

Wat is nuttig, en wat is niet nuttig in de vasculaire geneeskunde?

Louis Lieverse, internist Maxima Medisch Centrum

Eveline Besselaar-Niemantsverdriet, internist Catharina Ziekenhuis

Bertine Eshuis, huisarts

Inhoud

- Inleiding
- Nieuwe inzichten op gebied van
 - Cholesterol verlaging
 - Bloeddruk regulatie
 - Glucose verlaging
- Samenwerking 1^e en 2^e lijn

Inleiding



Verwijdering van overtollig glucose via de nieren
De nieuwe route in de behandeling
van diabetes type 2

INNOVATION in cholesterol research

**EZETROL TOGETHER WITH A STATIN:
POWERFUL CHOLESTEROL REDUCTION
THROUGH DUAL INHIBITION**

A cartoon illustration of two rowers on a river. The rower in the foreground is wearing a white shirt with 'EZETROL' written on it. The rower behind him is wearing an orange shirt with 'STATIN' written on it. They are both rowing towards the right. The background shows a bright yellow sun and blue water.

...es of cholesterol!
...olesterol reduction

EZETROL
(ezetimibe)

**VICTOZA®
REDUCES RISK OF**

- ✓ HEART ATTACK
- ✓ STROKE
- ✓ DEATH

A woman in a blue jacket and dark pants stands next to a large screen displaying the Victoza advertisement. The screen shows the text 'VICTOZA® REDUCES RISK OF ✓ HEART ATTACK ✓ STROKE ✓ DEATH' and a small logo for 'novartis' at the bottom left.

Victoza® is a medicine for adults with type 2 diabetes that along with your current treatment for your cardiovascular (CV) disease, may reduce the risk of major CV events such as heart attack, stroke, or death.

VICTOZA®
liraglutide injection 12 mg/1.8 mg

Inleiding

- Vasculaire geneeskunde
- Nederlandse bevolking van 35 tot 70 jaar
 - Ongeveer 25% verhoogd cholesterol
 - Ongeveer 50% verhoogde bloeddruk
- 30% van de sterfte door hart en vaatziekte
- Prevalentie DM ongeveer 40 per 1000
- Secundaire preventie

Cholesterol verlaging

- Mevrouw vd T, 75 jaar
- VG: 2012 perifeer vaatlijden ww PTA en stent a. iliaca communis bdz
- Med: acetylsalicylzuur 80 mg, simvastatine 40 mg, barnidipine 10 mg, (pantoprazol, alendroninezuur, calcium/vit D)
- RR 138/80, roken+ (niet gemotiveerd om te stoppen)
BMI 19
- Lab: Chol tot 3,98; LDL 2,7; HDL 0,78; TG2,1; gluc 4,0
- → Beleid?

Mevrouw vd T

- Jaar later:
- Chol tot 3,81; LDL 2,4; HDL 0,82; TG1,8
- → en nu?

Hr Corver

65 jaar. Recent Myocardinfarct en heeft DM2
cholesterol is gedaald naar 4,4mmol/l HDL 1,2mmol/l TG
1,4 mmol/l (LDL is dus 2,4 mmol/l) mbv uiteindelijk
atorvastatine 80mg. Patient is therapietrouw.

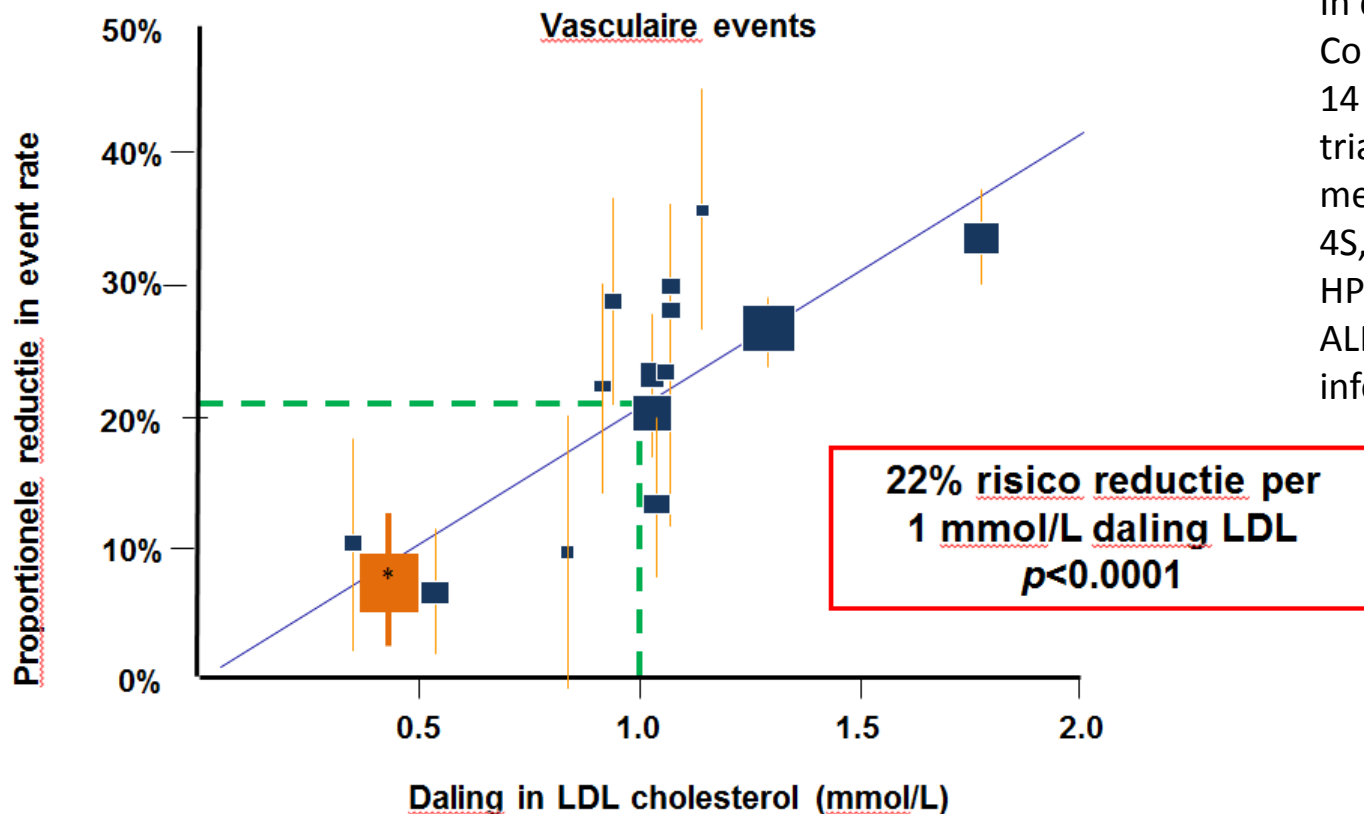
Als verdere medicatie gebruikt hij acetylsal 80 mg en
metoprolol 100 mg en lisinopril 10 mg metformine 2d
1000mg.

LO: P 60/ min Bloeddruk 138/82 verder gb

LAB: gluc 7,4 mmol/l HbA1c 58mmol/mol MDRD >60.

Heeft het zin om meer med voor lipiden te geven? Wat
schiet de pat ermee op?

Relatie tussen LDL-c daling én risico op cardiovasculaire events

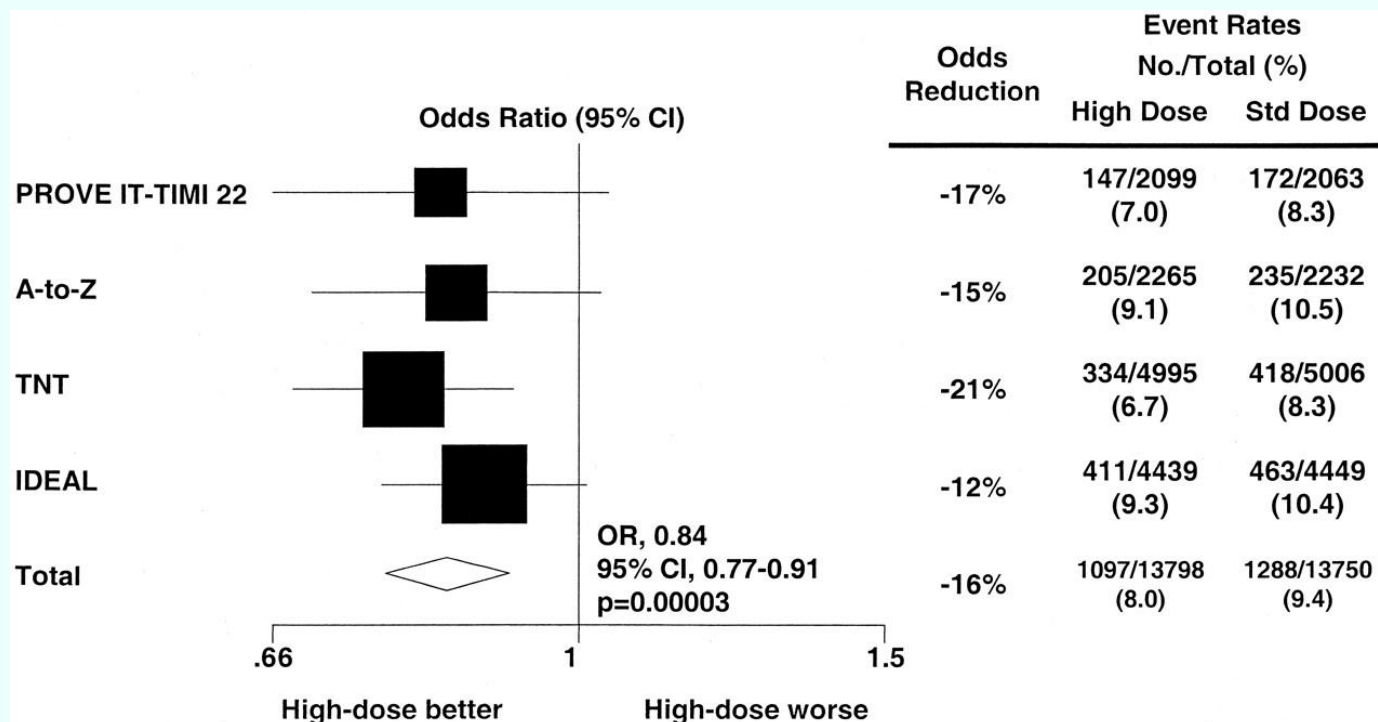


In de analyse van de CTT Collaborators zijn in totaal 14 grote gerandomiseerde trials met statines meegenomen, waaronder de 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, HPS, PROSPER, CARDS en de ALERT studie. Zie voor meer informatie de publicatie.

CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; (366):1267-78

*Cannon C. IMPROVE-IT Trial: A Comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. AHA Presentation in Chicago, IL, November 17, 2014. [http://www.ami.org/uploads/pdfs/IMPROVE%20IT%20-%20LBCT%20Final\(2\).pptx](http://www.ami.org/uploads/pdfs/IMPROVE%20IT%20-%20LBCT%20Final(2).pptx) (bezocht op: 21/01/2015)

Individual trials and pooled analysis showing a highly significant 16% reduction in the risk of coronary death or myocardial infarction

