale mortaliteit en een samengesteld eindpunt van de items van het primaire eindpunt, claudicatio intermittens, TIA en angor. De patiënten werden gemiddeld 8,2 jaar gevolgd.

Er werd geen verschil in het primaire eindpunt vastgesteld tussen de twee groepen. Ook de incidentie van vasculaire evenementen en de totale mortaliteit waren vergelijkbaar met aspirine en de placebo (Tabel 2). De incidentie van CVA en myocardinfarct was vergelijkbaar in de 2 groepen.

Er hebben zich echter meer bloedingen voorgedaan bij gebruik van aspirine. 2% van de patiënten onder aspirine en 1,2% van de patiënten in de placebogroep (hazard ratio van 1,71) hebben een ernstige bloeding vertoond waarvoor ze in het ziekenhuis moesten worden opgenomen.

### **Een verklaarbare mislukking**

De ATT-meta-analyse (AntiThrombotic Trialist's collaborative meta-analysis) werd uitgevoerd op basis van de samengevoegde gegevens van ongeveer 95.000 laagrisicopatiënten die hadden deelgenomen aan 6 primaire preventiestudies. In die meta-analyse werd een daling van het vasculaire risico met 12% waargenomen (0,51 vs. 0,57%/jaar,  $p < 0,0001$ ), en die daling was vooral te danken aan een daling van de incidentie van niet-fataal myocardinfarct. Maar daarvoor moest wel een prijs worden betaald: 50% meer ernstige bloedingen (maag-darmbloedingen en extracraniale bloedingen).

Hoe zijn de negatieve resultaten van de AAA-studie dan te verklaren? Volgens prof. Carlo Patrono, die tijdens de Hot-Lines commentaar gaf bij de studie, zijn er twee verklaringen. Vooreerst had de studie onvoldoende statistische kracht en door de slechte therapietrouw van de patiënten (ongeveer 60%) verloor de studie nog meer aan kracht. Bovendien zouden de plaatjes bij perifeer arterieel lijden meer worden geactiveerd door ADP dan door tromboxaan A<sub>2</sub>, waardoor ze minder gevoelig zijn voor aspirine. Nog een laatste hypothese is dat de hogere plaatjes-turnover bij perifeer arterieel lijden gepaard zou kunnen gaan met een snellere nieuwvorming van niet-geacetyleerd COX-1 door de plaatjes, wat de effecten van een lage dosis aspirine zou kunnen tegengaan. Tot slot kunnen we ons afvragen of de cutoffwaarde van 0,95 die voor de enkel-armindex werd gehandhaafd, wel geschikt is om een hoogrisicopopulatie te selecteren.

Neemt niet weg dat Carlo Patrono in afwachting van andere gegevens vindt dat de effecten van aspirine bij patiënten met asymptomatische atherosclerose zouden moeten worden geraamd op grond van de ATT-meta-analyse.

Conform de bevindingen van de ATT-meta-analyse, pleiten de richtlijnen van de USPSTF (United States Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;150:396-404) van 2009 voor dagelijkse toediening van aspirine in lage dosering in de primaire preventie bij hoogrisicopatiënten. Ze raden aan om aspirine te geven aan mannen van 45 tot 79 jaar (preventie van myocardinfarct) en vrouwen van 55 tot 79 jaar (preventie van CVA) als de voordelen opwegen tegen het risico van maag-darmbloeding. Het nut van aspirine in de secundaire preventie is duidelijk bewezen. Maar aspirine wordt onvoldoende gebruikt. Zo krijgt slechts een kwart van de patiënten die een infarct hebben doorgemaakt, aspirine. Volgens de WHI-studie (Women's Health Initiative) neemt slechts 46% van de vrouwen met een stabiele hart- en vaataandoening aspirine in.

# Courage fuyons!\*

Jean-Yves Hindlet, hoofdredacteur

Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 december 2009, nummer 343, pg. 37

U zult zeggen, hij is daar weer met zijn stokpaardje... Inderdaad, u hebt gelijk: ik wil het nog maar eens hebben over de strijd tegen het roken, voor de laatste keer. Dit jaar althans.

In een recent artikel vroeg de Fransman Jean Deleuze, van la Revue du Praticien, zich af of de strijd tegen roken nog wel een prioriteit was van de Franse regering. Tussen 1999 en 2003 is het aantal rokers in Frankrijk gedaald met 12%. De belangrijkste oorzaak hiervan bleek de aanzienlijke prijsstijging van sigaretten te zijn. Het verband tussen het aantal wekelijks inkomende oproepen bij Tabac Info Service en de prijsstijging van tabak is hier overduidelijk. De geringe prijsstijging van tabak tussen 2004 en 2007 daarentegen heeft geen enkele invloed gehad op de consumptie die sindsdien niet meer gedaald is. Bij deze vaststelling zou men, naar aanleiding van het tweede Plan Cancer, toch een grote inspanning verwachten van de regering. Er is een stijging van minstens 10% van de tabaksprijs nodig om de consumptie weer te doen dalen. Maar dit komt er niet door, de stijging zal maar 6% bedragen.

In zijn voorbereidend rapport voor het tweede Plan Cancer benadrukte prof. Jean-Pierre Gffinfeld dat de prijsstijging van tabak een grote drijfveer is geweest voor de daling van het aantal rokers. Hij schreef de volgende commentaar op een rapport van de Wereldbank over de doeltreffendheid van de verschillende acties: "de acties die gericht zijn op de vraag (prijsstijging, verbod op reclame, verbod op roken) het meest doeltreffend zijn. De meeste acties gericht op het aanbod daarentegen (verbod, geen verkoop aan minderjarigen, substitutie en diversificatie van de culturen) zijn relatief weinig doeltreffend, behalve de strijd tegen namaak." Hij prees het verbod aan om pakjes sigaretten uit te stallen in winkels (verkoop onder de toonbank) en, met betrekking tot grensoverschrijdende aankopen, drong hij erop aan dat "de Europese instanties dringend actie ondernemen om een communautaire minimumprijs te bepalen voor tabak door de fiscaliteit als een bruikbaar instrument in het volksgezondheidsbeleid te beschouwen".

En hoe is de situatie in België? Volgens een enquête uitgevoerd op vraag van de Stichting tegen Kanker in 2008, stijgt het aantal rokers voor de eerste keer in 6 jaar op significante wijze: het aantal rokers is gestegen van 27% in 2007 naar 30% in 2008. Deze stijging was niet echt een verrassing. Uit ervaring van de laatste 30 jaar blijkt immers dat het aantal rokers stijgt wanneer nieuwe initiatieven tegen roken uitblijven. In 2008 is er geen stijging van de taksen op rookartikelen geweest en het totale rookverbod in cafés werd nog niet ingevoerd. En wat hebben we gezien sinds 2008? Een verstrenging van het rookverbod in de HORECA, die pas ingaat in 2012. Niets concreets dus. Er heerst wat beroering over de resultaten van een recente studie die werd uitgevoerd op vraag van de CRIOC. Deze tonen aan dat het verbod op de verkoop van tabak aan jongeren helemaal niet wordt nageleefd. Dat klopt, maar is het echt nuttig om op deze (verwachte) mislukking te reageren met meer controles en hogere boetes bij overtredingen? Zeker niet, aldus prof. Gffinfeld. Maatregelen die het aanbod beperken zijn nutteloos. Is er ook positief nieuws? Ja, een nieuw ministerieel besluit dat binnenkort de vermelding van het nummer 0800/111.00 van de Tabak Stop Lijn op alle pakjes sigaretten verplicht maakt. Dit is nuttig maar blijft toch enigszins beperkt: er moet een serieuze prijsstijging komen! Waarom kan dit niet?

Dus noch Frankrijk, noch België lijken warm te lopen voor de idee om de prijs van tabaksproducten aanzienlijk te doen stijgen. En wie heeft er baat bij? Vergeeft u me, het maakt me weer razend.

"Courage fuyons" is een Franse film van Yves Robert uit 1973. Een apotheker wordt verliefd op Eva, een prachtige danseres. Hij verlaat zijn vrouw om de jonge vrouw te volgen naar Amsterdam. Maar Eva heeft een blitse levenswijze en haar geliefden aanvaardden deze nieuwkomer niet. Hij keert terug naar huis en doet zijn vrouw geloven dat hij aan geheugenverlies lijdt en dat hij zich niet meer herinnert wat hij die enkele dagen gedaan heeft... Lijden de regeringen ook aan geheugenverlies of herinneren ze zich maar al te goed welke inkomsten ze halen uit de taksen op tabaksproducten?

# Pathofysiologie van chronisch hartfalen (2)

Walter Van Mieghem, Dienst Cardiologie, Ziekenhuis Oost-Limburg  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 december 2009, nummer 343, pg. 38-40

In het laatste nummer van het *Katern Cardiovasculair Risico* heeft u het eerste deel kunnen lezen van een artikel over de pathofysiologie van chronisch hartfalen. In dit tweede deel wordt meer specifiek ingegaan op het verband tussen hartfalen, chronische nierinsufficiëntie en anemie.

## Het cardiorenaal-anemie syndroom

### Hartfalen en chronische nierinsufficiëntie

Hartfalen (HF) en nierinsufficiëntie zijn frequent samen aanwezig bij gehospitaliseerde patiënten. Risicofactoren zoals hogere leeftijd, arteriële hypertensie of diabetes mellitus zijn dezelfde voor beide aandoeningen. Ziekte van één van de twee organen zal dikwijls disfunctie of beschadiging van het andere teweegbrengen. Deze interacties hebben aanleiding gegeven tot de benaming cardiorenaal syndroom (CRS). De eerste definitie van het CRS was: "een toestand waarbij het behandelen van de symptomen van congestief hartfalen beperkt wordt dooreen verdere achteruitgang van de nierfunctie" <sup>(3)</sup>. Om de wederzijdse beïnvloeding tussen hart en nier te benadrukken, werd de definitie nadien aangepast en spreekt men van "pathofysiologische aandoening waarbij acute of chronische disfunctie van het ene orgaan, een acute of chronische disfunctie van het andere teweegbrengt" <sup>(3)</sup>.