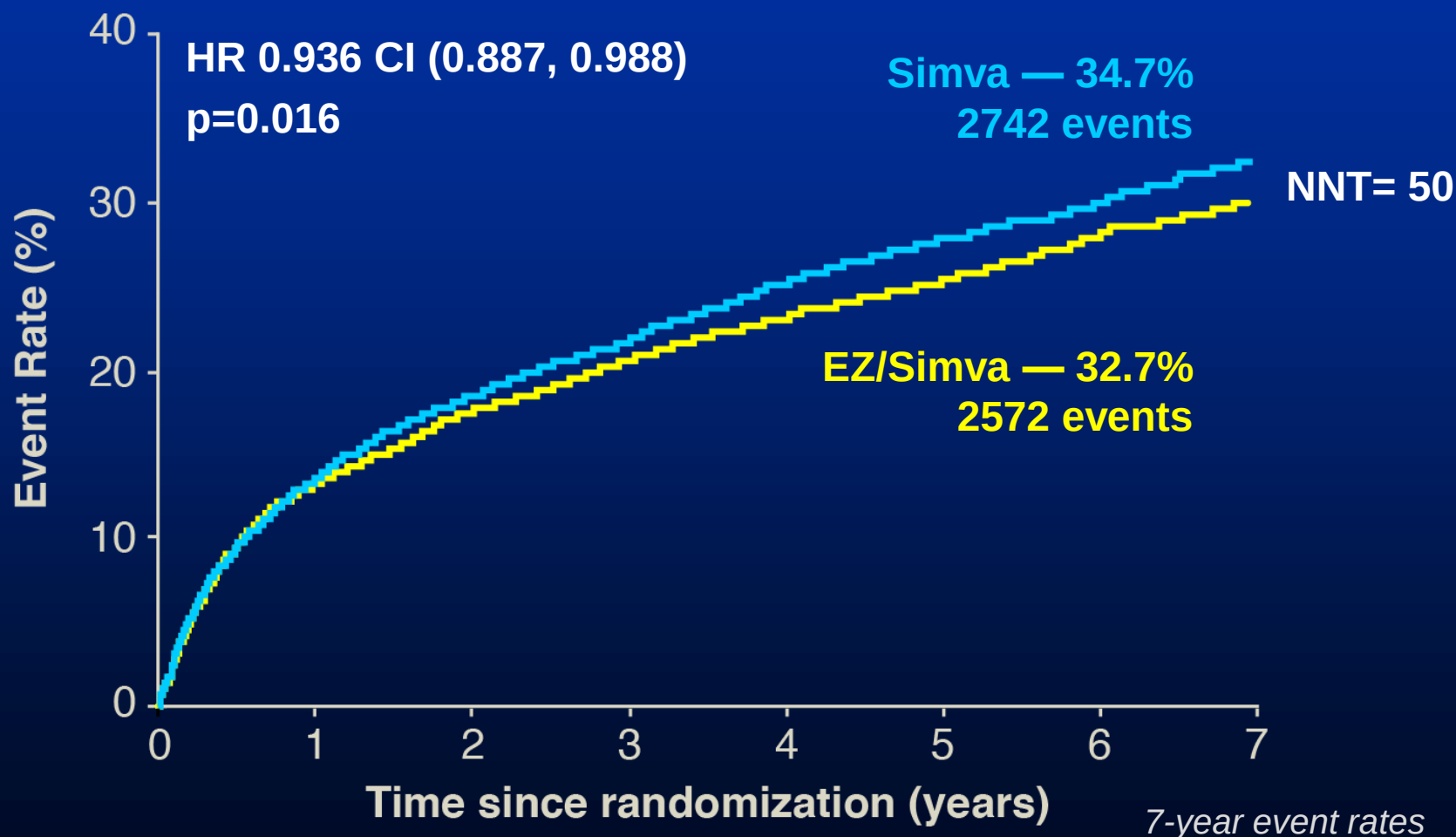


Cannon, C. P. et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-445

Primary Endpoint — ITT

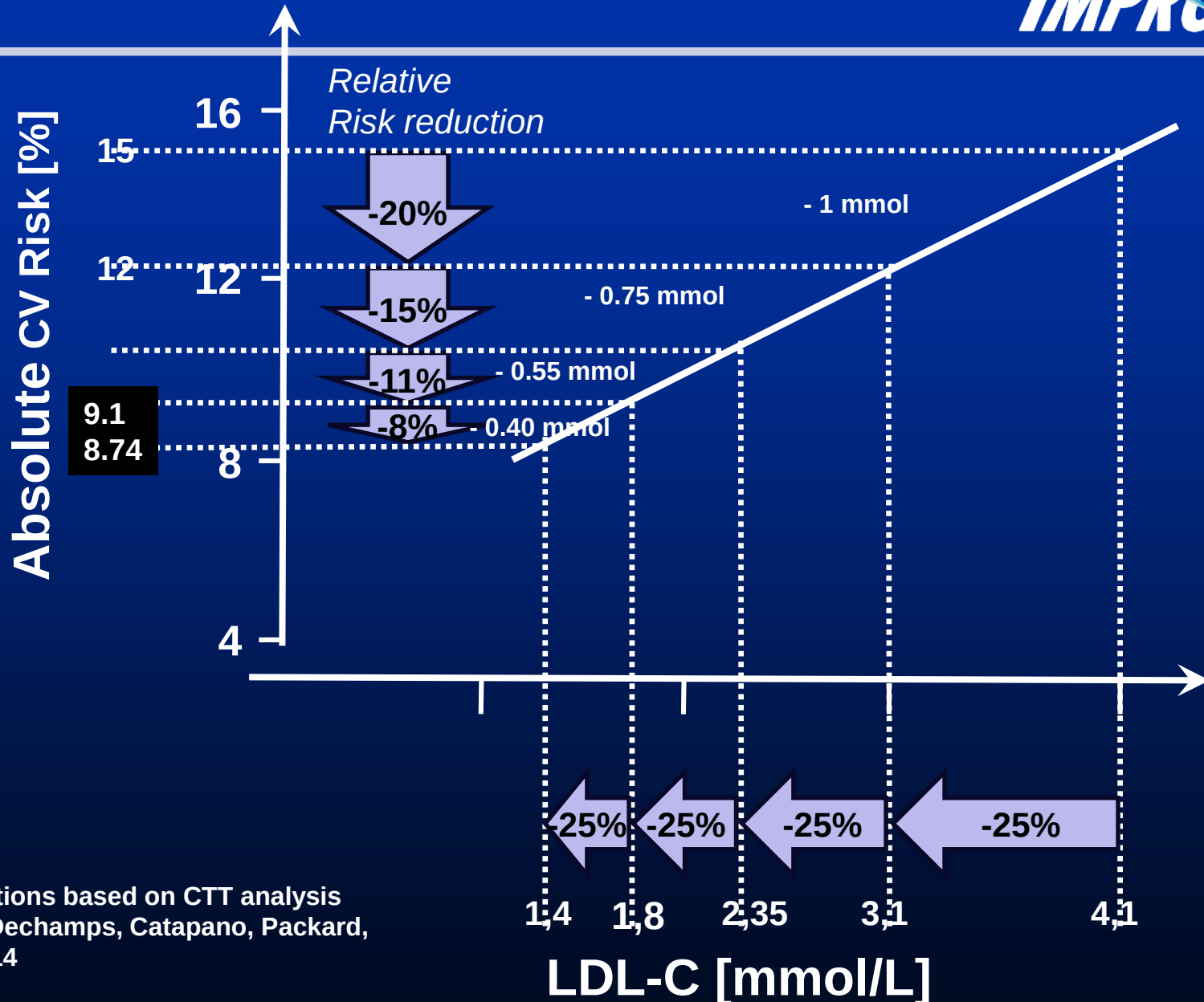


Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥ 30 days), or stroke



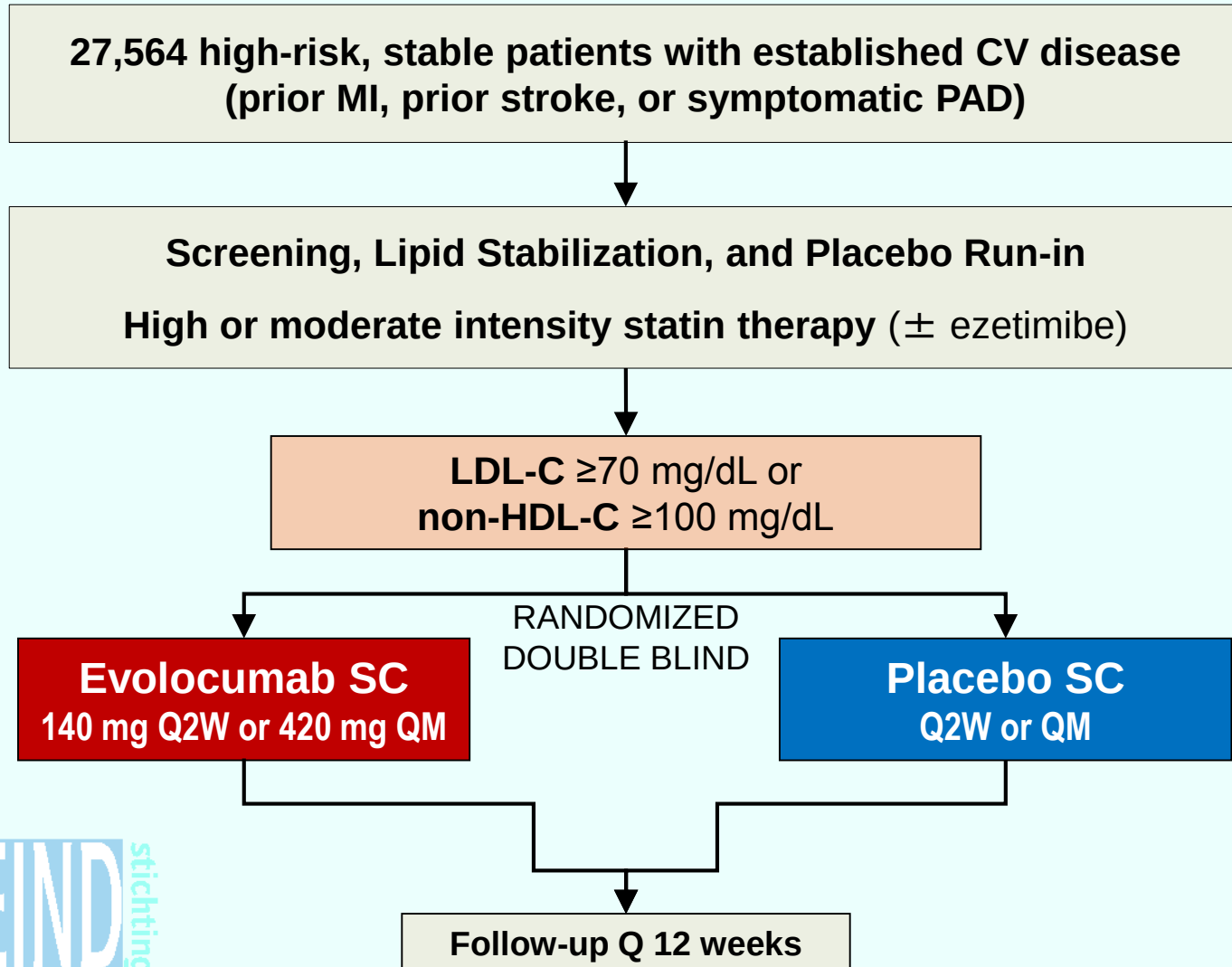
Effect op absolute en relatieve risico nemen af bij lagere baseline LDL-C door een lagere absolute LDL-c reductie

IMPROVE-IT



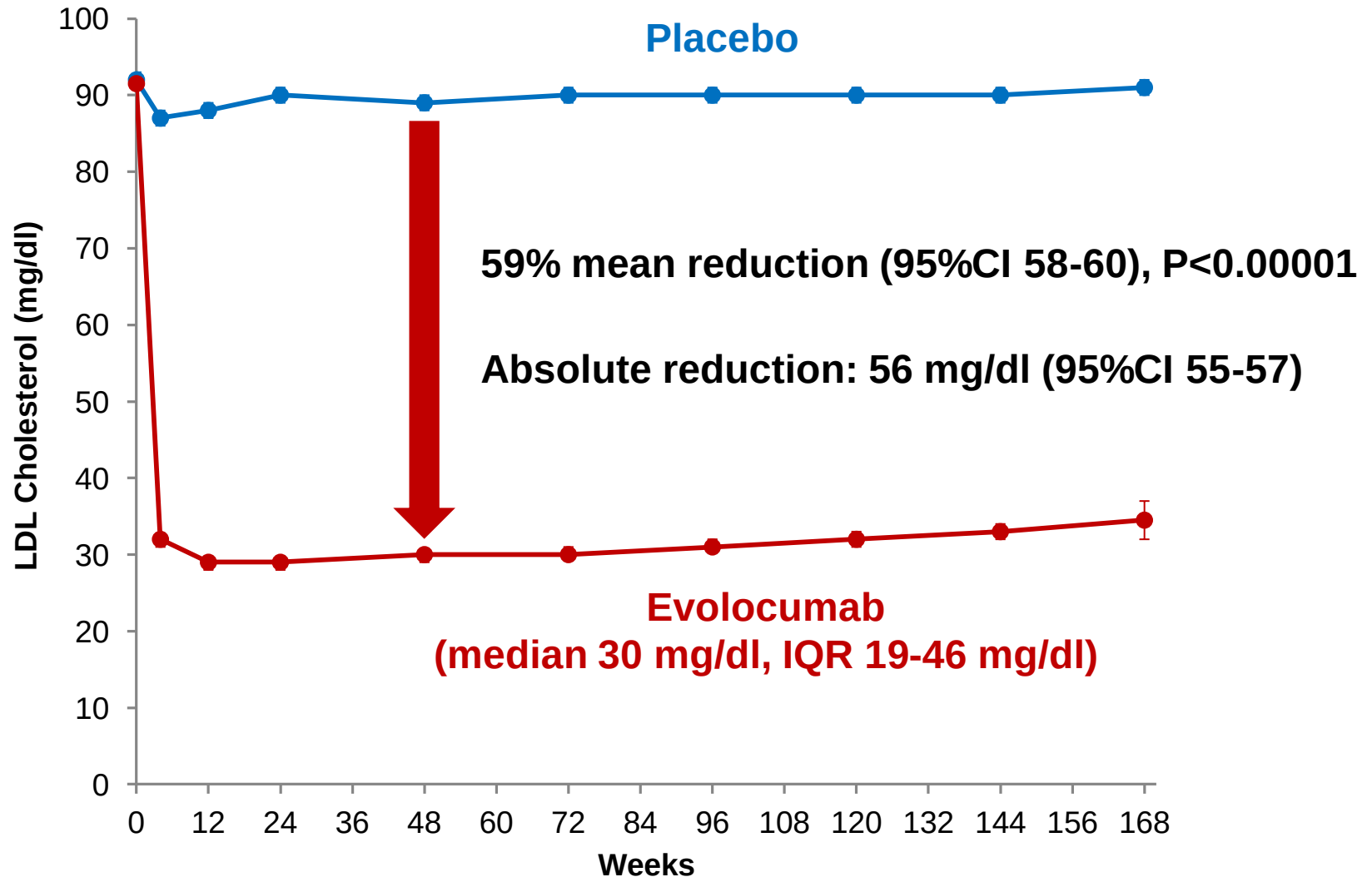
Calculations based on CTT analysis
Laufs, Dechamps, Catapano, Packard,
EHJ 2014