Men maakt een onderscheid tussen de verschillende 'types' van CRS al naargelang het al of niet acuut optreden en naargelang het etiologisch zwaartepunt, cardiaal of renaal <sup>(4)</sup>. Het cardiorenaal-anemie-syndroom vindt men hoofdzakelijk in het type-II-CRS (chronisch CRS).

### Type-II-CRS (chronisch CRS)

Bij type-II-CRS heeft men een patiënt met chronisch HF bij wie een progressieve nierinsufficiëntie ontstaat. Deze achteruitgang van de nierfunctie heeft een belangrijke negatieve weerslag op de prognose van de patiënt met chronisch hartfalen en gaat gepaard met frequentere hospitalisaties met verlengde hospitalisatieduur <sup>(5)</sup>. De pathofysiologie van nierfunctiestoornissen bij chronisch hartfalen is niet goed bekend. Zo is er geen verband aangetoond tussen hartdebiet en serumcreatinine <sup>(6)</sup>. Wel is er een verband tussen rechteratriumdruk en nierfunctie, hetgeen suggereert dat nierstuwning een belangrijke rol zou kunnen spelen <sup>(6)</sup>. Biologische mediators zijn waarschijnlijk de hyperactiviteit van het sympatische zenuwstelsel, het renine-angiotensine-aldosterone-systeem, een stoornis in de NO-productie en NO-functie en een chronische inflammatoire toestand. Een inadequate behandeling van hartfalen met diureticageïnduceerde hypovolemie, vroegtijdig opstarten van renine-angiotensine-aldosterone-blokkade of medicaal geïnduceerde hypotensie, kunnen een rol spelen <sup>(4)</sup>. Een mogelijke rol voor erythropoëtine wordt verder besproken.

### Anemie en chronisch hartfalen

Cijfers over de prevalentie van anemie bij hartfalen verschillen naargelang de definitie en de patiëntselectie. In de klinische studies en hartfalenregisters varieert de prevalentie van 15% tot 61% en van 14% tot 71% bij gehospitaliseerde patiënten <sup>(7-9)</sup>. De prevalentie is dezelfde bij patiënten met bewaarde en verminderde linkerventrikel systolische functie <sup>(10-13)</sup>. De etiologie van anemie bij hartfalen kan zeer verscheiden zijn (tabel 1). Zo vermeldt men acuut of chronisch gastro-intestinaal bloedverlies bij patiënten op acetylsalicylzuur of anticoagulantia. IJzertekort komt frequent voor <sup>(14)</sup>, maar zelfs bij

normaal serumijzer wordt dikwijls een volledig ledige ijzerreserve gevonden in het beenmerg <sup>(15)</sup>. Dit is mogelijk te wijten aan een opstapeling van ijzer in andere reticulo-endotheliale reserves waar het ijzer niet beschikbaar is voor erythropoëse, een biochemisch beeld analoog aan anemie bij chronische ziekte-toestanden <sup>(16)</sup>. Erythropoëtine bloedspiegels zijn dikwijls verhoogd maar lager dan verwacht volgens de graad van bloedarmoede, hetgeen suggestief is voor een verminderde erythropoëtineproductie en een verminderd klinisch antwoord op erythropoëtine <sup>(17-19)</sup>. Angiotensine-II stimuleert erythropoëtineproductie en de erythroïde progenitorcellen in het beenmerg <sup>(20)</sup>. Een behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-receptorblokkers kan in zekere mate het hemoglobine doen dalen door afname van de erythropoëtineproductie en toename van resistentie aan erythropoëtine <sup>(21-23)</sup>. Pro-inflammatoire cytokines zoals tumornecrose factor alfa en interleukine-6 zijn evenals CRP gestegen bij hartfalen. Zij veroorzaken eveneens een afname van de erythropoëtineproductie in de nier <sup>(26)</sup> en inhiberen de proliferatie van erythroïde progenitorcellen in het beenmerg <sup>(27)</sup>. Een actieve pro-inflammatoire toestand kan op verschillende manieren bijdragen tot het ontstaan van anemie bij hartfalen, zoals dit ook het geval is bij chronische ziekten. Bij veel hartfalenpatiënten kan hemodilutie een 'pseudoanemie' veroorzaken of een bestaande anemie erger maken <sup>(28-29)</sup>.

Anemie en laag hemoglobinegehalte zijn onafhankelijke risicofactoren voor een toegenomen mortaliteit en meer frequente hospitalisaties o.w.v. hartfalen, zowel bij acute als chronische linkerventrikeldysfunctie <sup>(7,9)</sup>.

#### **Tabel 1: Oorzaken van anemie bij hartfalen.**

- ⇒ Relatief erythropoëtinetekort
- ⇒ Resistentie aan erythropoëtine
- ⇒ Ferriprievetoestand
- ⇒ Ijzeropstapeling buiten het beenmerg
- ⇒ Gestegen inflammatoire cytokines
- ⇒ Hemodilutie
- ⇒ Medicatie (ACE-inhibitoren, ARB's, anti-coagulantia, acetylsalicylzuur)

#### **Tabel 2: Oorzaken van anemie bij nierinsufficiëntie.**

- ⇒ Relatief erythropoëtinetekort
- ⇒ Resistentie aan erythropoëtine
- ⇒ Daling van erythrocyten precursorcellen
- ⇒ Ferriprievetoestand
- ⇒ Ijzeropstapeling buiten het beenmerg
- ⇒ Stijging van inflammatoire cytokines
- ⇒ Versnelde afbraak van erythrocyten door uremische toxines

### **Anemie bij chronische nierinsufficiëntie**

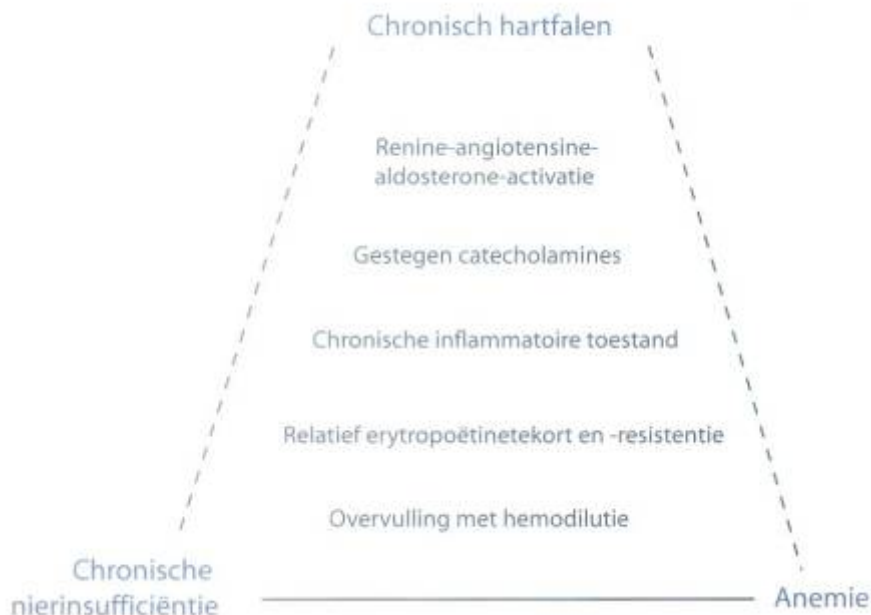
Bloedarmoede is een lang bekende en goed bestudeerde complicatie bij chronische nierinsufficiëntie. De anemie treedt vroegtijdig op tijdens de evolutie van de ziekte en wordt erger naarmate de nierfunctie slechter wordt. In een multicenterstudie van 5.222 patiënten met een chronische nieraandoening, werd vastgesteld dat anemie (hemoglobine  $\leq 12$ g/dl) aanwezig was bij 47,7% van de patiënten <sup>(30)</sup>. De prevalentie van anemie was sterk gecorreleerd met de afname in de glomerulaire filtratie; het percentage van de patiënten met hemoglobine  $\leq 12$ g/dl nam toe van 36,7% tot 75,5% wanneer de glomerulaire filtratie verminderde van  $\geq 60$  tot  $< 15$  ml/min <sup>(30)</sup>. De voornaamste reden voor anemie bij nierinsufficiëntie is de verminderde erythropoëtineproductie. Toch spelen ook andere factoren een rol zoals het verminderde halfleven van de rode bloedcellen te wijten aan de aanwezigheid van uremische toxines, chronisch bloedverlies als gevolg van stoornissen in de bloedplaatjesfunctie, ijzertekort

(functioneel of absoluut) en gestegen inflammatoire cytokines (tabel 2)<sup>(31)</sup>. Anemie is hier eveneens een onafhankelijke risicofactor voor de progressie van de nierziekte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie<sup>(32)</sup>; weefselhypoxie is een van de mogelijke verklaringen. Anemie is verder ook een onafhankelijke risicofactor voor een evolutie naar terminale nierinsufficiëntie waarvoor uiteindelijk dialyse noodzakelijk is<sup>(33)</sup>. Cardiovasculaire aandoeningen zoals myocardinfarct en hartfalen komen frequent voor bij chronische nierinsufficiëntie<sup>(34)</sup>. Het bestaan en de ernst van bloedarmoede doen het cardiovasculaire risico in belangrijke mate toenemen.

## Chronisch nierlijden en hartfalen

Chronisch nierlijden wordt ingedeeld in 5 stadia<sup>(35)</sup>. Bij stadium 1 en 2 ligt de klemtoon op microscopische afwijkingen of aanwezigheid van proteïnurie zonder duidelijke stoornis in de glomerulaire filtratie. Bij de volgende 3 stadia is de nierfunctie (GFR) progressief aangetast. Chronisch nierlijden komt voor bij 4 tot 5% van de bevolking in stadium III-V<sup>(36)</sup>. Deze personen hebben een zeer hoog cardiovasculair risico<sup>(37)</sup>. Meer dan 50% van de mortaliteit bij patiënten met stadium V nierinsufficiëntie wordt toegeschreven aan cardiovasculaire aandoeningen. De 2 jaar mortaliteit na myocardinfarct bij patiënten met stadium V chronische nierinsufficiëntie, wordt op 50% geschat<sup>(38)</sup>; ter vergelijking, de 10 jaar mortaliteit na myocardinfarct in de algemene bevolking is 25%. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie neemt het risico om te overlijden aan een cardiale oorzaak toe met 10 tot 20%<sup>(38-40)</sup>. Deels is dit te wijten aan het feit dat aan patiënten met chronisch nierlijden minder frequent de medicatie voor cardiovasculaire preventie wordt voorgeschreven<sup>(41)</sup>. In verschillende grote hartfalenstudies werd vastgesteld dat een verminderde nierfunctie gepaard ging met een significant hogere mortaliteit en cardiovasculaire complicaties<sup>(42-45)</sup>. Bij hartfalen worden ACE-inhibitoren of angiotensine-receptor-blokkers minder frequent voorgeschreven wanneer er ook nierinsufficiëntie aanwezig is. Uiteraard ziet men dikwijls een verslechtering van de nierfunctie optreden, maar dit mag geen reden zijn om deze medicatie mits goede klinische en biochemische controle niet voor te schrijven. In een meta-analyse werd aangetoond dat een toename van het serumcreatinine tot 30% van de beginwaarden die zich stabiliseerden binnen de 2 maanden, gepaard ging met een bescherming van de nierfunctie op lange termijn<sup>(46)</sup>.

**Figuur 1: Pathofysiologische mechanismen gemeenschappelijk aan het cardio-renaal-anemiesyndroom.**



## Het cardio-renaal-anemie syndroom

Bloedarmoede komt frequent voor zowel bij chronische nieraandoeningen als bij hartfalen. Het kan zowel chronische nierinsufficiëntie als hartfalen in de hand werken of erger maken en het wordt ook dikwijls veroorzaakt door één of beide van deze aandoeningen. Verschillende pathofysiologische mechanismen zijn gemeenschappelijk aan de 3 aandoeningen (figuur 1). De term cardio-renaal-anemie-syndroom wil zeggen dat er een oorzaak-en gevolgeffectverband bestaat tussen elk van deze aandoeningen en dat bloedarmoede mede kan leiden tot het ontstaan van chronische nierinsufficiëntie en hartfalen door verschillende pathofysiologische mechanismen <sup>(47)</sup>. Het gezamenlijk voorkomen van bloedarmoede, chronische nierinsufficiëntie en hartfalen potentialiseert hun weerslag op morbiditeit en mortaliteit. Bloedarmoede is niet alleen een 'marker' van een meer uitgesproken nier- of hartinsufficiëntie maar veeleer een 'mediator' voor de ontwikkeling van deze ziekte toestanden.

## Erytropoëtine speelt waarschijnlijk een belangrijke rol

Relatief erytropoëtinetekort en -weerstand zijn 2 majeure pathologische fenomenen, zowel bij de anemie van chronische nierinsufficiëntie als deze van hartfalen. In beide toestanden is meestal het erytropoëtinegehalte in het bloed verhoogd, maar relatief laag vergeleken met de ernst van de anemie. Naast het beenmerg zijn er ook receptoren voor erytropoëtine t.h.v. het zenuwstelsel, de cardiomyocyten en de endotheelcellen <sup>(48)</sup>. In dierproeven werd aangetoond dat erytropoëtine de ernst van een myocardinfarct doet afnemen, de hypoxische beschadiging vermindert, apoptose van de hartspiercellen voorkomt en endotheliale progenitor-cellen mobiliseert, onafhankelijk van de toename in hemoglobine <sup>(49-51)</sup>. Zowel bij chronische nierinsufficiëntie als bij hartfalen werd erytropoëtinetoediening gebruikt om te trachten de anemie te corrigeren. De resultaten zijn wisselend. Correctie van de anemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ging gepaard met een toename van de cardiovasculaire complicaties (52). Blijkbaar is het niet aangewezen bij patiënten met nierinsufficiëntie een volledige normalisatie van het hemoglobinegehalte na te streven. Bij patiënten met hartfalen is in kleinere studies aangetoond dat een toename van hemoglobine onder behandeling met erytropoëtine gepaard kan gaan met een verbetering van de linkerventrieklejectiefractie en een verbetering van de New York Heart Association functionele klasse en verbetering van de nierfunctie <sup>(53, 54)</sup>. Recent zijn er echter ook andere studieresultaten gepubliceerd waarbij correctie van de anemie met erytropoëtine geen enkele verandering in de cardiale toestand teweegbracht <sup>(55, 57)</sup>. Zowel voor nierinsufficiëntie als voor hartfalen blijven er nog heel wat vragen in verband met de pathofysiologische mechanismen van de bloedarmoede en een eventuele behandeling daarvan met o.a. erytropoëtine. Hopelijk zullen 2 grote klinische studies, de TREAT-studie (Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy) <sup>(58)</sup> bij patiënten met nierinsufficiëntie en de RED-HFstudie (Reduction of events with darbepoëtin alfa in heart failure) (59) ons meer klaarheid brengen.

### Take Home Message

- ⇒ Hartfalen, chronische nierinsufficiëntie en anemie komen dikwijls samen voor.
- ⇒ Dit cardio-renaal-anemie-syndroom resulteert in een toegenomen morbiditeit en mortaliteit van hartfalen en chronische nierinsufficiëntie.
- ⇒ De cardiale en renale dysfunctie gaan in de twee richtingen de progressie van ziekte in beide systemen beïnvloeden.
- ⇒ Anemie kan een chronische nierinsufficiëntie of chronisch hartfalen verergeren of er door veroorzaakt worden.

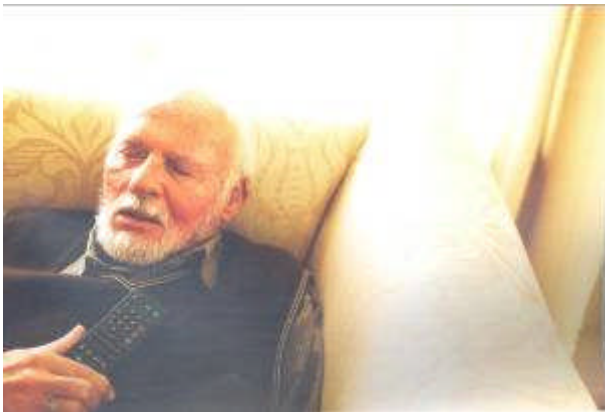
### Referenties op aanvraag

# Een kortere slaaptijd: cardiovasculaire risicofactor?

Brice Faraut<sup>1,2</sup>, Karim Zouaoui Boudjeltia<sup>2</sup>, Michel Vanhaeverbeek<sup>2</sup>, Myriam Kerkhofs<sup>1,2</sup>  
Medi-Sfeer, jaargang 19, 10 - 23 december 2009, nummer 343, pg. 41-44

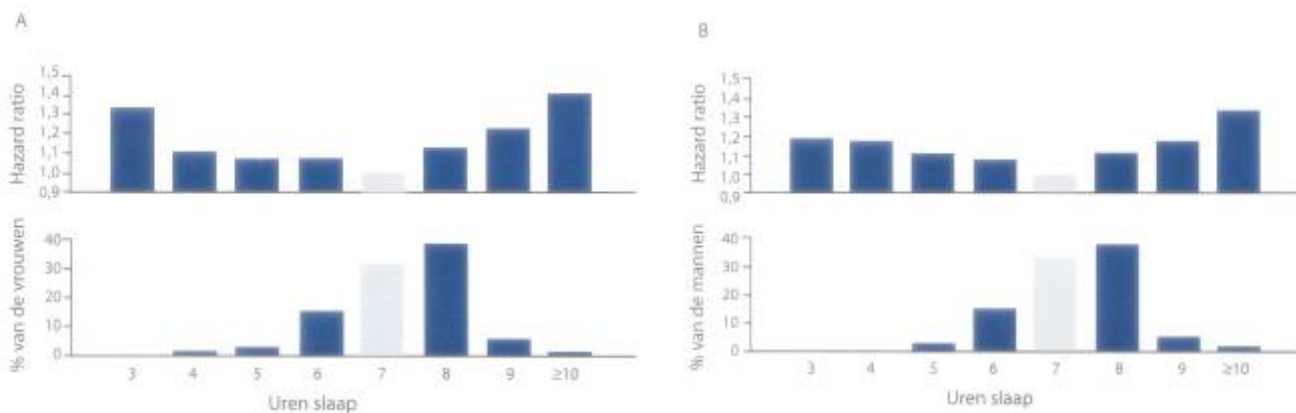
1. Slaaplaboratorium; 2. Laboratorium voor experimentele geneeskunde, Hôpital Vésale, CHU de Charleroi, Unité 222 ULB, Montigny-le-Tilleul

Ondanks de vele preventieve en therapeutische maatregelen blijven hart- en vaataandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak in onze westerse maatschappijen. Het wordt almaar duidelijker dat een kortere slaaptijd een mogelijke cardiovasculaire risicofactor is. We krijgen stilaan een betere kijk op het effect van chronisch slaapttekort op de waakzaamheid en de prestaties, maar het verband tussen een chronische vermindering van de slaaptijd en een hogere cardiovasculaire morbiditeit is minder goed bekend. De mechanismen die ten grondslag liggen aan dat verband, zijn nog niet opgehelderd. Proeven met slaapbeperking, ook al worden die uitgevoerd in een betrekkelijk korte tijdsspanne, zijn



een manier om het verband te onderzoeken tussen de duur van de slaap en processen die leiden tot de ontwikkeling van hart- en vaataandoeningen. Ontstekingsmediatoren, de bloeddruk, stresssystemen, hormonale profielen en lipiden veranderen tijdens slaapbeperking bij gezonde mensen. Die veranderingen leiden tot profielen die een cardiovasculair risico inhouden. Al die gegevens in ogenschouw genomen, zou bij de klinische evaluatie van patiënten met een hart- en vaataandoening rekening moeten worden gehouden met de slaapgewoontes en slaapkachten.