Trial Design



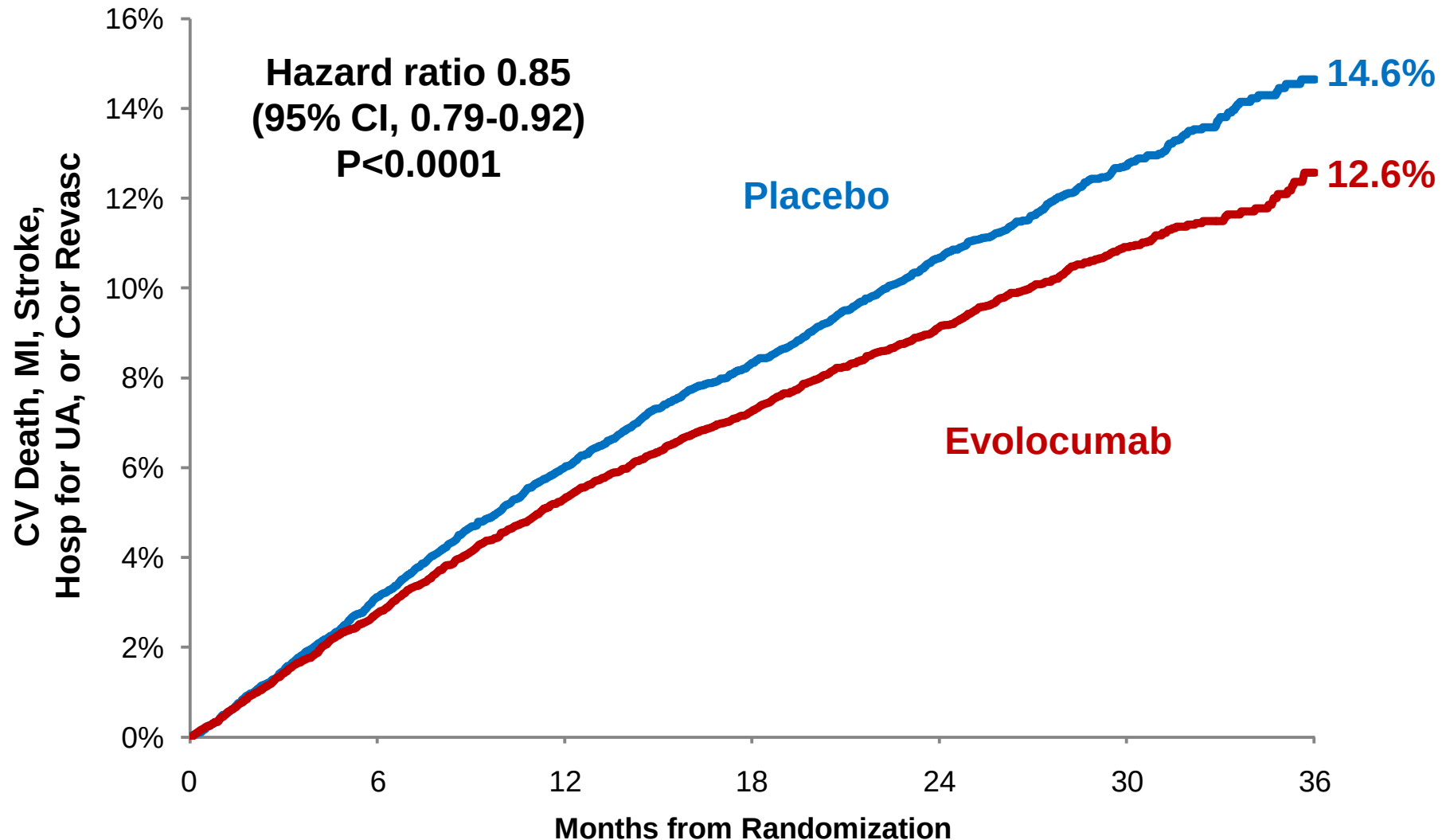


LDL Cholesterol



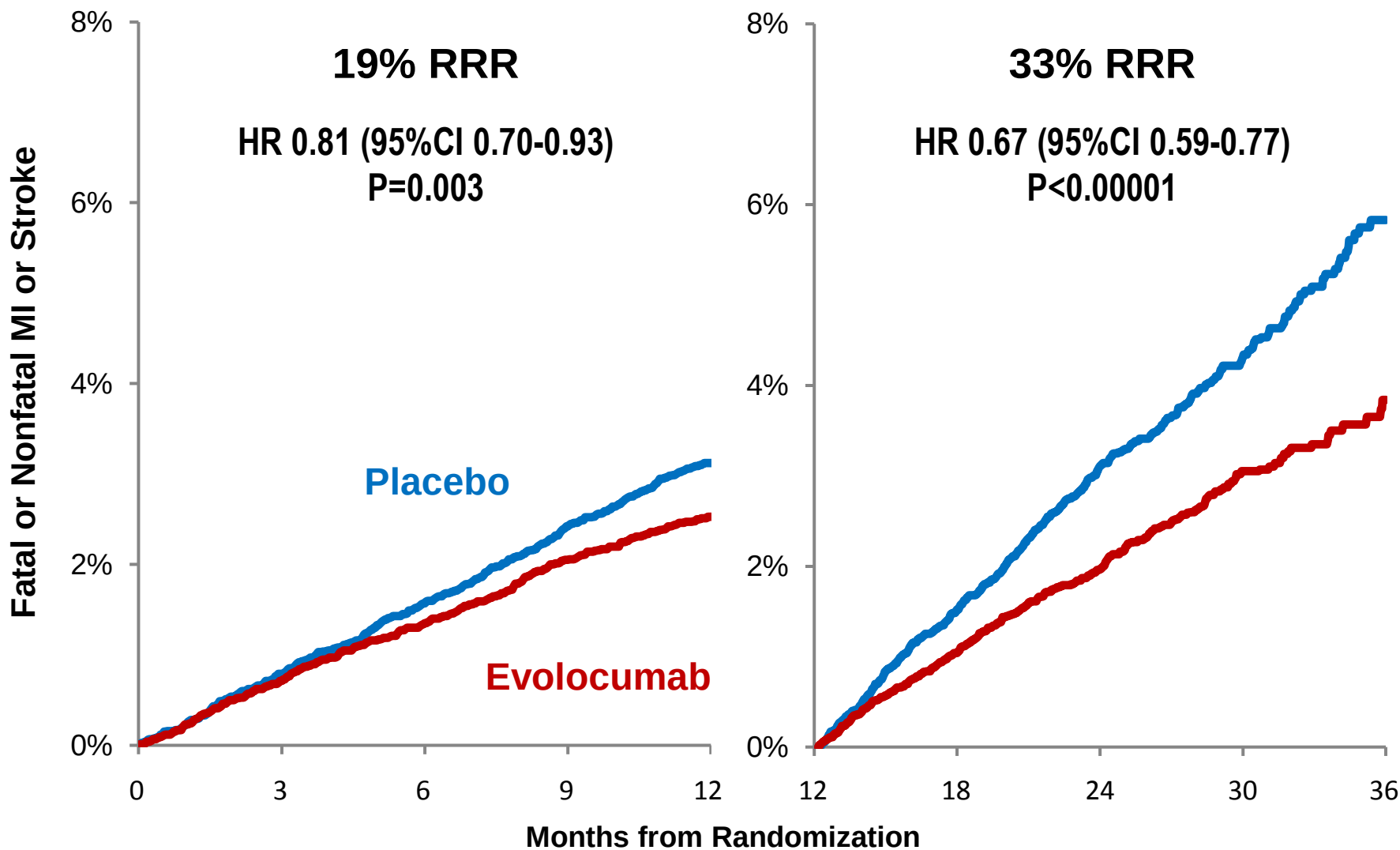


Primary Endpoint

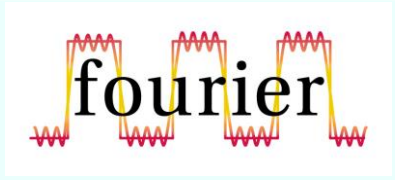




Fatal or Nonfatal MI or Stroke

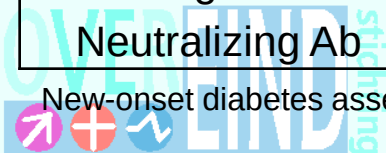


Safety



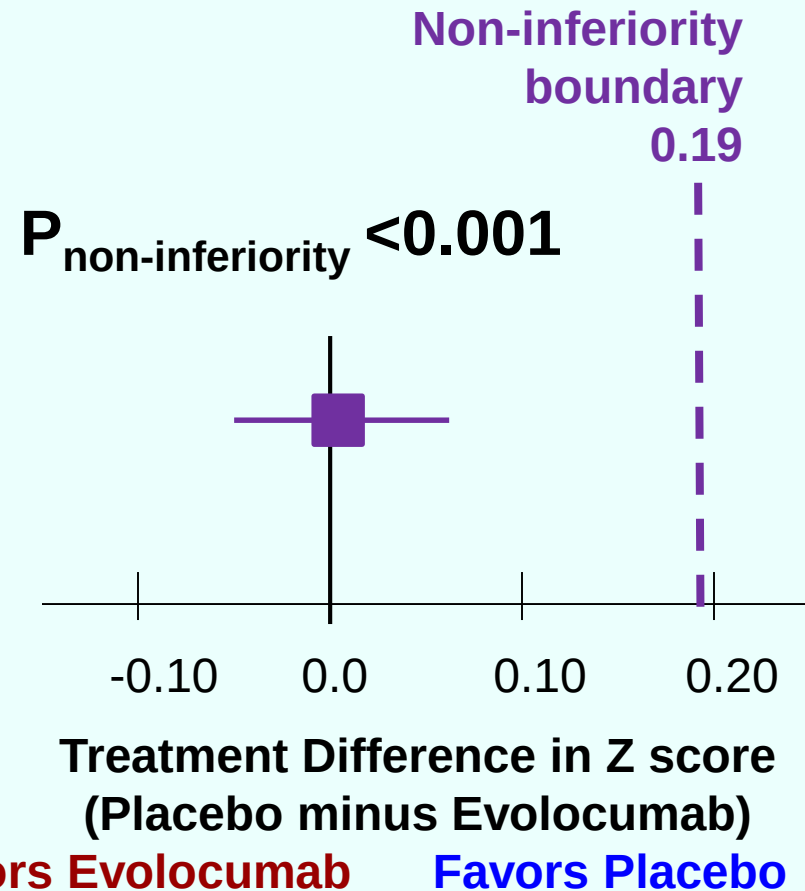
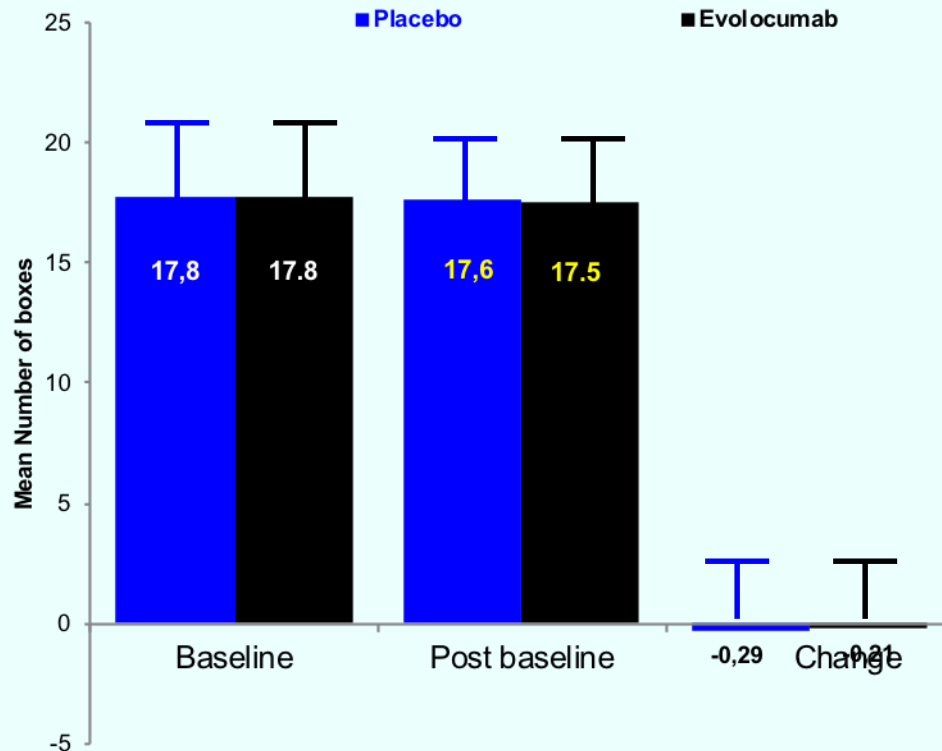
	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events (%)		
Any	77.4	77.4
Serious	24.8	24.7
Allergic reaction	3.1	2.9
Injection-site reaction	2.1	1.6
Treatment-related and led to d/c of study drug	1.6	1.5
Muscle-related	5.0	4.8
Cataract	1.7	1.8
Diabetes (new-onset)	8.1	7.7
Neurocognitive	1.6	1.5
Laboratory results (%)		
Binding Ab	0.3	n/a
Neutralizing Ab	none	n/a

New-onset diabetes assessed in patients without diabetes at baseline; adjudicated by CEC



Primary Endpoint

Spatial Working Memory Strategy Index



Raw Scores

LDL-hypothese

1. LDL-c-verlaging geeft een reductie van cardiovasculaire voorvallen.
 - Elke mmol daling zorgt voor 22% afname van het relatieve risico
2. Een ondergrens waarop dit voordeel ophoudt is (nog) niet bereikt.
 - Laatste ontwikkeling: PCSK9 remming heeft voordeel aangetoond
3. Het lijkt niet uit te maken HOE het LDL verlaagd wordt.



Sabatine et al, Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, N Engl J Med, This article was published on

March 15, 2015, at NEJM.org.

Hr Corver

65 jaar. Perifeer vaatlijden en heeft DM2. SIMMS2 cholesterol is gedaald naar 4,2mmol/l HDL 1,2mmol/l TG 1,4 mmol/l (LDL is dus 2,2 mmol/l) mbv uiteindelijk atorvastatine 80mg en ezetimibe. Patient is therapietrouw.

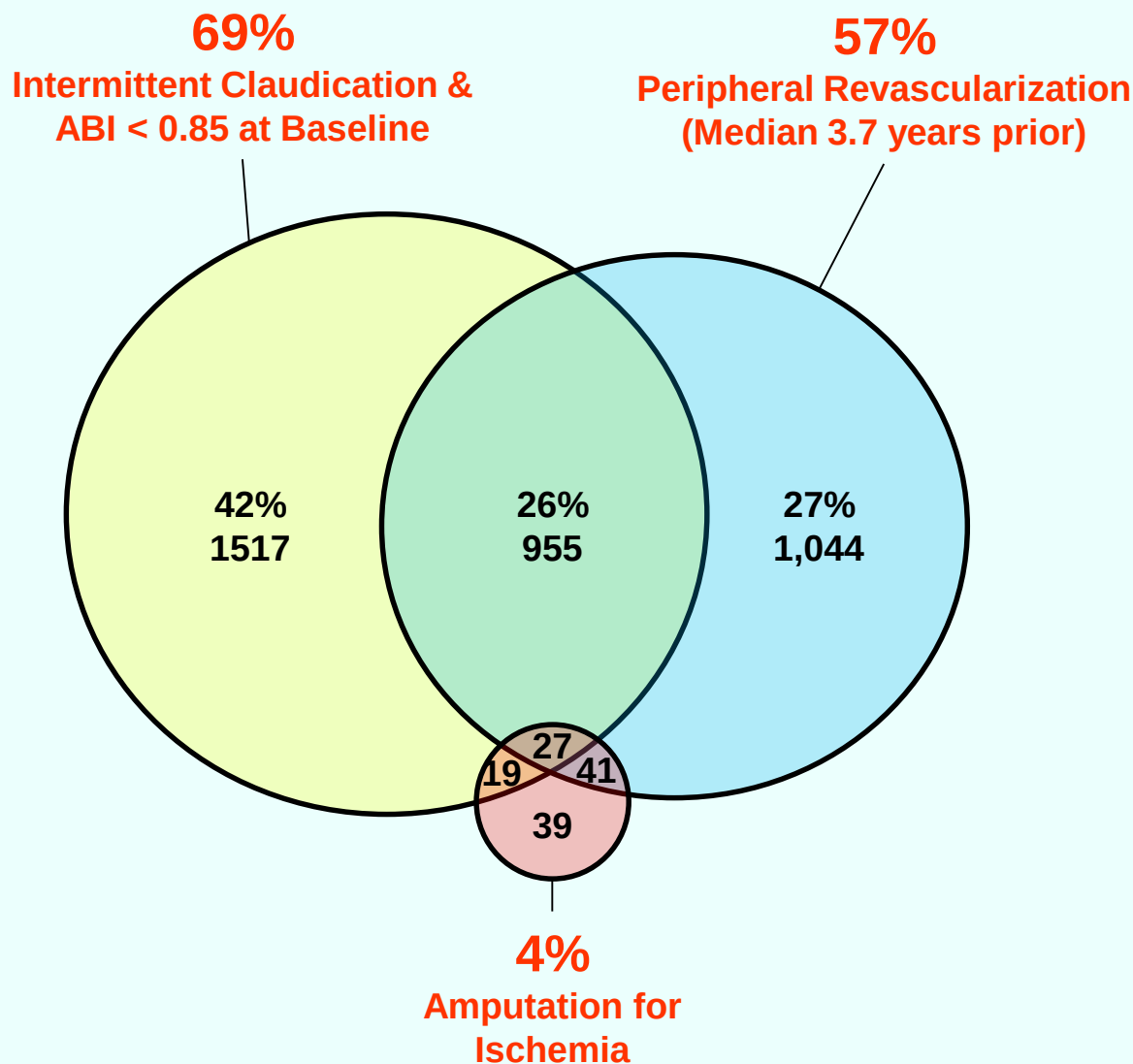
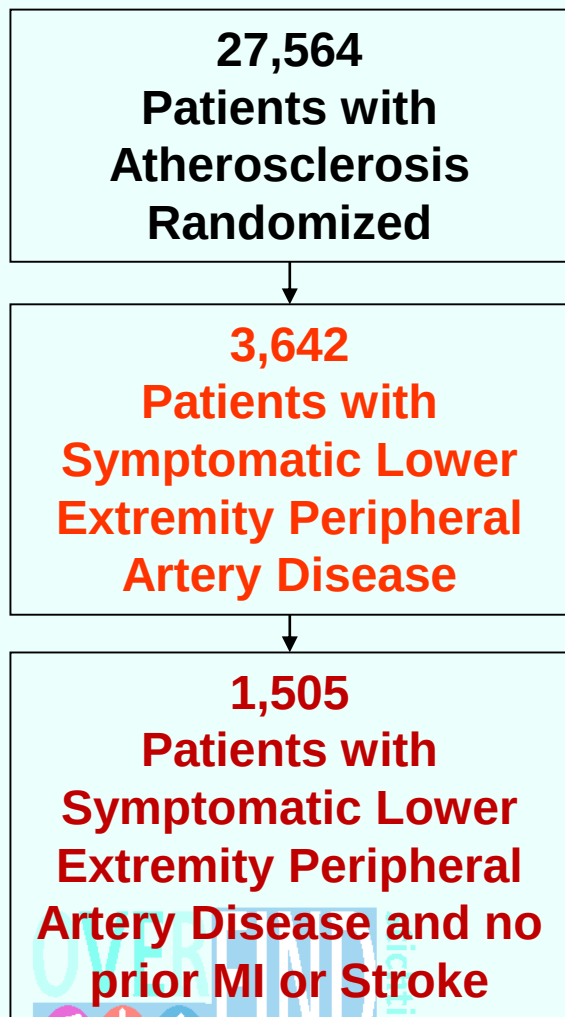
Als verdere medicatie gebruikt hij acetylsal 80 mg en metoprolol 100 mg en lisinopril 10 mg metformine 2d 1000mg.