**Figuur 1: Relatief overlijdensrisico (hazard ratio, 95% BI) na correctie bij 636.095 vrouwen (A) en 480.841 mannen<sup>(8)</sup> naargelang van het aantal uren slaap per nacht. De referentieslaaptijd is 7 uur met een hazard ratio van 1 (naar Kripke et al, 2002<sup>(10)</sup>).**



## Inleiding

Ondanks de vele preventieve en therapeutische maatregelen blijven hart- en vaataandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak in onze westerse maatschappij. Het wordt almaar duidelijker dat een kortere slaaptijd een mogelijke risicofactor is.

Het rapport 2009 van de National Sleep Foundation wijst erop dat de gemiddelde slaaptijd in de Verenigde Staten 6 uur 40 minuten bedraagt tijdens de week en 7 uur 7 minuten in het weekeinde. Dat wijst op een toenemende frequentie van chronisch slaapttekort in onze westerse maatschappijen, vooral

tijdens de werkweek <sup>(1)</sup>. Chronisch slaapgebrek heeft invloed op de waakzaamheid en de prestaties, met verkeers- en arbeidsongevallen als gevolg. Volgens recent onderzoek zou chronische partiële slaapdeprivatie een risicofactor kunnen zijn van hypertensie, obesitas en diabetes. De slaap zorgt vooral voor een fysiologisch herstel, maar heeft ook complexe, dynamische effecten op het metabolisme, het immuunsysteem en ontstekingsverschijnselen <sup>(2,3)</sup>. De gevolgen van chronisch slaaptekort voor de gezondheid, de sterfte, verschillende aandoeningen en vooral hart- en vaataandoeningen worden nog onderschat.

In talloze epidemiologische studies werd een verband aangetoond tussen kortere slaaptijd, slaapklasten en een hogere cardiovasculaire morbiditeit. De mechanismen die daaraan ten grondslag liggen, zijn nog niet opgehelderd. Proeven met slaapdeprivatie en —beperking worden wel uitgevoerd in een betrekkelijk korte tijdsspanne, maar zijn toch een manier om het verband te onderzoeken tussen de slaapduur en harten vaataandoeningen.

## Epidemiologische gegevens

Recente en minder recente epidemiologische gegevens wijzen erop dat chronisch slaaptekort - vaak een gevolg van de levenswijze in de geïndustrialiseerde landen - het cardiovasculaire risico verhoogt. Zo hebben tal van prospectieve langetermijnstudies aangetoond dat een korte slaaptijd een significante risicofactor van cardiovasculaire mortaliteit is <sup>(4-8)</sup>. De studies verschillen met betrekking tot het aantal en het geslacht van de proefpersonen, het aantal onderzochte vertekende factoren, het risiconiveau en de follow-upduur. Vaak worden ook geen precieze gegevens vermeld over de slaapduur overdag, wat nochtans belangrijk is. Het is immers bewezen dat de coronaire sterfte (na controle voor vertekende factoren zoals Lichaamsbeweging en de voeding) lager is bij gezonde mensen die een middagdutje doen <sup>(9)</sup>. Toch werd in die studies een U-vormig verband waargenomen tussen de duur van de slaap en de sterfte: zowel een korte als een lange slaapduur gaat gepaard met een hogere mortaliteit (figuur 1). Dat laatste punt wijst erop dat het niet de duur van de waaktoestand is die verantwoordelijk is voor de hogere mortaliteit, maar wel de duur van de slaap. De gegevens van die studies werden al jaren ruimschoots bevestigd en het verband werd aangetoond zowel bij mannen als bij vrouwen. We kunnen onder meer de Nurses' Health Study vermelden. Die studie werd uitgevoerd bij meer dan 71.000 vrouwen met een beroepsactiviteit in een ziekenhuis in Canada <sup>(4)</sup>. De vrouwen hebben hun slaapgewoontes gerapporteerd in 1986 en werden daarna gedurende 10 jaar gevolgd. In die periode werden 934 coronaire evenementen geregistreerd. Na correctie van de resultaten voor de verschillende covariabelen was het risico op coronaire evenementen 45% hoger bij vrouwen die vijf uur per dag of minder sliepen, dan bij vrouwen die acht uur sliepen. Hoe dichter de slaaptijd acht uur benaderde, des te lager was het risico. In een andere studie uitgevoerd bij meer dan 6.000 Schotse arbeiders met een follow-up van 4 tot 7 jaar werd een hogere cardiovasculaire mortaliteit waargenomen bij de arbeiders die minder dan zeven uur slaap per dag rapporteerden <sup>(7)</sup>. De slaaptijd die in de bovenvermelde studies werd gerapporteerd, werd geëvalueerd met vragenlijsten. In een recentere studie naar een correlatie tussen de slaaptijd en de mate van arteriële verkalkingen, een klinisch teken van toekomstige coronaire evenementen, werd de slaaptijd gemeten met een actimeter <sup>(8)</sup>. Bij ongeveer 12% van de 495 proefpersonen die aan deze studie hebben deelgenomen (gezonde mannen en vrouwen van ongeveer veertig jaar), werden arteriële verkalkingen waargenomen na een follow-up van 5 jaar. Dat percentage bedroeg 27% bij de proefpersonen die minder dan vijf uur per nacht sliepen, en 11% bij de proefpersonen die 's nachts vijf tot zeven uur sliepen. Van de proefpersonen die langer dan zeven uur sliepen, vertoonde slechts 6% arteriële verkalkingen.

## Experimentele gegevens

Het is nog niet duidelijk via welke mechanismen slaapgebrek het cardiovasculaire risico verhoogt. Er werden wel meerdere hypothesen geformuleerd.

Als de slaaptijd vermindert, vinden duidelijke metabole veranderingen plaats. In meerdere studies werd aangetoond dat slaapttekort gepaard kan gaan met afwijkingen van de glucosehomeostase. In studies waarbij de slaap van gezonde jongeren gedeeltelijk werd beperkt, werden een slechtere glucosetolerantie en een verminderde insulinerespons op glucose waargenomen <sup>(11, 12)</sup>. Als de tragegolfslaap tijdens een hele nacht wordt onderdrukt zonder de totale duur van de slaap te veranderen, vermindert de gevoeligheid voor insuline. Dat wijst erop dat de tragegolfslaap belangrijk is voor de glucosehomeostase <sup>(13)</sup>. Daaruit kan dus worden afgeleid dat slaapttekort een negatief effect heeft op het glucosemetabolisme. Dat kan het risico op type 2-diabetes en zodoende de cardiovasculaire mortaliteit verhogen.

Een tweede hypothese is het feit dat de stresssystemen worden geactiveerd als mensen niet lang genoeg of niet goed genoeg slapen <sup>(14)</sup>. Tijdens stress wordt het sympathische zenuwstelsel geactiveerd, vermindert de activiteit van het parasympathische zenuwstelsel en komen er catecholamines vrij in het bloed. Ook wanneer de slaap van gezonde proefpersonen wordt beperkt, neemt de sympathische activiteit toe, vermindert de parasympathische activiteit en stijgen de bloedconcentraties van catecholamines (adrenaline en noradrenaline) <sup>(11, 15, 16)</sup>. Die parameters en de bloeddruk blijven hoog na recuperatie de eerste dagen na slaapbeperking <sup>(17, 18)</sup>. Door activering van de fysiologische pathways die een rol spelen bij stress, zou slaapbeperking het optreden van cardiovasculaire evenementen in de hand kunnen werken. Het is inderdaad bewezen dat een hoge activiteit van de stresssystemen coronaire evenementen in de hand werkt zowel op korte als op lange termijn <sup>(19)</sup>.

Draagt een te korte slaap bij tot het ontstaan van een ontstekingsstoestand, die gevolgen kan hebben in termen van hart- en vaatandoeningen op lange termijn bij mensen die geen slaapstoornissen of hart- en vaatandoeningen vertonen? Verschillende groepen hebben bij gezonde vrijwilligers een stijging van de monocyten en de neutrofielen gemeten na een totale slaapdeprivatie <sup>(20-22)</sup>. Tijdens proeven met totale of partiële slaapdeprivatie werd een stijging gemeten van de ontstekingsmarker CRP (C-Reactive Protein) en van pro-inflammatoire cytokines zoals interteukine-6 en TNF- $\alpha$  <sup>(23-25)</sup>. Maar na een nacht van totale slaapdeprivatie werd ook een daling van de concentratie van CRP en interteukine-6 waargenomen <sup>(26)</sup>.

In samenwerking met het laboratorium voor experimentele geneeskunde, researcheenheid 222 van de Universit  Libre de Bruxelles, onderzoeken wij de effecten van slaapttekort op het ontstekingsproces en het cardiovasculaire risico. We maken daarbij gebruik van een experimenteel slaapbeperkingsmodel dat volgens ons beter aansluit bij de beleving van vele mensen. In de dagelijkse werkelijkheid gaat het immers maar zelden om een totale slaapdeprivatie. We kunnen de resultaten die worden verkregen tijdens een totale slaapdeprivatie dan ook moeilijk doortrekken naar een chronisch slaapttekort. We hebben een gestandaardiseerde procedure uitgewerkt om die proeven uit te voeren met continue eegregistratie. Zo kunnen we op elk ogenblik de waakzaamheid van de proefpersonen controleren, om te vermijden dat ze zouden inslapen buiten de geplande uren. Zo kunnen we een strikte experimentele controle verkrijgen, wat niet het geval was in veel studies. We hebben een stijging waargenomen van de leukocyten en met name de neutrofielen, na slaapbeperking (4 uur slaap per nacht gedurende drie nachten) bij jonge, gezonde, niet-rokende mannen <sup>(27)</sup>.

Na de derde nacht van slaapbeperking werd een stijging van de leukocyten, vooral van de neutrofielen, gemeten, terwijl er bij de controlepersonen geen verandering van die parameters werd vastgesteld. Dat wijst erop dat een herhaalde chronische slaapbeperking, zoals vaak het geval is in het dagelijkse leven, het aantal Leukocyten en neutrofielen kan verhogen. Neutrofielen kunnen oxidatieve en proteolytische schade berokkenen in de kransslagaders, wat de ontwikkeling van hart- en



vaataandoeningen in de hand zou werken. Volgens meerdere meta-analyses gaat zelfs een licht verhoogd aantal leukocyten gepaard met een hogere sterfte en moet dat misschien worden gezien als een onafhankelijke risicofactor van cardiovasculaire mortaliteit <sup>(28)</sup>. De meeste studies over slaapdeprivatie of -beperking werden enkel uitgevoerd bij mannen. Bij vrouwen stijgt het cardiovasculaire risico na de menopauze en het is ook dan dat vrouwen meer klagen over insomnie en slaapstoornissen. Daarom hebben we het effect van slaapbeperking onderzocht bij gezonde vrouwen na de menopauze, die geen slaapklachten hadden. Bij vrouwen na de menopauze hebben we zo kunnen aantonen dat slaapbeperking een negatief effect heeft op twee risicofactoren van hart- en vaataandoeningen: de leukocyten en de serumlipiden <sup>(29)</sup>. In die studie werden 10 vrouwen van 55 tot 65 jaar die hormonale substitutietherapie kregen, onderworpen aan een slaapbeperking van 4 uur per nacht gedurende 3 dagen. Na de 3de nacht werd een significante stijging van de leukocyten, de monocyt, de neutrofielen, de totale cholesterol en de LDL-C gemeten. De gegevens van die studies, die werden uitgevoerd tijdens drie nachten slaap van 4 uur, weerspiegelen deels een acuut effect van slaapbeperking en liggen misschien ver af van de dagelijkse realiteit in onze westerse landen. Om de situatie te benaderen die veel arbeiders kennen, hebben we een studie uitgevoerd waarin de slaap werd beperkt tot 5 uur per nacht gedurende 5 nachten, voorafgegaan door 3 nachten van 8 uur slaap en gevolgd door drie nachten met opnieuw 8 uur slaap. Dat design lijkt op de wekelijkse cyclus van de 5 nachten en evenveel werkdagen. We zijn daarbij uitgegaan van de hypothese dat een chronisch matig slaaptekort zou volstaan om oxidatieve en inflammatoire stress op te wekken. We hebben onze studie uitgevoerd bij negen gezonde, niet-rokende mannen van 20 tot 30 jaar. De mannen werden gedurende 11 dagen en 11 nachten in de bovenvermelde gestandaardiseerde omstandigheden opgenomen in het slaaplaboratorium. We hebben daarbij vastgesteld dat een chronische matige slaapbeperking (vergelijkbaar met de kortere slaaptijd op werkdagen) de geoxideerde LDL verhoogt en dus oxidatieve stress veroorzaakt tijdens de periode van slaapbeperking en een stijging van de neutrofielen, die echter niet significant was <sup>(30)</sup>. We hebben geen significante veranderingen van het CRP-gehalte waargenomen zoals in onze vroegere studies <sup>(27, 29)</sup>. Na de eerste recuperatienacht werden echter piekconcentraties gemeten van de cardiovasculaire risicofactoren interleukine-8 en myeloperoxidase. Pas na de tweede recuperatienacht daalden die spiegels weer tot de beginwaarden. Die laatste resultaten geven het belang aan van het recuperatie-proces na slaapbeperking.

## Conclusie

Al die gegevens wijzen erop dat een chronisch slaaptekort de ontwikkeling van hart- en vaataandoeningen in de hand werkt. In gecontroleerde studies van slaapbeperking veranderen de ontstekingsmediatoren, de stress-systemen, de bloeddruk, de hormonale profielen en de serumlipiden. Die veranderingen resulteren in een profiel dat cardiovasculaire evenementen in de hand werkt. Wakker blijven en slaapdruk opbouwen wanneer we door de interne biologische klok geprogrammeerd zijn om te slapen, heeft gevolgen op lange termijn, die misschien onomkeerbaar zijn. We weten nog niet in hoeverre de fysiologische systemen zich kunnen aanpassen aan slaapbeperking. In het licht van al die gegevens zou bij de klinische evaluatie van patiënten met een hart- en vaataandoening ook rekening moeten worden gehouden met slaapgewoontes en slaapklachten.

Dit onderwerp werd gepresenteerd op het symposium 'Lipides & Athérosclérose', dat werd georganiseerd door prof. Jean Ducobu in samenwerking met het Fonds pour la Recherche Médicale dans le Hainaut en de Lipid Club (Charleroi, 26 september).

## Referenties

1. National Sleep Foundation, 2009 Sleep in America pol1;2009. <http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2009%20Sleep%20in%20America%20SOF%20EMBARGOED.pdf>
2. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:294-302.
3. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9 Suppl 1:323-8.
4. Ayas NT, White DP, Manson JE, et al A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205-9.

5. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007;50:693-700.
6. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005;165:863-7.
7. Heston P, Smith GD, Metcalfe C, MacLeod J, Hart C. Sleep duration and mortality: The effect of short or long sleep duration on cardiovascular and all-cause mortality in working men and women. *Sleep Med* 2002;3:305-14.
8. King CR, Knutson KL, Rathouz PI, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA* 2008;300:2859-66.
9. Naska A, Oikonomou E, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Trichopoulos D. Siesta in healthy adults and coronary mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2007;167:296-301.
10. Kripke DE, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:131-6.
11. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9.
12. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *Clin Endocrinol Metab* 2009. June 30 (Epub ahead of print).
13. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1044-9.
14. Meert P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress reactivity. *Sleep Med Rev* 2008;12:197-210.
15. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1979-85.
16. Zhong X, Hilton HJ, Gates OJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *Appl Physiol* 2005;98:2024-32.
17. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1996;9:503-5.
18. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi biomedical recorder. *Hypertension* 1996;27:1318-24.
19. Ramchandrani S, Handberg E, Sheps DS. Acute and chronic psychological stress in coronary disease. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:494-9.
20. Bern J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol* 1997;158:4454-64.
21. Boyum A, Wiik P, Gustavsson E, et al. The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines. *Scand J Immunol* 1996;43:228-35.
22. Dinges DE, Douglas SD, Zaugg L, et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest* 1994;93:1930-9.
23. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166:1756-62.
24. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;43:678-83.
25. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixter EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119-26.
26. Frey DJ, Fleshner M, Wright KP, Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun* 2007;21:1050-7.
27. Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, et al. Sleep restriction increases white blood cells, myeloperoxidase, and interleukin-6, but not interleukin-10, in young healthy men: a pilot study. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1467-70.
28. Home BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
29. Kerkhofs M, Boudjeltia KZ, Stenuit P, Brohee D, Cauchie P, Vanhaeverbeek M. Sleep restriction increases blood neutrophils, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women: A preliminary study. *Maturitas* 2007;56:212-5.
30. Faraut B, Zouaoui Boudjeltia K, Esposito M, et al. Evolution of blood parameters associated to cardiovascular risk during one working week: effects of partial sleep restriction and recovery. *Journal of Sleep Research* 2008; 17: (Suppl 1) 84.



# Is de Kerstman een gezondheidsdelinquent?

Jean-Yves Hindlet, hoofdredacteur

Medi-Sfeer, 28 januari / 10 februari 2010, nummer 345, pg. 37

Dit is althans de mening van de Australische onderzoeker Nathan Grills in een artikel gepubliceerd in het British Medical Journal. Hij stoort zich aan het feit dat het imago van de Kerstman indruist tegen de volksgezondheid, terwijl hij zo populair is bij de allerkleinsten.

“Er bestaat een epidemiologisch verband tussen landen die de Kerstman in ere houden en landen met een hoog aantal kinderen met obesitas”, aldus Nathan Grills. Hij durft echter niet verder gaan en bevestigen dat er een oorzakelijk verband zou bestaan.

Kritiek n°1: hij is dik en promoot de boodschap dat “*obesitas synoniem staat voor goed geluimd en joviaal*”. Het is allerm minst verrassend dat de Kerstman zwaarlijvig is: hij stopt zich vol met chocolade, kerststronken en andere taarten die hem traditioneel worden aangeboden en hij doet niet aan sport en neemt zijn slee voor korte trajecten van de ene schouw naar de andere. Volgens Nathan Grills is deze dikke buik die kenmerkend is voor de sympathieke Kerstman op zijn minst politiek incorrect in tijden waarin het medisch korps aanspoort om de buikomtrek onder controle te houden.

Kritiek n°2: hij rookt! Heel wat afbeeldingen stellen de Kerstman voor met een pijp of een kleine sigaar. Hij is duidelijk verslaafd aan tabak.

Kritiek n°3: hij rijdt niet op water! De Amerikaanse traditie wil dat men een borreltje geeft aan de Kerstman om de winter te trotseren. Resultaat: hij eindigt zijn toer volledig bezopen, met heel wat promille alcohol in zijn bloed! Wordt er nochtans niet (elk jaar opnieuw) gezegd en herhaald dat er geen feest is zonder Bob?! Bovendien bestuurt Santa Claus zijn slee zonder gordel en zonder helm...