LO: P 60/ min Bloeddruk 138/82 verder gb

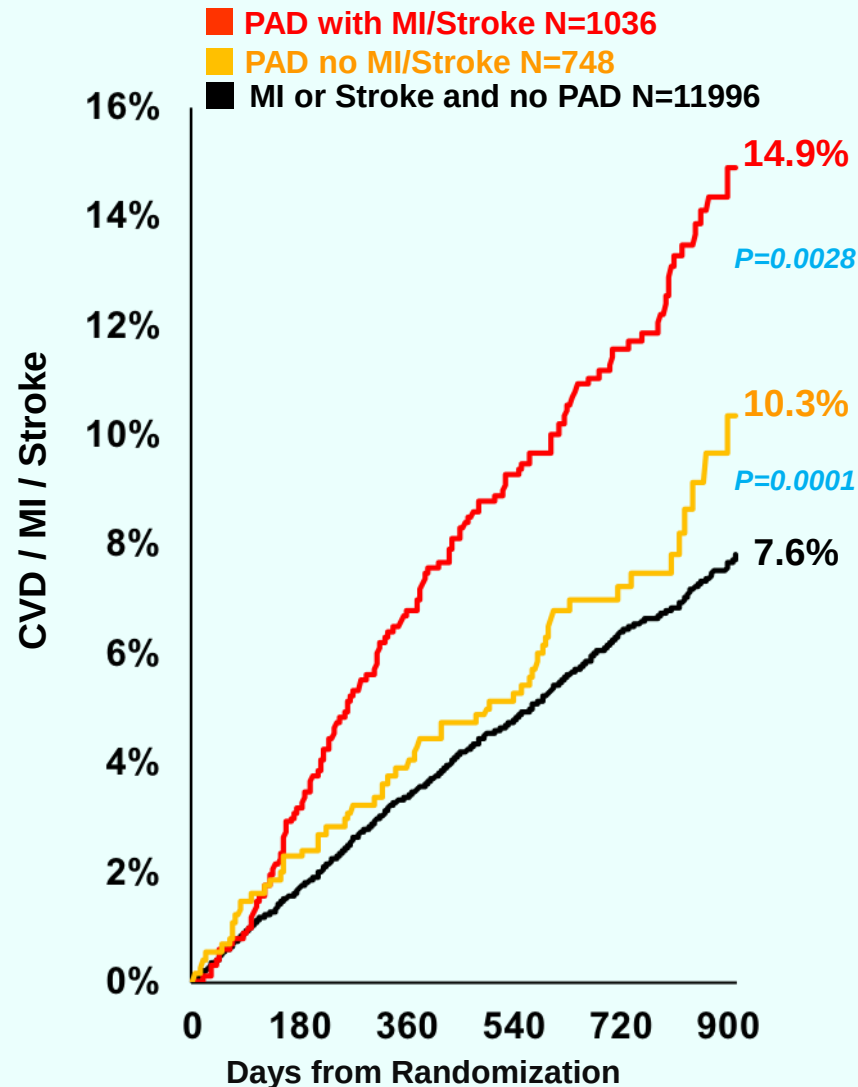
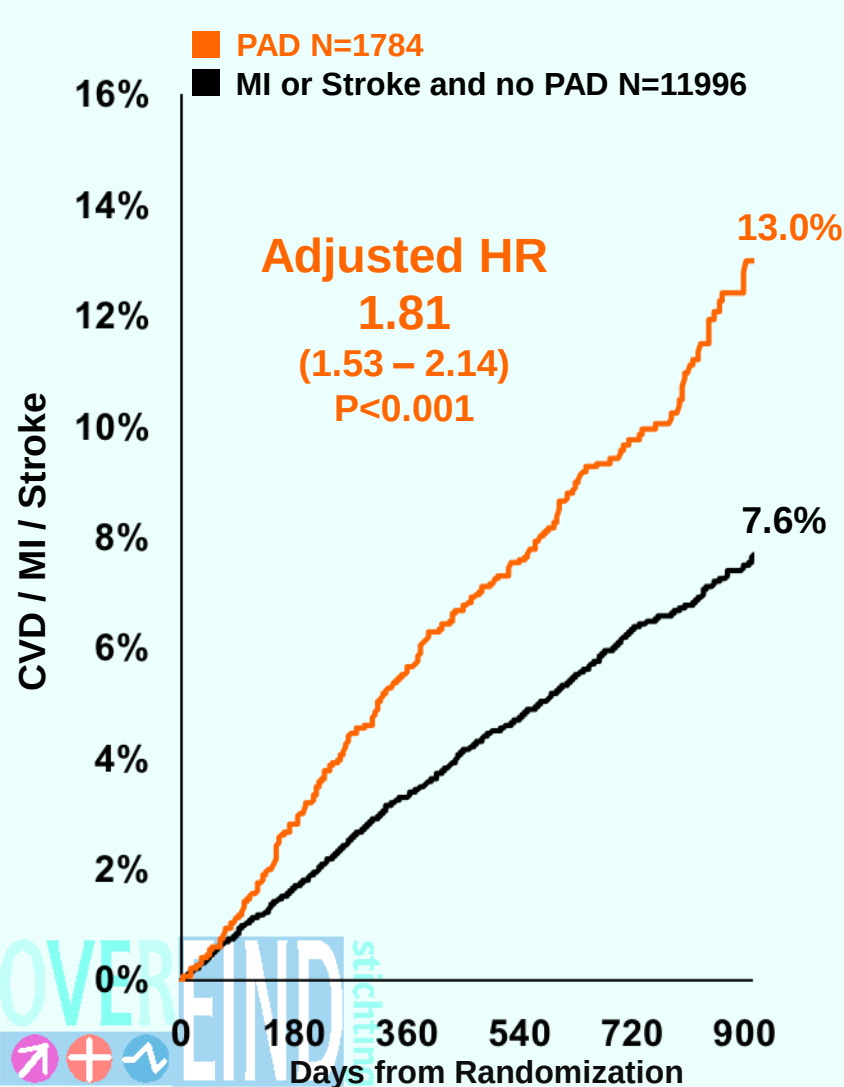
LAB: gluc 7,4 mmol/l HbA1c 58mmol/mol MDRD >60.

Heeft het zin om meer med voor lipiden te geven? Wat schiet de pat ermee op?

Patients with Peripheral Artery Disease

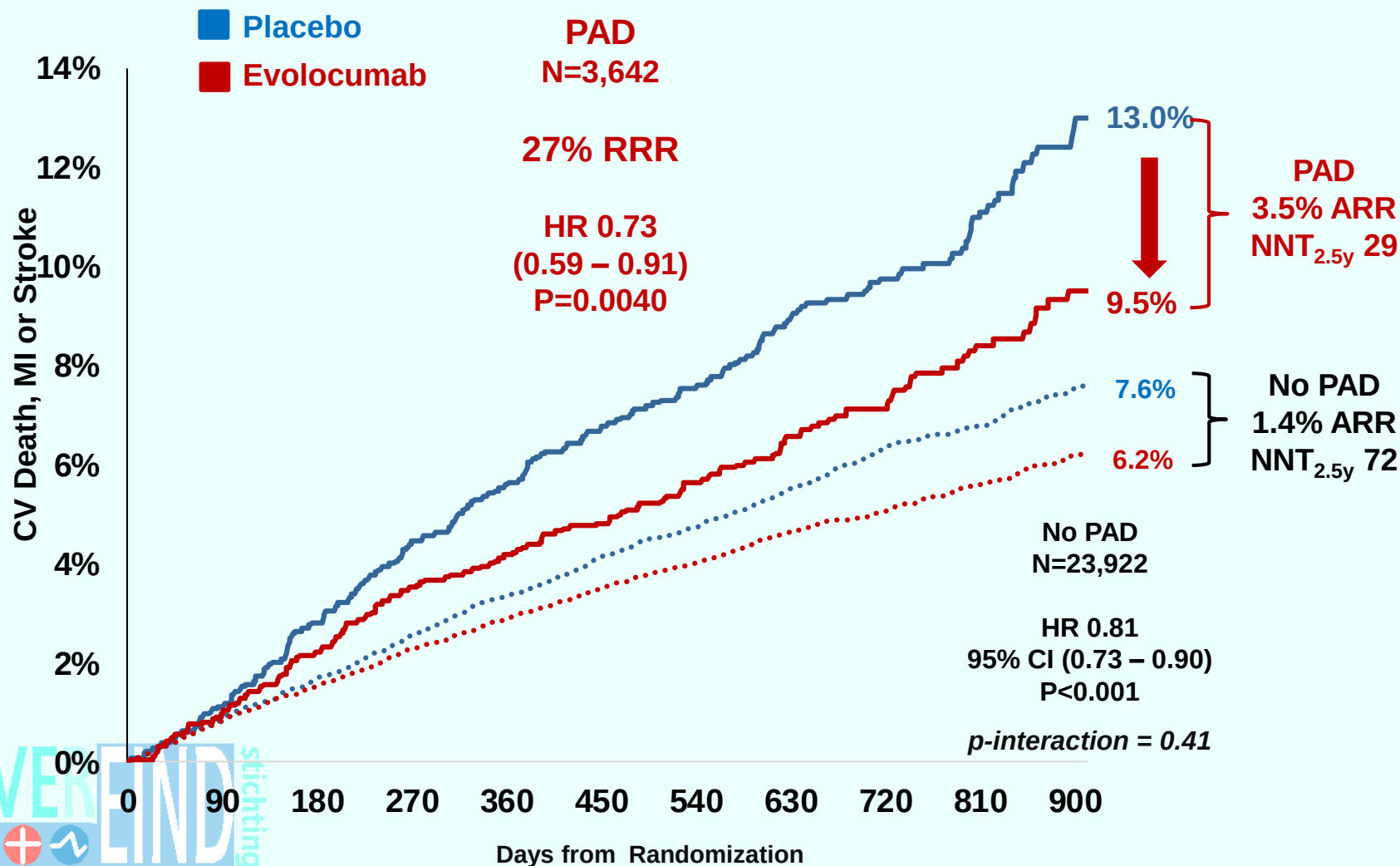


Peripheral Artery Disease and Risk in Placebo Patients

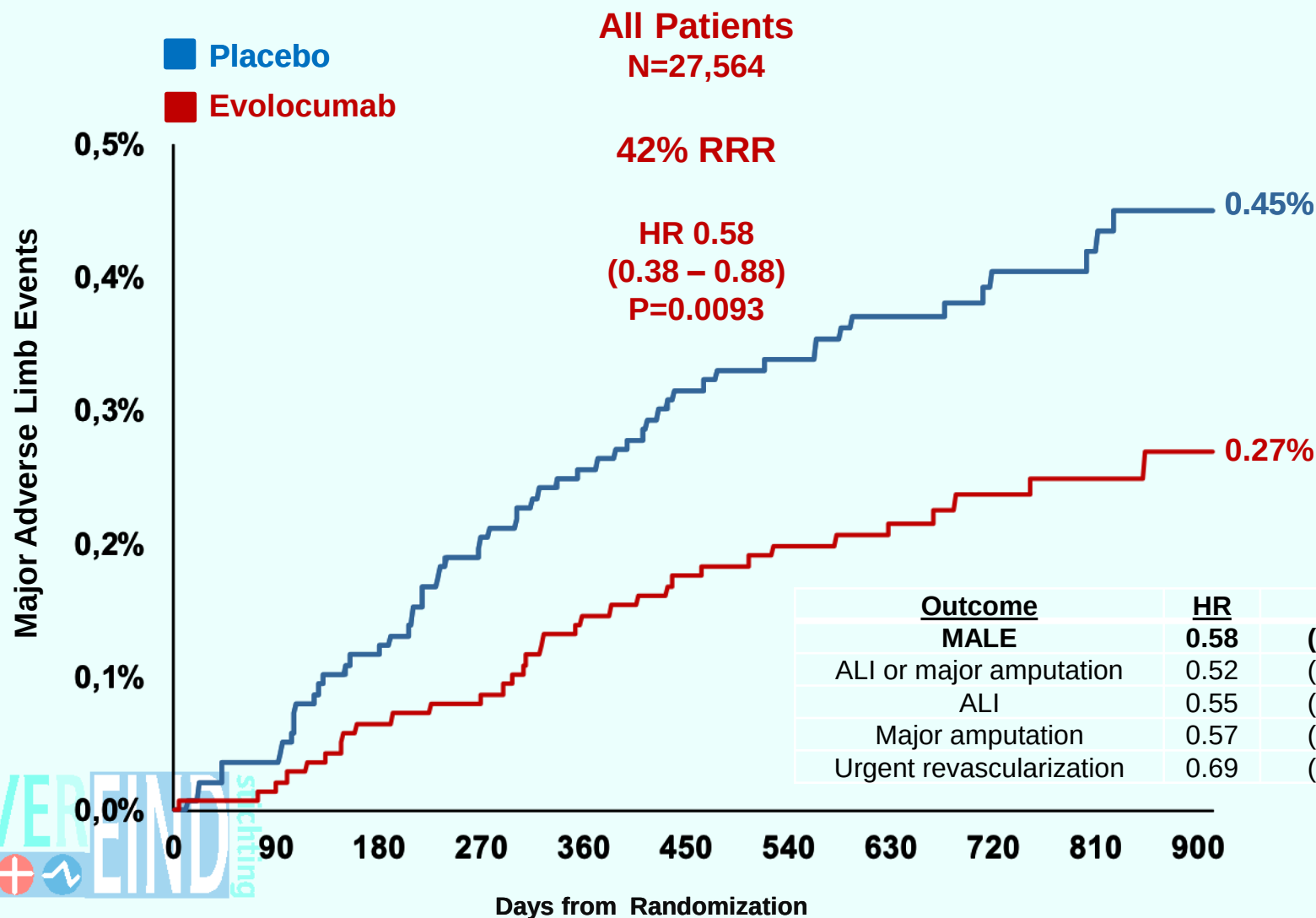


adjusted age, sex, race, BMI, diabetes, hypertension, smoking, eGFR, CHF, prior MI, CABG/PCI, and history of stroke or TIA.