Laatste kritiek: hij is besmettelijk! Zijn dikke rode neus waarmee hij pronkt op de meeste afbeeldingen wijst op rinitis, zelfs een goede griep! De Kerstman is een echte ziekteoverbrenger volgens de onderzoeker, die een studie citeert die stelt dat men gemiddeld “tot tienmaal niest of hoest op hem”, waardoor hij virussen en bacteriën kan overdragen op vele andere kinderen.

Het verbaast Nathan Grills dat de Kerstman geen gezondheidsonderzoek moet ondergaan bij zijn aanwerving. Hij stelt zelfs een nieuwe Kerstman voor: een slanke, sportieve, sobere en niet rokende man die zich goed voorbereidt op de zware inspanning van 24 december.

Dit artikel werd gepubliceerd in het laatste nummer van de BMJ van vorig jaar. Het was wellicht ludiek bedoeld, maar toch ook niet helemaal. De auteurs menen serieus dat de huidige Kerstman een slecht voorbeeld zou kunnen zijn voor onze dierbare blonde kopjes. Ik wil niet het gedrag van de Kerstman aan de kaak stellen, maar wel de kritiek op ‘afwijkende’ gedragingen van een zogenaamd voorbeeldfiguur.

Een gezonde levenshygiëne en het goede voorbeeld geven zijn inderdaad belangrijk, maar het klinkt toch een beetje te “politiek correct” en helt over naar hygiënistische normalisatie. Bovendien verbaast het me echt dat men de Kerstman beschouwt als een model waarop kinderen willen lijken. Hebt u al een kind horen zeggen “ik wil zoals de Kerstman zijn”? Trouwens, als kinderen vragen stellen over de pens of de pijp van de Kerstman, is dat geen opportuniteit om een gesprek aan te gaan over de gezondheidsproblematiek? Meer nog, hebt u echt zin in een slanke, sportieve, sobere en niet-rokende Kerstman die stevig traint?

## Referentie

Nathan J Grills, Brendan Halyday. Santa Claus: a public health pariah? Analysis British Medical Journal Published 16 December 2009, doi.10.1136/BMJ.65261

# Voor of tegen systematische ECG-screening bij sportende kinderen?

*Dominique-Jean Bouilliez*

*Medi-Sfeer, 28 januari / 10 februari 2010, nummer 345, pg. 38*

De meeste gevallen van niet-traumatische plotse dood hebben een cardiologische oorzaak. Ze doen zich vooral voor bij sporters, met een jaarlijkse incidentie van 2/100.000 tegenover slechts 0,6/100.000 bij niet-atleten. Voorkomen is beter dan genezen, zo luidt het spreekwoord. Maar kunnen we plotse dood voorkomen en het risico dus vroeg genoeg opsporen, zelfs al vóór de adolescentie? Samenvatting van een 'Controverse'-sessie ter gelegenheid van het congres van de European Society of Cardiology.

## ***Ja, vanaf twaalf jaar***

Om zijn antwoord te staven benadrukte Erik Meijboom (Lausanne) <sup>(1)</sup> dat "40% van de gevallen van plotse dood bij atleten betrekking heeft op -18-jarigen en 33 % op -16-jarigen. De oorzaken van plotse dood bij kinderen zijn meestal dezelfde als bij volwassenen." Als een autopsie mogelijk is, dan toont die inderdaad een overwicht aan van cardiomyopathieën (vooral hypertrofe) en aangeboren anatomische afwijkingen (vooral van de kransslagaders), gevolgd door hartritmestoornissen veroorzaakt door een aritmogene rechterventrikeldysplasie of van canalopathieën.

Kinderen beginnen op steeds jongere leeftijd met competitiesport. In die zin is het tekenend dat in landen waar tijdens sportvaardigheidstests systematisch een ecg wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld in Italië, het aantal gevallen van plotse dood als gevolg van hartproblemen significant gedaald is. In Milaan heeft een team onder leiding van Carlo Pappone <sup>(2)</sup> een prospectieve serie van 184 asymptomatische jongeren met een pre-excitatiedroom (dat getuigt van de aanwezigheid van accessoire bundels of vezels) gevolgd. Hij stelde vast dat 27% gedurende een follow-up van 57 maanden cardiale voorvallen ontwikkelde, waarvan 10% levensbedreigende aanvallen, 1,5% aanhoudende ventriculaire aritmieën en 0,5% (d.i. één geval) plotse dood. Met het oog op deze cijfers is het ten volle gerechtvaardigd om, wanneer toevallig een pre-excitatiesyndroom wordt ontdekt, de patiënt verder te onderzoeken om het belang van een behandeling met radiofrequentieablatie te evalueren.

De aanbeveling van Lausanne uit 2004, die wordt gevolgd door heel wat internationale sportorganisaties zoals de FIFA voor het voetbal of het IOC voor de Olympische Spelen, raadt aan om bij kinderen systematisch:

- ◆ de persoonlijke en familiale antecedenten te bundelen;
- ◆ een lichamelijk onderzoek uit te voeren met meting van de bloeddruk, opsporing van de perifere polsen, hartauscultatie en opsporing van een fenotype verwant aan het marfansyndroom;
- ◆ een 12-afleidingen-ecg uit te voeren.

Volgens deze aanbeveling moet de screening worden uitgevoerd vanaf twaalf jaar, "maar bij zeer actieve kinderen kan het al vanaf tien jaar", zegt Meijboom.

Bij volwassenen wordt screening aanbevolen zodra het activiteitsniveau (training en competitie samen) tien uur bedraagt. Kinderen bereiken dit niveau vaak erg snel door de combinatie van spelen en sport op school.

Bij volwassenen wordt screening aanbevolen zodra het activiteitsniveau tien uur bedraagt. Kinderen bereiken dit niveau vaak erg snel door de combinatie van spelen en sport op school.

## *Geen systematisering, vooral bij kinderen, wegens vaak moeilijk te interpreteren ecg*

Een heel andere bewering horen we van Asle Hirth (Bergen, Noorwegen): “Plotse dood bij sporters is geen ernstig probleem van de volksgezondheid. Bovendien zijn ecg’s van kinderen moeilijk te interpreteren en kunnen verschillende variaties van het ecg een niet-bestaande hartaandoening doen vermoeden: de ecg’s van kinderen die sporten, tonen immers in bijna één geval op vier afwijkingen aan die kunnen worden toegeschreven aan een hartziekte.” Een rechterbundeltakblok zien we bijvoorbeeld bij 15% van de rechterventrikeldysplasieën, maar ook bij 13% van de sporters.

“Het ECG is door zijn specificiteit weliswaar een veilig en aanvaardbaar middel, maar het heeft slechts een geringe gevoeligheid die de kost van een systematische screening bij kinderen te hoog doet oplopen.”

Dit zou dan selectieve aandacht voor risicosporten rechtvaardigen, met voetbal op de eerste plaats.

### **Referenties**

1. Meijboom EJ, Hirth A. All children should undergo preparticipation screening. Congress of the European Society of Cardiology. 31 August 2009. Abstracts #2620 and 2621.
2. Santinelli G, Radinovic A, Manguso F, et al. The naturel history of asymptomatic ventricutar pre-excitation: A tong term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. Am Colt Cardiol 2009;53(3).275-80.

# Medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen - Europese richtlijnen

*Prof. Viviane M Conraads, Dienst Cardiologie, UZ Antwerpen, UA  
Medi-Sfeer, 28 januari / 10 februari 2010, nummer 345, pg. 40-43*

**Chronisch hartfalen (CHF) is bij uitstek een ziekte die ongeneeslijk is. De optimale aanpak van CHF is er één van preventie, zowel primair als secundair. Eénmaal de diagnose gesteld, ligt de focus van de behandeling van de patiënt met CHF op het afremmen van de verdere progressie. Het hoeft weinig betoog dat de hoeksteen van de behandeling van CHF al jaren, en nog steeds, de medicamenteuze therapie is.**

**Hieronder volgt een systematisch overzicht van de huidige aanbevolen medicamenteuze therapie van systolisch hartfalen. De nadruk ligt op recent geïntroduceerde klemtonen of nieuwigheden die in de richtlijnen uitgegeven door de Europese Vereniging voor Cardiologie 2008 in detail zijn uitgewerkt.**

“Medicine can only cure curable disease, and then not always.” (Chinese Proverb)

Chronisch hartfalen (CHF) is bij uitstek een ziekte die ongeneeslijk is. De optimale aanpak van CHF is er één van preventie, zowel primair als secundair. Eénmaal de diagnose gesteld, ligt de focus van de behandeling van de patiënt met CHF op het afremmen van de verdere progressie. Gezien op dit ogenblik onvoldoende middelen ter beschikking zijn om met voldoende zekerheid in te schatten welke patiënt aan welk tempo zijn/haar toestand zal zien verergeren, volgen cardiologen eigenlijk de “one size fits all approach”. Volgens wel omschreven richtlijnen zal iedere patiënt die voldoet aan bepaalde criteria een vast regime aan medicijnen voorgeschreven krijgen <sup>(1)</sup>. Het hoeft weinig betoog dat de hoeksteen van de behandeling van CHF al jaren, en nog steeds, de medicamenteuze therapie is. De evolutie van de laatste decennia in het ontrafelen van de pathofysiologie van CHF heeft geleid tot een logische en vooral efficiënte aanpak van de aandoening. Zowel op vlak van morbiditeit en zeker op vlak van mortaliteit is een enorme winst geboekt. Een belangrijke verschuiving in de visie op het syndroom van CHF ligt in het feit dat een vroege identificatie van asymptomatische linkerventrikeldisfunctie én een correcte behandeling de progressie afremmen en het proces van negatieve remodelering efficiënt onderdrukken. Maar men durft verder te gaan. Daar waar de klassieke indeling van de ernst van CHF gebaseerd is op functionele limitaties mét onderliggende linkerventrikeldisfunctie (de zogenaamde New York Heart Association Classification, klasse 1-1V) krijgt ook primaire preventie nu een plaats. Inderdaad, een alternatieve indeling spreekt over 4 stadia <sup>(2)</sup>. Er is in deze indeling een specifiek stadium A weerhouden voor patiënten zonder structureel hartlijden en zonder symptomen, maar met een hoog risico tot het ontwikkelen van hartfalen. Deze groep omvat patiënten met hypertensie, diabetes, coronaire hartziekten, een vroegere blootstelling aan cardiotoxische behandeling of een familiale geschiedenis van cardiomyopathie. Een effectieve aanpak van risicofactoren in deze groep (behandeling van hypertensie, diabetes, dislipidemie), educatie van patiënten en hun familie, en het eventueel gebruik van ACE-inhibitoren in high-risk patiënten zijn hier aan de orde.