CV Death, MI or Stroke in Patients with and without Peripheral Artery Disease



Major Adverse Limb Events



Hr Corver

65 jaar. Perifeer vaatlijden, klein myocardinfarct en heeft DM2. SIMMS2

LDL cholesterol is gedaald naar 1,9 mmol/l mbv uiteindelijk atorvastatine 80mg en ezetimibe. Patient is therapietrouw.

Als verdere medicatie gebruikt hij acetylsal 80 mg en metoprolol 100 mg en lisinopril 10 mg metformine 2d 1000mg.

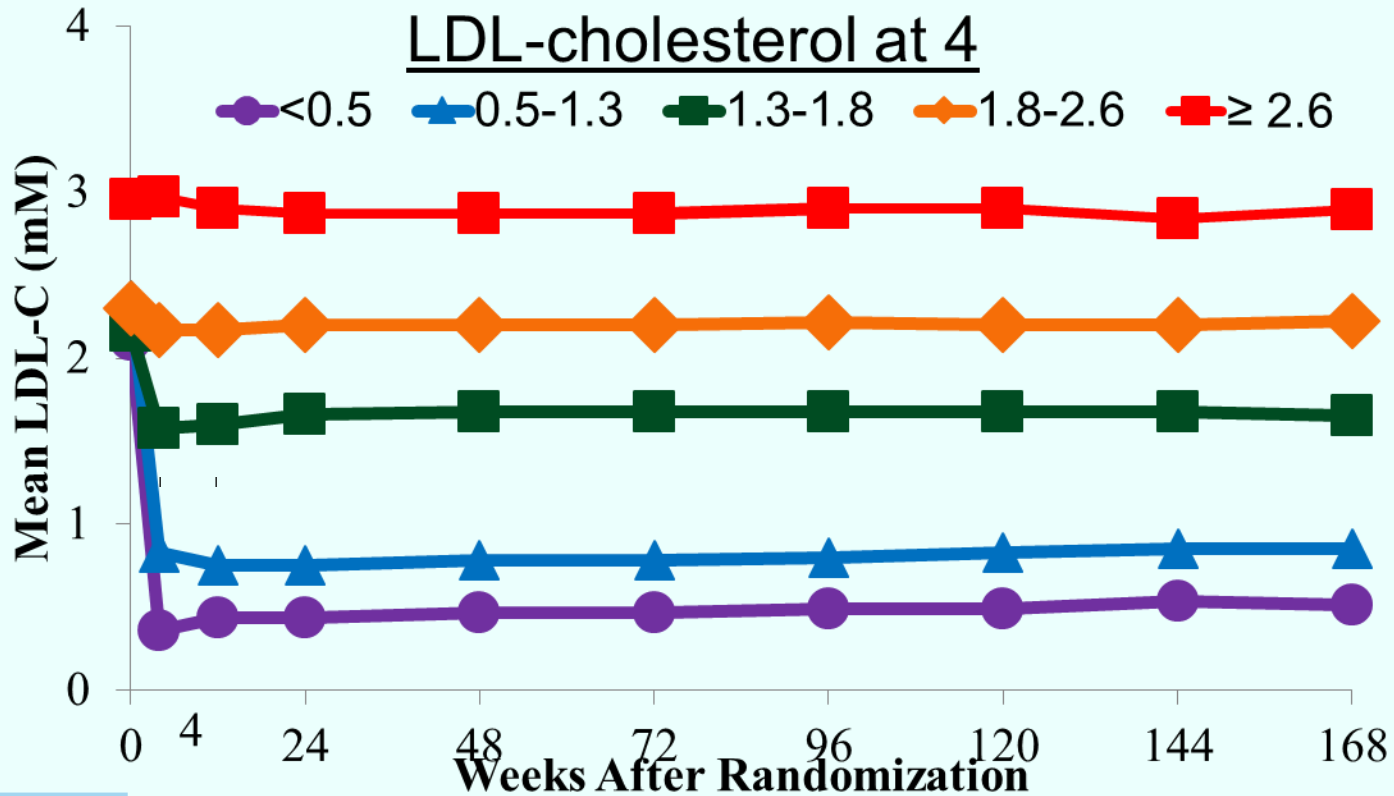
LO: P 60/ min Bloeddruk 138/82 verder gb

LAB: gluc 7,4 mmol/l HbA1c 58mmol/mol MDRD >60.

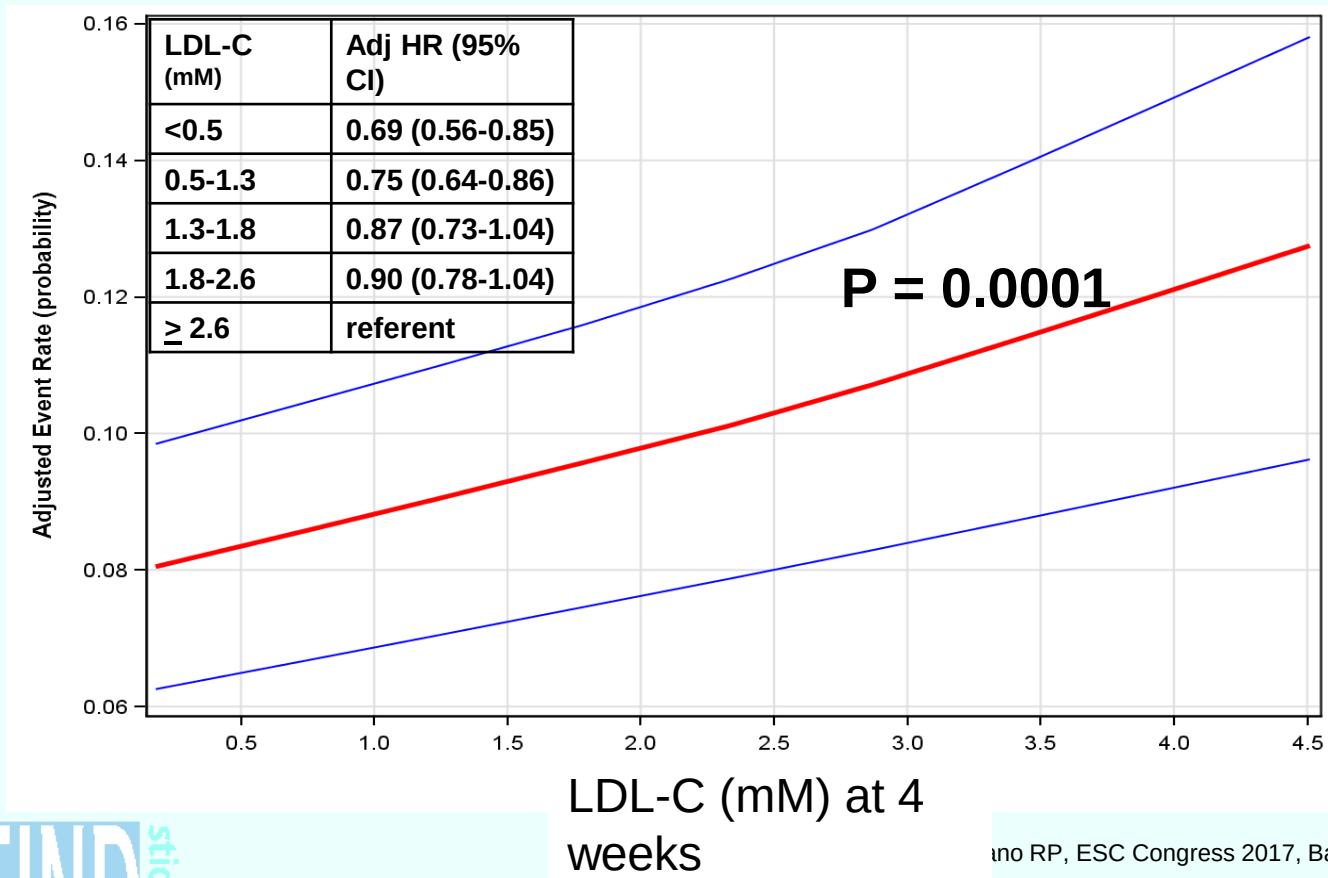


Heeft het zin om meer med voor lipiden te geven? Wat schiet de pat ermee op?

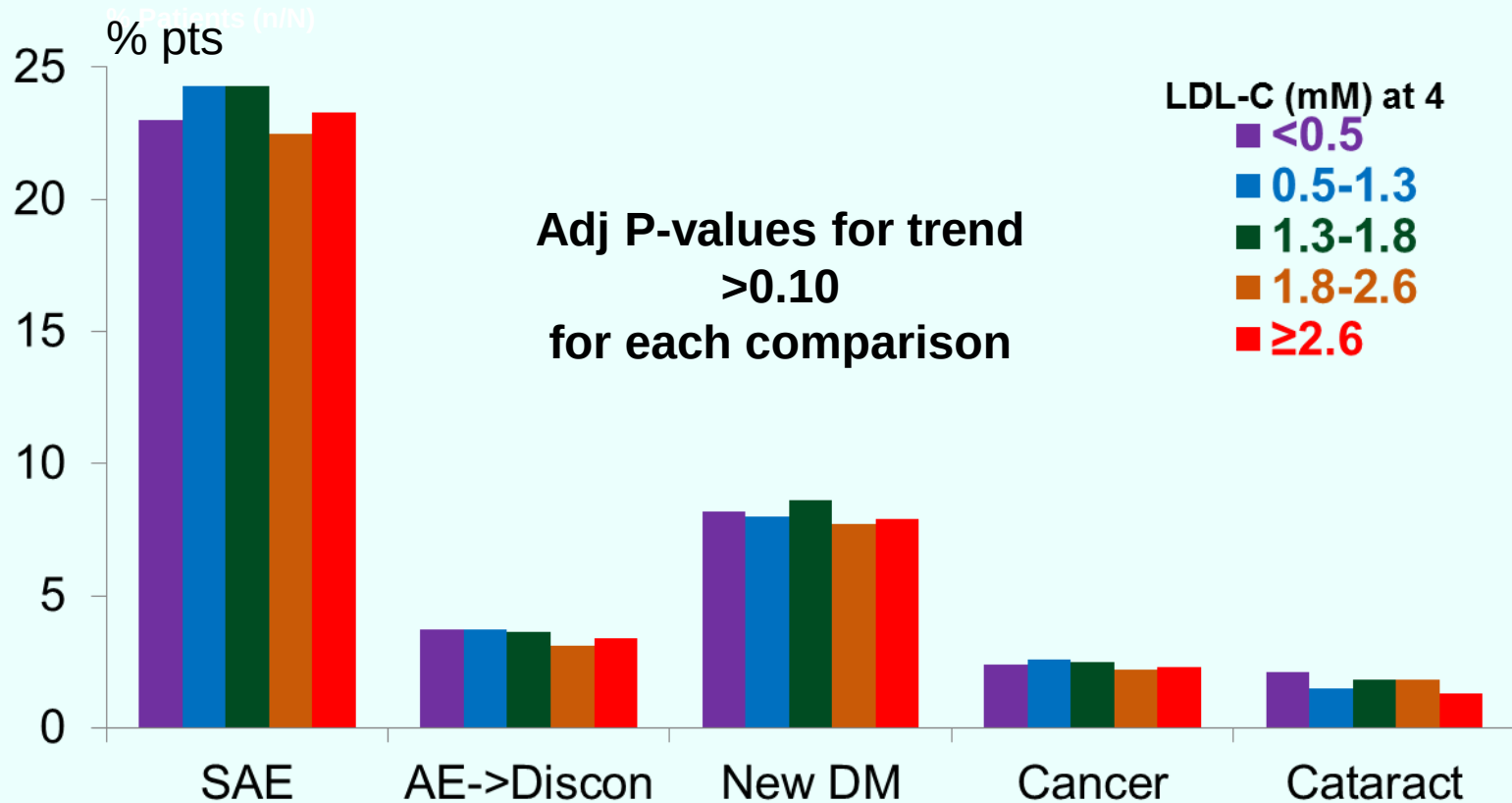
LDL-C Over Time



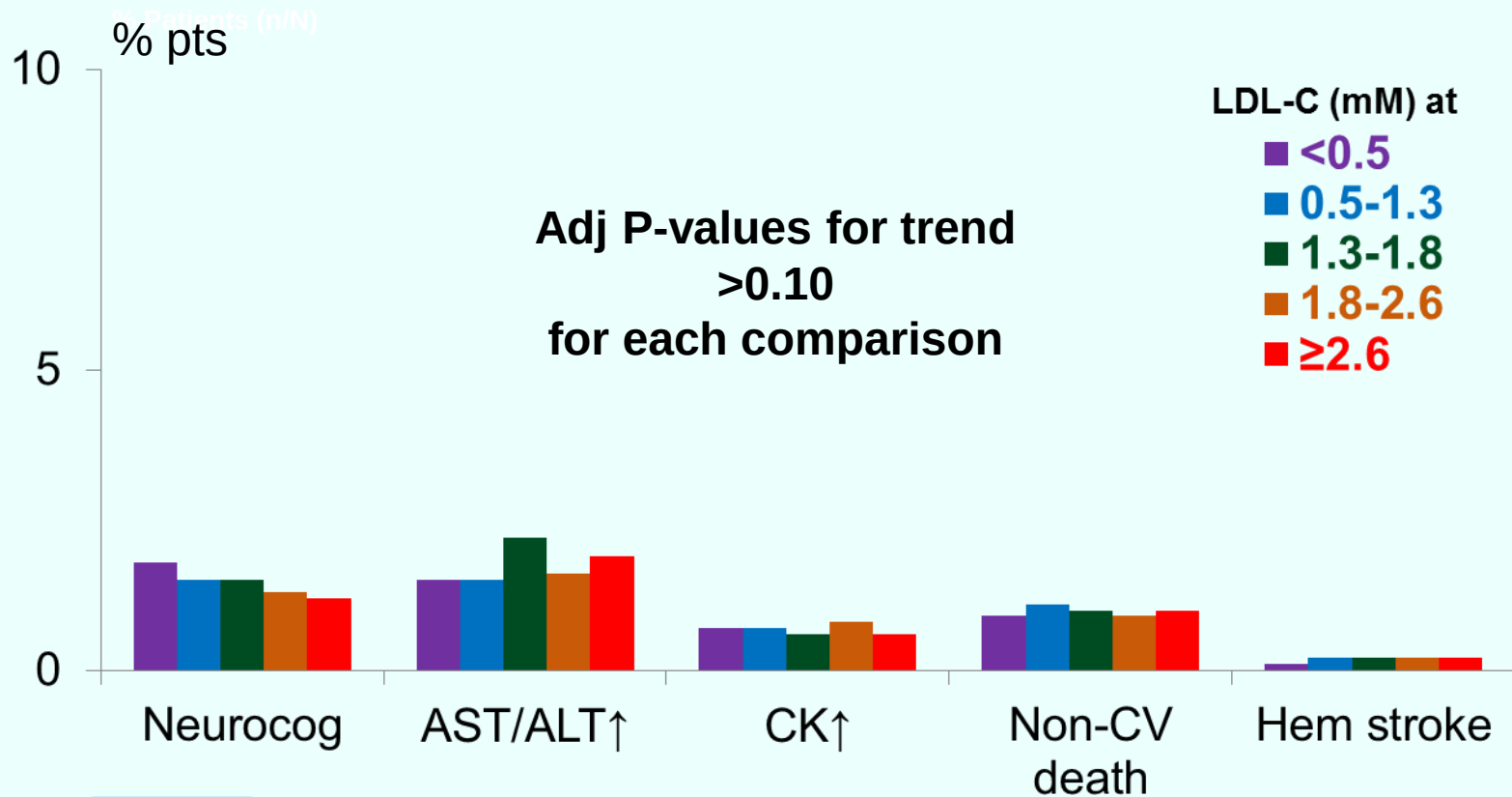
CV Death, MI, or Stroke



Safety Events - 1



Safety Events - 2



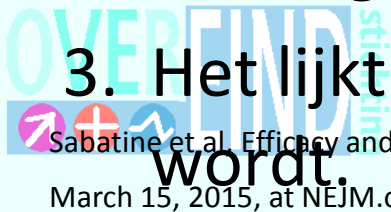
Conclusions

- LDL-C can now be reduced to unprecedented low levels with statin + PCSK9i ($\ll 1$ mM)
- A strong progressive relationship of achieved LDL-C and CV events seen, down to LDL <0.26 mM (<10 mg/dL)
- No excess in safety events with very low achieved LDL-C <0.5 mM (<20 mg/dL) at 2.2 years

These data suggest that we should target considerably lower LDL-C than is currently recommended for our patients with atherosclerotic CV disease

LDL-hypothese

1. LDL-c-verlaging geeft een reductie van cardiovasculaire voorvallen.
 - Elke mmol daling zorgt voor 22% afname van het relatieve risico
2. Een ondergrens waarop dit voordeel ophoudt is (nog) niet bereikt.
 - Laatste ontwikkeling: PCSK9 Evolocumab (Fourier) en alirocumab (Odyssey) heeft voordeel aangetoond tot LDL <1 mmol/l (0,5?)
3. Het lijkt niet uit te maken HOE het LDL verlaagd wordt.



Spagaat eerste-tweede lijn

- CVRM richtlijn anders dan ESC richtlijn
- Nieuwe studies!!
- Hoe moet dat transmuraal??

Vervolg mevrouw vd T

- Diagnose endometrium carcinoom
- Operatie en afgezien van adjuvante chemo
- Hoe lang doorgaan met statine?

Dhr G, 65 jaar

- VG 2007 Angina pectoris wv PCI-stent
- Med: atorvastatine 20 mg, acetylsalicylzuur 80 mg, lisinopril 20 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg, metoprolol 50mg, (omeprazol, symbicort, mometason)
- Roken+, RR 130/70, BMI 27
- 2016 chol 4,74; HDL 1,5; LDL 2,35; chol/HDL 3,2; TG 1,5; gluc 4,6
- 2017 chol 5,64; HDL 1,85; LDL 2,7; chol/HDL 3,0; TG 1,3; gluc 4,9
- → Beleid?

Vervolg Dhr G

- Rugklachten gaan beter, meer bewogen
- Chol 5,13, LDL 2,4
- En nu?

Bloeddruk regulatie

- Dhr vd T, 64 jaar
- VG perifeer vaatlijden 2004 div bypass benen, 2013 aneurysma arcus aorta operatie, reumatoïde artritis
- Roken gestopt
- Med metoprolol/hydrochloorthiazide 100/12,5 mg, acetylsalicylzuur 80 mg, simvastatine 40 mg (calcium/vit D, sulfasalazine, omeprazol)
- RR 150/70
- Lab GFR 48, urine gb, gluc 6,0, chol 4,36, HDL 0,94, TG 3,0; chol/HDL 4,6; LDL 2,3

• ➔ beleid?



Hoe meet je de RR

- Door HA?
- Door assistent?
- Door POH?
- Ambulante RR meting?
 - 24 uur?
 - 30 min?
- Wie heeft de beschikking over ambulante RR meting in de praktijk?

Vervolg Dhr vd T

- → half uur RR: aansluit 137/68, daarna alles rond 120/80.
- → en nu?

Vervold Dhr T

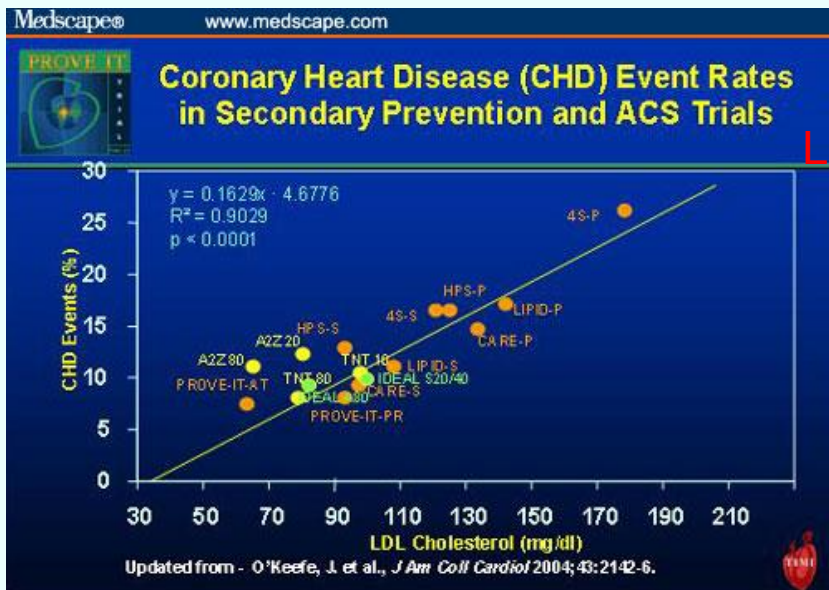
- 10 jaar later: 74 jaar
- 30 min RR meting 148/70
- → Beleid?

NEJM 2015

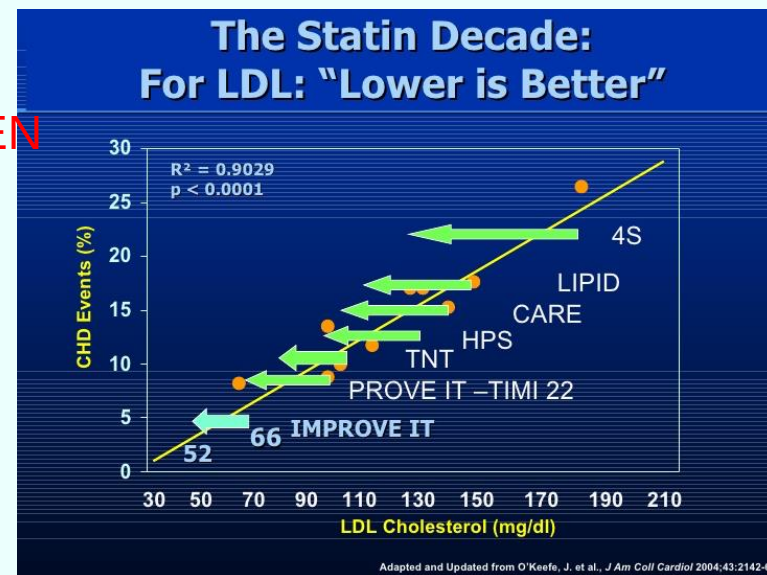
- SPRINT showed that among adults with hypertension but without diabetes, lowering systolic blood pressure to a target goal of **less than 120 mm Hg, as compared with the standard goal of less than 140 mm Hg**, resulted in significantly lower rates of fatal and nonfatal cardiovascular events and death from any cause.

DE take home/work message:





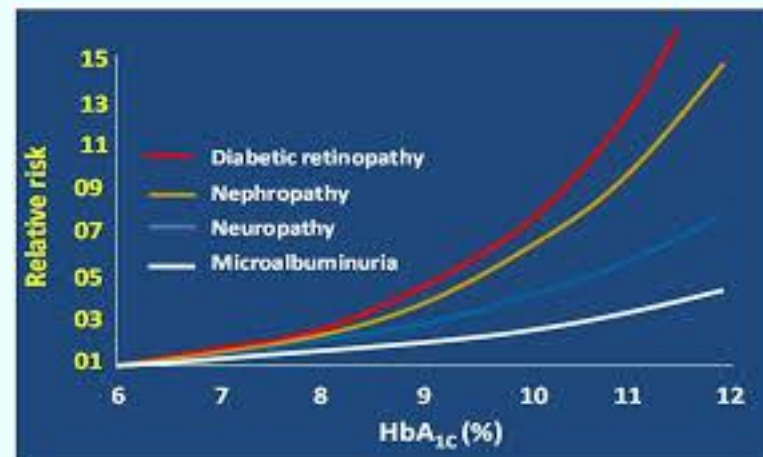
LIPIDEN



Combination Therapy Hypertension

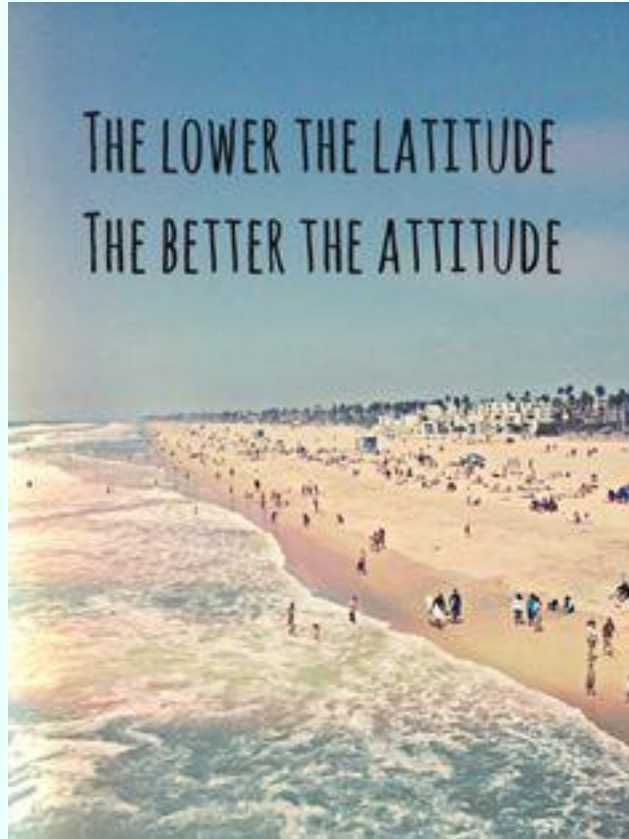
The More, The Lower, The Better

OVEREIND stichting RR



HbA1C

THE LOWER THE LATITUDE
THE BETTER THE ATTITUDE



SPRINT

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants.*

Characteristic	Intensive Treatment (N = 4678)	Standard Treatment (N = 4683)
Criterion for increased cardiovascular risk — no. (%)†		
Age ≥75 yr	1317 (28.2)	1319 (28.2)
Chronic kidney disease‡	1330 (28.4)	1316 (28.1)
Cardiovascular disease	940 (20.1)	937 (20.0)
Clinical	779 (16.7)	783 (16.7)
Subclinical	247 (5.3)	246 (5.3)
Framingham 10-yr cardiovascular disease risk score ≥15%	3556 (76.0)	3547 (75.7)
Female sex — no. (%)	1684 (36.0)	1648 (35.2)
Age — yr		
Overall	67.9±9.4	67.9±9.5
Among those ≥75 yr of age	79.8±3.9	79.9±4.1
Race or ethnic group — no. (%)§		
Non-Hispanic black	1379 (29.5)	1423 (30.4)
Hispanic	503 (10.8)	481 (10.3)
Non-Hispanic white	2698 (57.7)	2701 (57.7)
Other	98 (2.1)	78 (1.7)
Black race¶	1454 (31.1)	1493 (31.9)
Baseline blood pressure — mm Hg		
Systolic	139.7±15.8	139.7±15.4
Diastolic	78.2±11.9	78.0±12.0
Distribution of systolic blood pressure — no. (%)		
≤132 mm Hg	1583 (33.8)	1553 (33.2)
>132 mm Hg to <145 mm Hg	1489 (31.8)	1549 (33.1)
≥145 mm Hg	1606 (34.3)	1581 (33.8)
Serum creatinine — mg/dl	1.07±0.34	1.08±0.34
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²		
Among all participants	71.8±20.7	71.7±20.5
Among those with estimated GFR ≥60 ml/min/1.73 m ²	81.3±15.5	81.1±15.5
Among those with estimated GFR <60 ml/min/1.73 m ²	47.8±9.5	47.9±9.5
Ratio of urinary albumin (mg) to creatinine (g)	44.1±178.7	41.1±152.9
Fasting total cholesterol — mg/dl	190.2±41.4	190.0±40.9
Fasting HDL cholesterol — mg/dl	52.9±14.3	52.8±14.6
Fasting total triglycerides — mg/dl	124.8±85.8	127.1±95.0
Fasting plasma glucose — mg/dl	98.8±13.7	98.8±13.4
Statin use — no./total no. (%)	1978/4645 (42.6)	2076/4640 (44.7)
Aspirin use — no./total no. (%)	2406/4661 (51.6)	2350/4666 (50.4)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	2050 (43.8)	2072 (44.2)
Former smoker	1977 (42.3)	1996 (42.6)
Current smoker	639 (13.7)	601 (12.8)
Missing data	12 (0.3)	14 (0.3)
Framingham 10-yr cardiovascular disease risk score — %	24.8±12.6	24.8±12.5
Body-mass index	29.9±5.8	29.8±5.7
Antihypertensive agents — no./patient	1.8±1.0	1.8±1.0
Not using antihypertensive agents — no. (%)	432 (9.2)	450 (9.6)

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences ($P<0.05$) between the two groups except for statin use ($P=0.04$). To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. GFR denotes glomerular filtration rate, and HDL high-density lipoprotein.

† Increased cardiovascular risk was one of the inclusion criteria.

‡ Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate of less than 60 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area.

§ Race and ethnic group were self-reported.

¶ Black race includes Hispanic black and black as part of a multiracial identification.

|| The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.