Een belangrijk en persisterend hiaat in onze kennis situeert zich in het domein van ‘diastolisch hartfalen’. De correcte terminologie voor deze entiteit werd trouwens recent aangepast; men dient hier te spreken over hartfalen met behouden ejectiefractie (HFPEF - heart failure with preserved ejection fraction), maar ook HPNEF (heart failure with normal ejection fraction) wordt in deze context gebruikt <sup>(1)</sup>. Minstens 50% van de totale hartfalen populatie is door de symptomen van hartfalen getroffen, met zijn geassocieerde morbiditeit en ongunstige prognose, doch zonder

manifeste systolische linkerventrikeldisfunctie (linkerventrikelejectiefractione > 45-50%). Gezien deze topic extensief en apart behandeld wordt in dit nummer, volgt hieronder enkel een systematisch overzicht van de huidige aanbevolen medicamenteuze therapie van systolisch hartfalen. De nadruk ligt op recent geïntroduceerde klemtonen of nieuwigheden die in de richtlijnen uitgegeven door de Europese Vereniging voor Cardiologie 2008 <sup>(1)</sup> in detail zijn uitgewerkt.

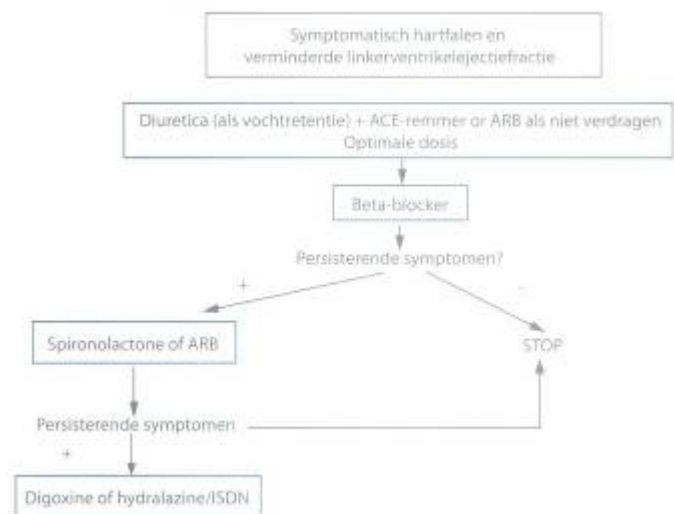
## Medicamenteuze therapie volgens functionele NYHA-classificatie

Alhoewel figuur 1 niet letterlijk vanuit de richtlijnen 2005 naar die van 2008 werd overgenomen, kan de medicamenteuze opbouw van de therapie er grosso modo in teruggevonden worden. Toch valt op uit het schema in de richtlijnen van 2008 (figuur 2), dat er minder strikt rekening gehouden wordt met de NYHA-klasse. Dit is tot op zekere hoogte te begrijpen, gezien de functionele classificatie van patiënten steeds in min of meerdere mate subjectief gebeurt. Het principe blijft nog steeds dat stapsgewijs een neurohormonale blokkade wordt ingevoerd, startend met een inhibitie van het renine-angiotensine-aldosterone (RAAS)-systeem (angiotensine convertende enzyme (ACE)-inhibitoren of remmers versus angiotensine-II-receptorblokkers of ARB's) en in tweede instantie het sympathische zenuwstelsel (betablokkers). Er wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen therapie waarvan in grootschalige gerandomiseerde studies een duidelijk voordeel is gebleken op vlak van morbiditeit en mortaliteit, en anderzijds medicijnen die voornamelijk de symptomatologie van de patiënt helpen controleren (bv. diuretica).

Figuur 1: Behandeling van Chronisch Hartfalen – Richtlijnen 2005.

	Overleving/morbiditeit	Symptomen
NYHA I	+ ACE-i of ARB als intolerant + aldosterone antagonist als post-infarct + beta-blokker als post-infarct	↓ Verminder/stop diureticum
NYHA II	+ ACE-i of ARB als intolerant + beta-blokker van vochtretentie + aldosterone antagonist als post-infarct	+ diureticum afhankelijk
NYHA III	+ ACE-i plus/of ARB als intolerant + beta-blokker + aldosterone antagonist	+ diureticum + digitals als nog steeds symptomatisch
NYHA IV	Idem	+ diureticum + digitals

Figuur 2: Richtlijnen 2008.



Het principe blijft nog steeds dat stapsgewijs een neurohormonale blokkade wordt ingevoerd, startend met een inhibitie van het renine-angiotensine-aldosterone (RAAS)-systeem (ACE-inhibitoren, ARB's) en in tweede instantie het sympathische zenuwstelsel (beta-blokkers).

## ACE-inhibitoren of ARB's

ACE-inhibitoren zijn nog steeds de hoeksteen van de behandeling van patiënten met een linkerventrikelejectiefractione ≤ 40%, ongeacht de NYHA-klasse. In het algemeen wordt thans aangenomen dat het hier om een zgn. 'klasse-effect' gaat. Belangrijk is dat men probeert de target dose uit de grote gerandomiseerde trials te bereiken en zich hierin niet laat afschrikken door asymptomatische hypotensie of beperkte achteruitgang van de nierfunctie.

Drie belangrijke opmerkingen, gebaseerd op relatief recent uitgevoerd onderzoek, dienen hier benadrukt.

Ten eerste is er geen evidentie, ondanks de druk die geruime tijd vanuit de farmaceutische industrie is uitgeoefend, dat ARB's equivalent zijn aan ACE-remmers in de behandeling van patiënten met CHF. Er is slechts één studie gepubliceerd, waarin head-to-head een ACE-remmer met losartan vergeleken is bij CHF-patiënten, en deze leverde niet het beoogde resultaat op voor het ARB <sup>(7)</sup>. In de richtlijnen zijn twee ARB's naar voor geschoven als potentieel alternatief bij nevenwerkingen die specifiek zijn voor ACE-remmers, met name hoest en angio-oedeem. Candesartan werd in de CHARM-Alternative <sup>(8)</sup> bestudeerd, in een specifieke populatie die intolerant was voor ACE-remmers. In deze studie werd een relatieve reductie van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie wegens hartfalen vastgesteld van 23%, in vergelijking met placebo. Experts blijven voorlopig de mening toegedaan dat, gezien de uitgebreide evidentie ten voordele van ACE-remmers, zij nog steeds te verkiezen zijn boven ARB's, ondanks het feit dat het tolerantieprofiel voor deze laatste gunstiger is. Voor valsartan is er eerder evidentie, op basis van de Val-HEFT trial <sup>(9)</sup>, om te pleiten voor een gebruik on top of ACE-remmers.

En dat brengt ons bij de tweede opmerking: wat is de indicatie voor ARB's bij patiënten die reeds een ACE-remmer gebruiken? Indien patiënten symptomatisch blijven, onder ACE-remmer en beta-blokker, bestaat er op basis van de CHARM-Added <sup>(10)</sup> en Val-HEFT <sup>(9)</sup> studies een indicatie voor het toevoegen van candesartan, of respectievelijk valsartan. De volgende kanttekeningen dienen hier gemaakt. Voor beide studies was er geen significante verbetering op vlak van mortaliteit door toevoegen van het ARB versus placebo en alleen voor secundaire eindpunten zag men een gunstig effect. Bovendien zijn beide studies uitgevoerd in een periode waarin beta-blokkade en de toediening van spironolactone suboptimaal werden toegepast. Ten slotte dient men zich te realiseren dat de combinatie van een ACE-remmer en een ARB, zeker in combinatie met spironolactone, tot significante hyperkaliëmie kan leiden. De initiatie van dergelijke triple therapie dient dan ook over gelaten te worden aan de specialist.

Een derde punt betreft de volgorde waarin ACE-remmers en betablokkers bij symptomatische patiënten worden opgestart. Ondanks het feit dat in de CIBIS-III-studie <sup>(11)</sup> gesuggereerd werd dat de volgorde van opstarten van een ACE-remmer of beta-blokker (in casu enalapril en bisoprolol) irrelevant is, wordt in de richtlijnen nog steeds voorgesteld om eerst het RAAS en dan pas het sympatisch zenuwstelsel te blokkeren. Uit een recente analyse blijkt trouwens dat gedurende de 6 maanden dat alleen bisoprolol versus alleen enalapril werd toegediend in CIBIS-III, het aantal decompensatieepisodes in de 'bisoprolol-eerst'-groep significant hoger was <sup>(12)</sup>.

ACE-inhibitoren zijn nog steeds de hoeksteen van de behandeling van patiënten met een linkerventrikel-ejectiefractie  $\leq 40\%$ , ongeacht de NYHA-klasse.