SPRINT

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants.*

Characteristic	Intensive Treatment (N = 4678)	Standard Treatment (N = 4683)
Criterion for increased cardiovascular risk — no. (%)†		
Age ≥75 yr	1317 (28.2)	1319 (28.2)
Chronic kidney disease‡	1330 (28.4)	1316 (28.1)
Cardiovascular disease	940 (20.1)	937 (20.0)
Clinical	779 (16.7)	783 (16.7)
Subclinical	247 (5.3)	246 (5.3)
Framingham 10-yr cardiovascular disease risk score ≥15%	3556 (76.0)	3547 (75.7)
Female sex — no. (%)	1684 (36.0)	1648 (35.2)
Age — yr		
Overall	67.9±9.4	67.9±9.5
Among those ≥75 yr of age	79.8±3.9	79.9±4.1
Race or ethnic group — no. (%)§		
Non-Hispanic black	1379 (29.5)	1423 (30.4)
Hispanic	503 (10.8)	481 (10.3)
Non-Hispanic white	2698 (57.7)	2701 (57.7)
Other	98 (2.1)	78 (1.7)
Black race¶	1454 (31.1)	1493 (31.9)
Baseline blood pressure — mm Hg		
Systolic	139.7±15.8	139.7±15.4
Diastolic	78.2±11.9	78.0±12.0
Distribution of systolic blood pressure — no. (%)		
≤132 mm Hg	1583 (33.8)	1553 (33.2)
>132 mm Hg to <145 mm Hg	1489 (31.8)	1549 (33.1)
≥145 mm Hg	1606 (34.3)	1581 (33.8)
Serum creatinine — mg/dl	1.07±0.34	1.08±0.34
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²		
Among all participants	71.8±20.7	71.7±20.5
Among those with estimated GFR ≥60 ml/min/1.73 m ²	81.3±15.5	81.1±15.5
Among those with estimated GFR <60 ml/min/1.73 m ²	47.8±9.5	47.9±9.5
Ratio of urinary albumin (mg) to creatinine (g)	44.1±178.7	41.1±152.9
Fasting total cholesterol — mg/dl	190.2±41.4	190.0±40.9
Fasting HDL cholesterol — mg/dl	52.9±14.3	52.8±14.6
Fasting total triglycerides — mg/dl	124.8±85.8	127.1±95.0
Fasting plasma glucose — mg/dl	98.8±13.7	98.8±13.4
Statin use — no./total no. (%)	1978/4645 (42.6)	2076/4640 (44.7)
Aspirin use — no./total no. (%)	2406/4661 (51.6)	2350/4666 (50.4)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	2050 (43.8)	2072 (44.2)
Former smoker	1977 (42.3)	1996 (42.6)
Current smoker	639 (13.7)	601 (12.8)
Missing data	12 (0.3)	14 (0.3)
Framingham 10-yr cardiovascular disease risk score — %	24.8±12.6	24.8±12.5
Body-mass index	29.9±5.8	29.8±5.7
Antihypertensive agents — no./patient	1.8±1.0	1.8±1.0
Not using antihypertensive agents — no. (%)	432 (9.2)	450 (9.6)

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences ($P<0.05$) between the two groups except for statin use ($P=0.04$). To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. GFR denotes glomerular filtration rate, and HDL high-density lipoprotein.

† Increased cardiovascular risk was one of the inclusion criteria.

‡ Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate of less than 60 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area.

§ Race and ethnic group were self-reported.

¶ Black race includes Hispanic black and black as part of a multiracial identification.

|| The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.



ECHTER, VOOR WIE GELDT DIT?







**105 jaar oude wielrenner blijft
verbazen**

**Hij is inmiddels
105 jaar, maar de
Fransman Robert
Marchand weet
van geen
ophouden als
wielrenner.
Vandaag legde de
hoogbejaarde
fietser op de
wielerbaan van
Saint-Quentin-en-
Yvelines in een
uur een afstand
van 22 kilometer
en 528 meter af,
een niet eerder
vertoonde
prestatie van een
renner van diens
leeftijd**

Terug naar de Nederlandse (huisartsen)praktijk...



RISICO-INSCHATTING

Tabel 1. Risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ

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

- < 10% risico op ziekte of sterfte door HVZ; leefstijladviezen indien daar aanleiding voor is, zelden medicamenteuze behandeling.
- 10% tot 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ; leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling alleen bij risicoverhogende factoren en SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.
- ≥ 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ; leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling als SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

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

Zeer hoog risico

(leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)

Personen die vallen in een van de volgende categorieën:

- Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair

syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of herseninfarct, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta- aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van imaging geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte'

- Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolaemia danwel hypertensie.

- Ernstige chronische nierschade: GFR <30 mL/min/1.73 m², of GFR 30- 45 mL/min/1.73 m² met ACR >3 mg/mmol, of GFR 45-60 mL/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mmol.

- **Een berekende SCORE $\geq 10\%$.**

Hoog risico

(leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)

Personen die vallen in een van de volgende categorieën:

- Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder cholesterol >8 mmol/l of bloeddruk $\geq 180/110$ mmHg.
- De meeste andere personen met diabetes mellitus (met uitzondering van jongeren met type 1 diabetes mellitus en zonder klassieke risicofactoren, die een laag of matig risico kunnen hebben)

Matige chronische nierschade: GFR 30-45 mL/min/1.73 m² met ACR ≤ 3 mg/mmol, of GFR 45-60 mL/min/1.73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of GFR >60 mL/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mmol.

- Een berekende SCORE $\geq 5\%$ en $<10\%$

Laag tot matig verhoogd risico (*leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze therapie zelden aangewezen*)

Een berekende SCORE <5% voor 10 jaar. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.

Sterfte versus ziekte+sterfte: In de vakjes staat het 10-jaars mortaliteitsrisico ten gevolge van hartvaatziekte afgebeeld, alsmede een indicatie van het risico op ziekte plus sterfte. In de eerste CVRM-richtlijn zijn alleen mortaliteitscijfers gebruikt (CVRM, 2006). In de eerste herziening (CVRM, 2011) zijn de mortaliteitscijfers omgerekend naar risico's voor ziekte en sterfte. Dit heeft tot veel discussie geleid. Enerzijds was er instemming, omdat het voorkómen van ziekte tenminste even belangrijk werd geacht als het voorkómen van sterfte en het de communicatie met de patiënt meer betekenis gaf indien ook over ziekterisico's kon worden gesproken. Anderzijds was er kritiek, vooral omdat de extrapolatie van sterfte naar ziekte plus sterfte niet gevalideerd was en sterk afhankelijk was van ziekte-definitie. Inmiddels is de situatie dat de sterfte-risicotabellen van SCORE wel geüpdatet worden, maar er geen even solide cijfers zijn voor ziekte plus sterfte. De rest van Europa blijft ook de komende jaren vasthouden aan sterftetabellen. **Om het midden te vinden tussen het blijven gebruiken van geactualiseerde risicoschattingen, maar tevens te blijven benadrukken dat achter elk sterfterisico een hoger risico voor ziekte plus sterfte schuilgaat, heeft de werkgroep besloten om de sterfterisico's vanuit SCORE over te nemen en leidend te laten zijn voor de risicocategorieën, maar de risico's op ziekte plus sterfte daar indicatief bij te vermelden.** Laatstgenoemde risico's zijn door de werkgroep niet primair gebruikt om aanbevelingen aan te koppelen, maar zijn onzes inziens vooral nuttig in de communicatie met patiënten, bijvoorbeeld om de wenselijkheid van 20 en potentiële winst van behandeling te communiceren.

Voorbeeld:

Man, roker, 65 j, ratio 7, RR 180

26 -	Sterfte
52-57	Ziekte + Sterfte

10 jaars mortaliteits risico 26 %

10 jaars risico ziekte en sterfte 52-57 %

Mortaliteitsrisico is leidend

Ziekte en sterfte aanvullend informatief

Eerste richtlijn 2006 mortaliteit 2^e richtlijn 2012 ziekte en sterfte 3^e richtlijn weer terug bij mortaliteit

Met name gezien interpretatieverschil
ziekte

Tabel. Sterfterisico voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2

vrouwen		mannen	
niet-rookster	rookster	niet-roker	roker
leeftijd	leeftijd	leeftijd	leeftijd
180	8 10 11 13 14	13 15 17 19 20	13 15 17 19 20
160	6 7 8 9 10	11 13 15 17 18	11 13 15 17 18
140	4 5 6 7 7	8 9 11 12 14	8 9 11 12 14
120	3 3 4 5 5	5 7 8 9 10	5 7 8 9 10
180	4 5 6 7 8	8 10 11 13 14	8 10 11 13 14
160	3 4 4 5 5	6 7 8 9 10	6 7 8 9 10
140	2 3 3 4 4	4 5 6 7 7	4 5 6 7 7
120	1 2 2 2 3	3 3 4 5 5	3 3 4 5 5
180	2 3 3 4 4	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8
160	2 2 2 3 3	3 4 4 5 6	3 4 4 5 6
140	1 1 2 2 2	2 3 3 4 4	2 3 3 4 4
120	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3	1 2 2 2 3
180	1 1 1 1 1	2 3 3 4 4	2 3 3 4 4
160	1 1 1 1 1	2 2 2 3 3	2 2 2 3 3
140	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	1 1 2 2 2
120	0 1 1 1 1	1 1 1 1 2	1 1 1 1 2
180	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	1 1 2 2 2
160	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1
140	0 0 0 0 1	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1
120	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1	0 0 0 1 1
totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio		totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio	
4 5 6 7 8		4 5 6 7 8	

0-4% risico van sterfte door HVZ
5-9% risico van sterfte door HVZ
10-14% risico van sterfte door HVZ
≥15% risico van sterfte door HVZ

Tabel 1. Risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ

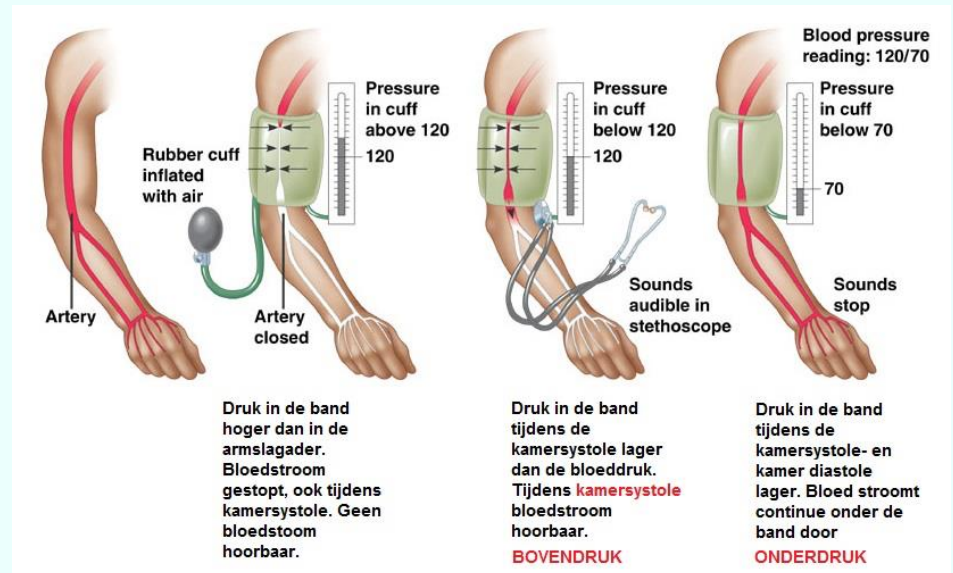
Vrouwen		Mannen	
Niet-rookster	Rookster	Niet-roker	Roker
Leeftijd	Leeftijd	Leeftijd	Leeftijd
180	35 38 41 43 44	47 50 53 55 56	50 53 56 59 60
160	28 31 33 35 36	38 41 44 46 48	41 44 47 50 51
140	22 24 26 28 29	31 33 36 38 39	34 37 40 43 44
120	18 19 21 22 23	25 27 29 30 32	28 31 34 36 38
180	14 17 19 21 22	22 24 27 29 30	25 28 31 34 35
160	10 12 14 17 21	19 22 25 27 29	22 25 28 31 32
140	8 9 10 12 15	14 16 19 23 28	17 20 24 30 38
120	5 6 7 9 11	10 11 14 17 20	12 15 18 23 29
180	10 12 15 18 23	26 29 32 34 42	29 32 35 38 40
160	8 11 13 16 17	20 24 28 30 33	23 27 31 34 37
140	5 6 7 9 12	10 12 14 17 21	13 16 20 23 26
120	4 5 6 7 9	7 9 10 12 15	9 11 13 16 19
180	8 9 10 12 15	10 12 15 18 22	13 16 20 23 26
160	6 7 8 10 12	8 10 13 16 19	10 12 15 18 23
140	4 5 6 7 9 11	6 8 10 13 17	8 11 14 17 22
120	3 4 5 6 8	4 6 8 11 14	5 8 11 14 17
180	3 4 5 6 8	5 8 11 14 17	7 10 13 16 19
160	2 3 3 4 4	4 5 6 8 10	5 8 11 14 17
140	1 1 2 2 3	3 4 5 6 8	4 6 8 11 14
120	1 1 1 1 1	2 3 4 5 6	3 4 5 6 8
180	1 1 1 1 1	2 3 4 5 6	3 4 5 6 8
160	1 1 1 1 1	2 3 4 5 6	3 4 5 6 8
140	1 1 1 1 1	2 3 4 5 6	3 4 5 6 8
120	1 1 1 1 1	2 3 4 5 6	3 4 5 6 8
Ratio totaal cholesterol/HDL		Ratio totaal cholesterol/HDL	
4 5 6 7 8		4 5 6 7 8	

- < 10% risico op ziekte of sterfte door HVZ; leefstijladviezen indien daar aanleiding voor is, zelden medicamenteuze behandeling.
- 10% tot 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ; leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling alleen bij risicoverhogende factoren en SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.
- ≥ 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ; leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling als SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

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

Terug naar bloeddruk

Hoe bloeddruk te meten



Nieuwe richtlijn cvrm

(concept)

Onderscheid:

1. spreekkamerbloeddruk
2. thuismeting
3. 24 uurs meting



Variaties bloeddrukmetingen

Spreekkamermetingen

140mmHg

180mmHg

24-uurs bloeddrukmeting

130mmHg

165mmHg

Geprotocolleerde thuismeting

135mmHg

170mmHg

Streefwaardes per categorie

De publicatie van de primaire resultaten van het Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), dat het voordeel van behandeling van systolische bloeddruk naar een doel van <120 mmHg vergeleek met behandeling naar een doel van <140 mmHg,

voor patiënten met een hoog risico zonder diabetes mellitus (SPRINT, 2015). Zwakke ouderen waren ondervertegenwoordigd in dit onderzoek. Een doel van systolische bloeddruk <120 mmHg vergeleken met <140 mmHg (gemiddelde waarden respectievelijk 121 mmHg en 136 mmHg bij het eerste jaar)

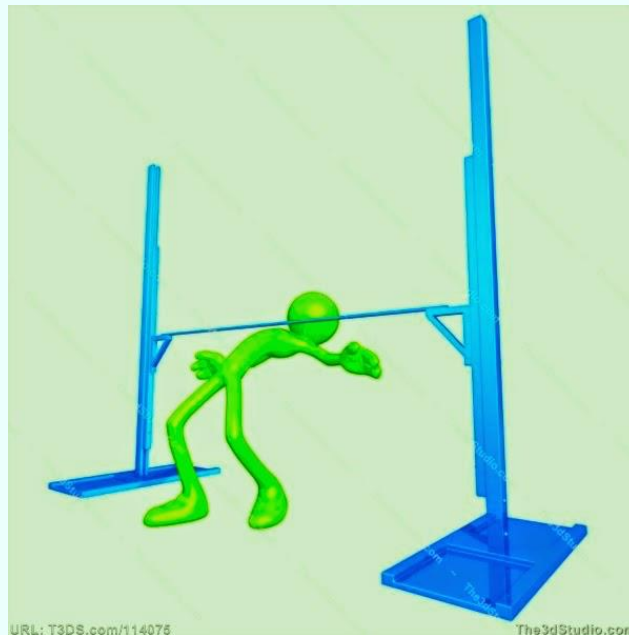
Er zijn maar enkele gerandomiseerde klinische onderzoeken die verschillen tot lagere incidentie van gecombineerd resultaat van fatale en niet-fatale belangrijke hart- en vaatziekten en overlijden door elke oorzaak. Voor de groep met intensieve behandeling werd echter een significant hogere incidentie gezien van ernstige ongewenste voorvallen, hypotensie, syncope, elektrolytafwijkingen en acute nierschade of nierfalen, maar geen 5 schadelijke valpartijen.