## Beta-blokkers

Beta-blokkers hadden een lange 'aanloop' nodig, alvorens grote gerandomiseerde studies het onomstotelijk gunstig effect in CHF bewezen. De weerstand tegen het eindelijk aanvaarden van deze therapie was gebaseerd op het feit dat beta-blokkers tot dan toe bij CHF-patiënten eerder een slechte reputatie kenden omwille van hun negatief inotrop effect. Ondertussen werd in eerste instantie voor 3 beta-blokkers, met name metoprolol (MERIT-HF) <sup>(13)</sup>, carvedilol (COPERNICUS) <sup>(14)</sup> en bisoprolol (CIBIS-II) <sup>(15)</sup> in bijna 9.000 patiënten aangetoond dat, in vergelijking met placebo, en additioneel aan ACE-remmers, een significante reductie in mortaliteit (relatieve reductie van 34%) en hospitalisatie voor hartfalen (28-36%) binnen 1 jaar na het opstarten bekomen wordt. Van een vierde beta-blokker, nebivolol, werd in de SENIORS trial <sup>(16)</sup>, die zoals de naam doet vermoeden, bij patiënten ouder dan 70

jaar werd uitgevoerd, een significante reductie in het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname aangetoond (14%). In tegenstelling tot de ACE-remmers dient men voorzichtigheidshalve te concluderen dat er voor beta-blokkers geen 'klasse-effect' is. Ondermeer in de BEST trial (bucindolol; beta-blokker met partiële agonistische werking) <sup>(17)</sup> werden geen gunstige effecten bekomen op vlak van mortaliteit. Voor wat betreft het gebruik van beta-blokkers bij patiënten met CHF, dienen, in meerdere mate nog dan bij ACE-remmers en ARB's, voorzorgsmaatregelen gerespecteerd te worden. Er wordt gestart met zeer lage dosis die progressief en zachtjes opgetitreerd worden. In de titratiefase is het aangeraden patiënten van dichtbij te volgen om tijdig decompensatie te herkennen. Overigens is ernstig hartfalen geen contra-indicatie voor het opstarten van één van de aanbevolen beta-blokkers. Dit werd duidelijk aangetoond in de COPERNICUS trial <sup>(14)</sup> waarin euvolemische patiënten, symptomatisch in rust of bij minimale inspanning én met een LVEF < 25% werden opgenomen.

## Spironolactone

Het gebruik van spironolactone in een dosis van 12,5-50mg is aanbevolen bij CHF-patiënten in NYHA-klasse III-IV, met een LVEF < 35%, een creatinine < 2,5mg% en een kaliumgehalte 5mEq/l. In de RALES trial (18) werd bij patiënten met dit profiel een significante relatieve risicoreductie bekomen in mortaliteit van 30%. De nevenwerkingen van spironolactone situeren zich voornamelijk op vlak van nierfunctie en hyperkaliëmie, uiteraard in combinatie met ACE-remmers of ARB's. Om diezelfde redenen wordt sterk afgeraden een triple therapie (ACE-remmer plus ARB plus spironolactone) gericht op onderbreken van de geactiveerde RAAS-pathway op te starten. Klassiek wordt spironolactone gestart in een dosis van 25mg per dag waarbij, afhankelijk van het kaliumgehalte en de nierfunctie, de dosis eventueel gehalveerd of verdubbeld wordt. Eén en vier weken na een dosisverhoging dienen de nierfunctie en de elektrolyten gecheckt te worden. Een andere klassieke nevenwerking van spironolactone is gynecomastie en mastodynie. Alhoewel eplerenone hier een valabel alternatief zou zijn, dient opgemerkt dat dit preparaat in België niet ter beschikking is. Overigens werd voor eplerenone in de EPHEBUS trial <sup>(19)</sup> een significante vermindering aangetoond van de mortaliteit (relatieve reductie van 15%) bij patiënten met een LVEF 40% die decompenserden of gekend zijn met diabetes in de vroege fase post-MI (binnen 3-14 dagen).

## Diuretica

Diuretica hebben enkel een plaats in de medicamenteuze behandeling van CHF bij patiënten die symptomen vertonen van vochtretentie/overvulling. Zij worden vaak als 'aanvalstherapie' gebruikt bij patiënten die zich voor het eerst presenteren met hartfalen. In dat stadium zijn ze in de meeste gevallen zeer effectief, en resulteren ze in snelle symptoomverlichting. Het dient echter benadrukt dat voor de tisduretica furosemide, bumetanide en torasemide geen voordeel op vlak van mortaliteit aangetoond is. Bovendien activeren diuretica het RAAS, hetgeen als een ongunstig effect kan bestempeld worden. Zij dienen dan ook steeds in combinatie met ACE-remmers of ARB's voorgeschreven te worden. Het is belangrijk bij patiënten zonder vochtretentie de dosis diuretica tot een minimum te beperken en zelfs te stoppen indien mogelijk. Te uitgesproken deshydratatie kan door hypotensie of deterioratie van de nierfunctie immers de verdere uptitratie van ACE-remmers en beta-blokkers belemmeren. Bovendien liggen diuretica vaak aan de basis van jicht bij CHF-patiënten en worden zij, vooral bij ouderen, als zeer hinderlijk ervaren. Bij patiënten in een gevorderd stadium van CHF treedt nogal eens resistentie op t.o.v. lisdiuretica. In dergelijke gevallen kan de dosis verhoogd worden, over twee tijdstippen per dag verdeeld worden, of eventueel een thiazide toegevoegd worden. Al deze maatregelen dienen onder strikte controle van de nierfunctie en het ionogram plaats te vinden. Tevens dient, via een grondige anamnese, de vocht- en zoutinname, alsmede het gebruik van interfererende medicatie geëvalueerd te worden.

NSAID's zijn frequente boosdoeners, worden vaak door patiënten niet specifiek vermeld en sommigen kunnen vrij (over the counter) zonder voorschrift bekomen worden.

## Digitalis

Digitalis is geen eerste keuze preparaat bij de behandeling van CHF. Enerzijds is het een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge en anderzijds werd van digitalis nooit een winst in mortaliteit aangetoond. Inderdaad, in de DIG trial (20) (patiënten met een LVEF < 45%, digitalis additief aan ACE-remmers en diuretica) werd enkel een significant voordeel gezien op vlak van hartfalen gerelateerde ziekenhuisopnames (relatieve reductie met 28%). Desalniettemin kan het opstarten overwogen worden bij patiënten die ondanks optimale therapie (ACE-remmer of ARB/beta-blokker en eventueel spironolactone) symptomatisch blijven. Een tweede categorie van patiënten zijn diegenen die in voorkamerfibrillatie zijn, met een ventriculair antwoord > 80/min in rust, ondanks betablokkade, of die geen beta-blokkers verdragen. Soms kan digitalis nuttig zijn bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een snel ventriculair antwoord, die omwille van actuele decompensatie nog niet met een beta-blokker behandeld worden. Digitalis kan pro-arrhythmogeen werken, vooral bij preëxisterende hypo-kaliëmie. Men dient zich ook te realiseren dat, om dit te voorkomen, het handhaven van lage spiegels (0,5-1,0ng/ml) nodig is. Het is belangrijk een dalspiegel te prikken (of minstens 8 uur na inname) en te controleren indien er verdenking is op achteruitgang van de nierfunctie, of het concomitant toedienen van interfererende medicatie (amiodarone bijvoorbeeld). De typische kenmerken van digitalistoxiciteit worden overigens wel eens miskend; nausea, braken, verwardheid, problemen met kleurensicht.

## Hydralazine en isosorbidedinitraat

Hydralazine werd recent van de markt gehaald. Toch blijft de combinatie van hydralazine/isosorbidedinitraat in een optimale dosis van 75mg/40mg driemaal daags, geïndiceerd bij patiënten die geen ACE-remmers of ARB's verdragen (bv. omwille van nierinsufficiëntie), of bij hen die symptomatisch blijven onder ACE-remmer en geen ARB of spironolactone tolereren. De voornaamste nevenwerkingen zijn hypotensie, hoofdpijn en arthralgieën en zeldzaam de ontwikkeling van een lupus-achtig syndroom. De sterkste bewijzen ten voordele van deze combinatie werden aangetroffen bij Afro-Amerikanen in de A-HeFT studie (relatieve mortaliteitsreductie van 43%) waarin patiënten in NYHA-klasse III-IV, onder optimale therapie werden onderzocht.

Beta-blokkers hadden een lange 'aanloop' nodig, alvorens grote gerandomiseerde studies het onomstotelijk gunstig effect in CHF bewezen.

## Baad het niet? Het zou wel kunnen schaden...

- ◆ Slechts in geval van therapieresistente angor of hypertensie kunnen de calcium-antagonisten amlodipine en felodipine overwogen worden. Deze indicaties zijn uitermate zeldzaam bij patiënten met CHF.
- ◆ Er zijn voorlopig geen duidelijke richtlijnen voorhanden voor de behandeling van anemie, die frequent gezien wordt bij patiënten met CHF. Gezien de recent gepubliceerde negatieve outcome trials in populaties met chronisch nierfalen<sup>(21, 22)</sup> is voorzichtigheid geboden en dienen de eerste grote gerandomiseerde studies in CHF afgewacht te worden.
- ◆ De indicaties voor het gebruik van anti-coagulantie zijn ook in CHF-patiënten beperkt tot voorkamerfibrillatie en intracavitaire thrombi of systemische embolen.
- ◆ Er zijn observationele studies gepubliceerd die suggereren dat aspirine (NSAID-effect) ongunstige effecten zou hebben bij CHF-patiënten.

- ◆ Rosuvastatine werd specifiek onderzocht in twee grootschalige studies (CORONA: ischemisch (23); GISSI-HF: ischemisch en idiopatisch <sup>(24)</sup>) bij patiënten met systolisch hartfalen. Er kon geen klinisch voordeel aangetoond worden. Er werd in de GISSI-HF (25) wel een beperkt voordeel aangetoond voor n-3 poly-onverzadigde vetzuren.

## Referenties

1. Dickstein K, Cohen-Solat A, Filinpatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
3. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
4. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
5. van Veldhuisen DJ, Cohen-Sotal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-8.
6. Hernandez AF, Hammilt BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:184-92.
7. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Ktinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of to sartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
8. Granger CE, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
9. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
10. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
11. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Sake B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-35.
12. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Goulder MA, Krum H, Willenheimer R. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBISIII Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:399-405.
13. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
14. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
15. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
17. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
19. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
20. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
21. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
22. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
23. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in other patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
24. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
25. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.