Aanbevelingen

Bij personen tot 70 jaar

Streef naar een systolische bloeddruk <140 mmHg.

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



Ouderen

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

Niet-kwetsbare ouderen

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



Kwetsbare ouderen

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



casus

- Jongeman 19 jaar
- Forse hypertensie, alleen gedurende de dag
- Geen aanwijzingen die aan secundaire hypertensie deden denken, ook geen positieve familie-anamnese

De invloed van leefstijl



casus

- werkte als pizzakoerier
- Aanvullend laboratoriumonderzoek 24 u urine zoutuitscheiding:
- Natrium 2000 mmol/24 u (!)

casus

- Bleek iedere avond pizza te krijgen van zijn werkgever...
- Bloeddruk normaliseerde na staken hiervan en natriumuitscheiding daalde naar hoognormale waarden

Casus 2

- 75 jarige vrouw verwezen via cardioloog
- VG: coronairlijden
- 4 middelen, RR 160 systolisch

Leefstijl anamnese
soms een sleutel tot een oorzaak



Casus 2

- Zo eenvoudig kan het zijn: dagelijkse drop staken leidde tot RR 130 systolisch (met 4 middelen)

Na leefstijl: medicatie

Aandoening

Asymptomatische orgaanschade

Albuminurie ($> 3\text{mg}/\text{mmol}$ albumine/ mmol creatinine) of $>30\text{mg}$ albuminurie/24 uur

ACE-R, ARB

Eerder MI

β -blokkers, ACE-R, ARB

Angina pectoris

β -blokkers, calciumantagonist

Hartfalen

ACE-I, ARB, β -blokkers, diuretica,
mineralocorticoïdereceptorantagonist

Atriumfibrilleren

β -blokkers, non-dihydropyridine-
calciumkanaalblokkeerders, ACE-R,
ARB,
mineralocorticoïdereceptorantagonist

Perifeer arterieel vaatlijden

ACE-R, calciumantagonist

Overig

Diabetes Mellitus

ACE-R, ARB

Zwangerschap

Methyldopa, β -blokkers,
calciumantagonist

Negroïde afkomst*

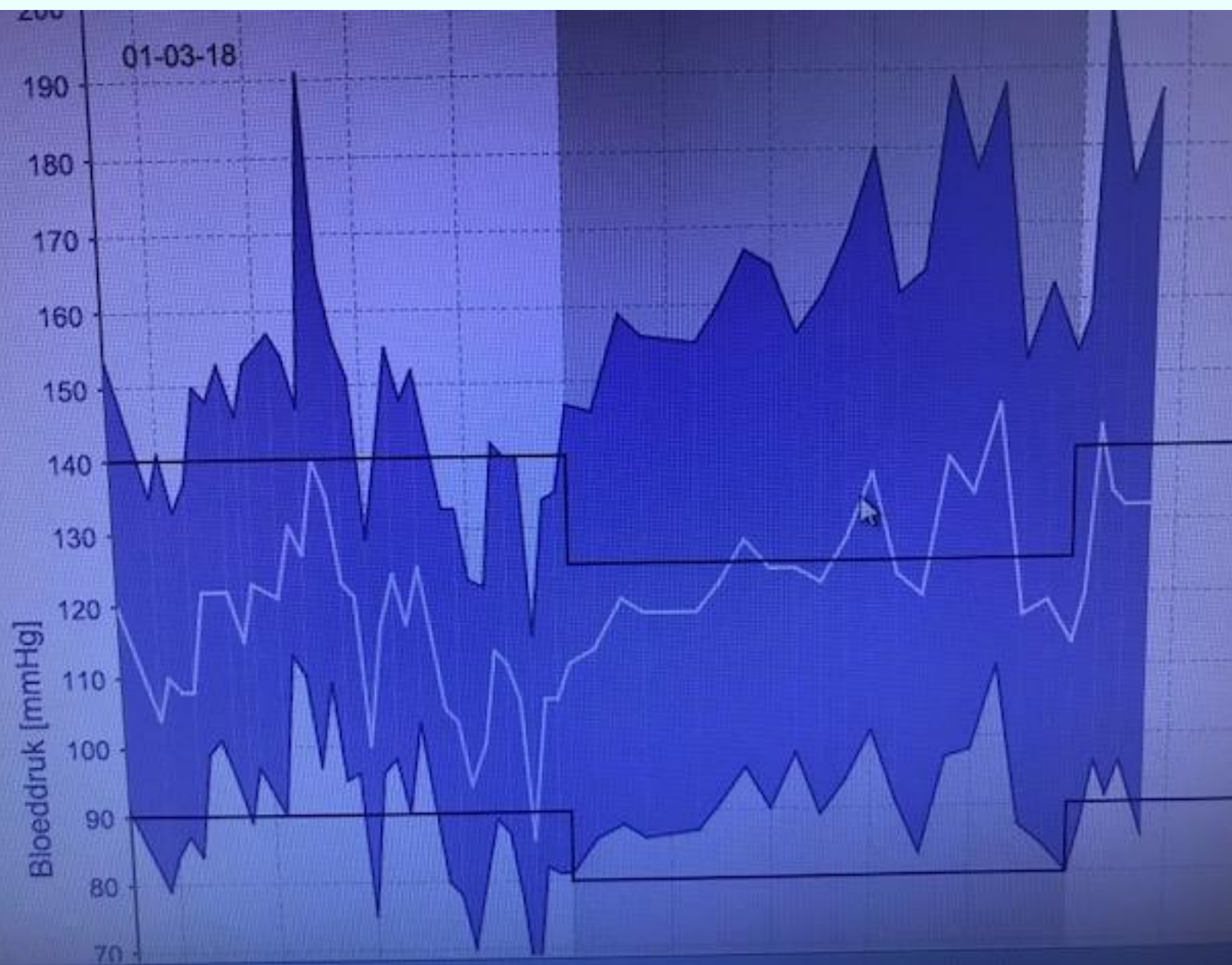
Diuretica en calciumantagonisten

Casus 3

- Jongeman 26 jaar
- Verwezen via oogarts met bloedingen fundus
- Geen bloeddruk bekend
- Al jaren hoofdpijn

Casus 3

- Bij lichamelijk onderzoek: RR 220/130
- Spoedopname
- Instelling op labetalol alleen
- Geen sec oorzaak kunnen aantonen



Mevr V, 74 jaar

- VG Hypertensie, schrompelnier, 2009 atherosclerotische aortabifurcatie wv 2x stent, COPD
- Med: bisoprolol 5 mg, hydrochloorthiazide 12,5 mg, acetylsalicylzuur 80 mg, atorvastatine 40 mg, lisinopril 10 mg (Calcium/vit D, citalopram, alprazolam, puffers, omeprazol, movicolon)
- Roken+ beweging-
- RR 144/80, BMI 24,6
- Lab: GFR 40, chol 4,58, LDL 2,41, albuminurie+

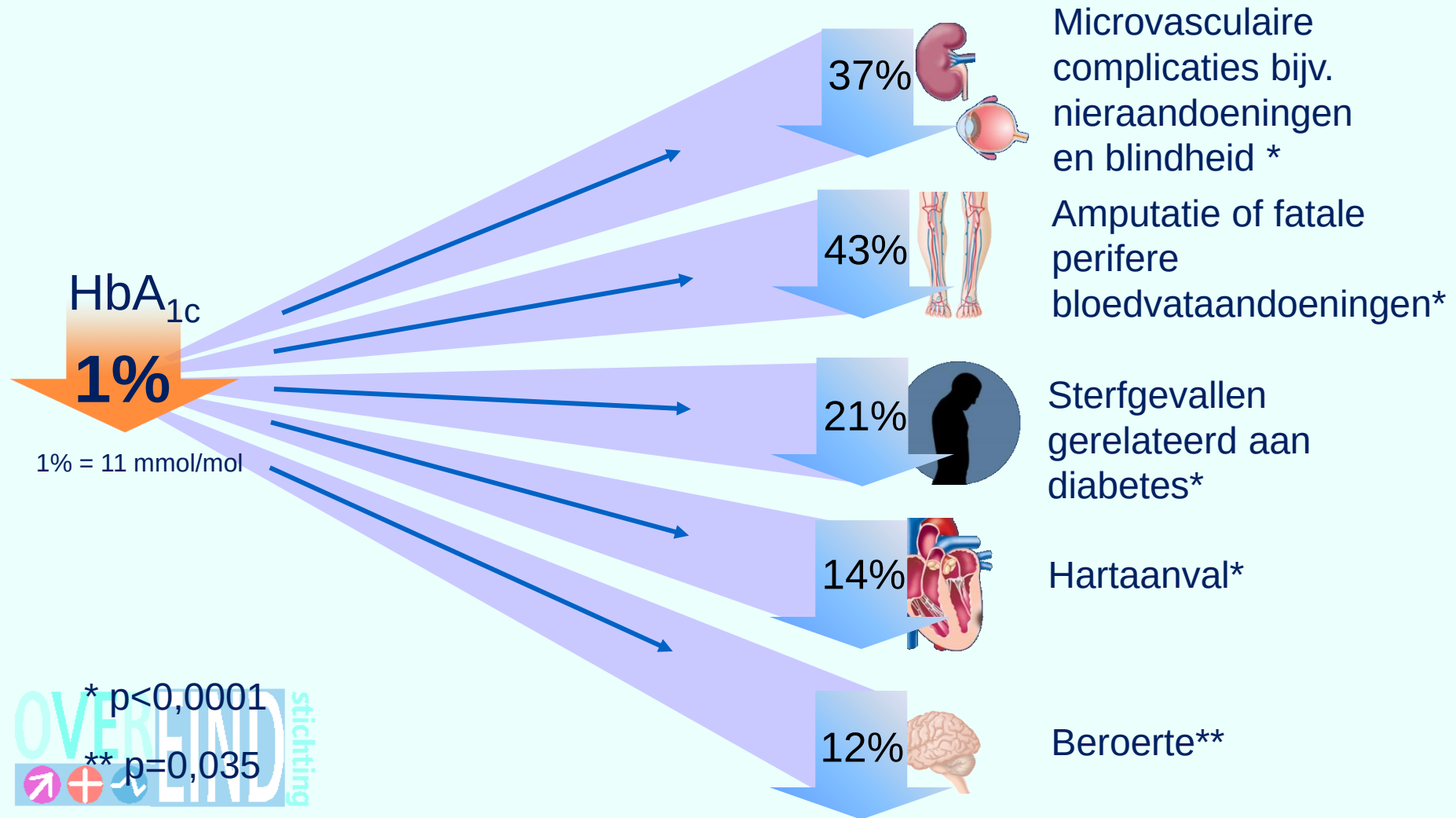
Glucose verlaging

- Dhr B, 59 jaar
- VG 2003 DM, 2013 myocard infarct
- Med: metformine 3dd850mg, atorvastatine 20 mg, irbesartan/hydrochloorthiazide 300/12,5mg, gliclazide 3d80mg, acetylsalicylzuur 80 mg, metoprolol 80 mg
- Gluc 9,7 → leefstijladviezen
- Lab: gluc 8,2, HbA1c 63, GFR>60, urine gb, cholesterol 2,95, LDL 1,32, TG 2,3, HDL 0,78
- BMI 34, RR 122/80
- Afvallen lukt niet genoeg
- → Beleid?

Hoog risico patiënten met DM

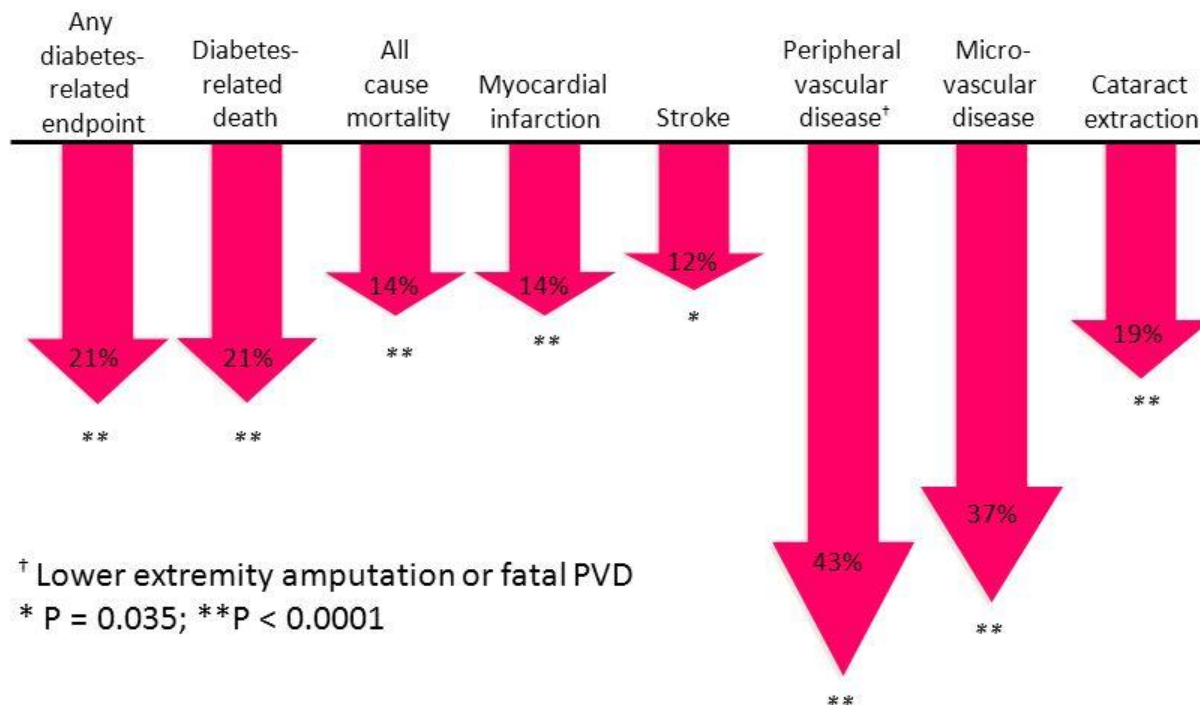
- Dus DM en een vasculaire event gehad
- Gemiddeld 100 pt DM/praktijk
- 25% ook vaatlijden

Reductie HbA_{1c} is geassocieerd met reductie van complicaties



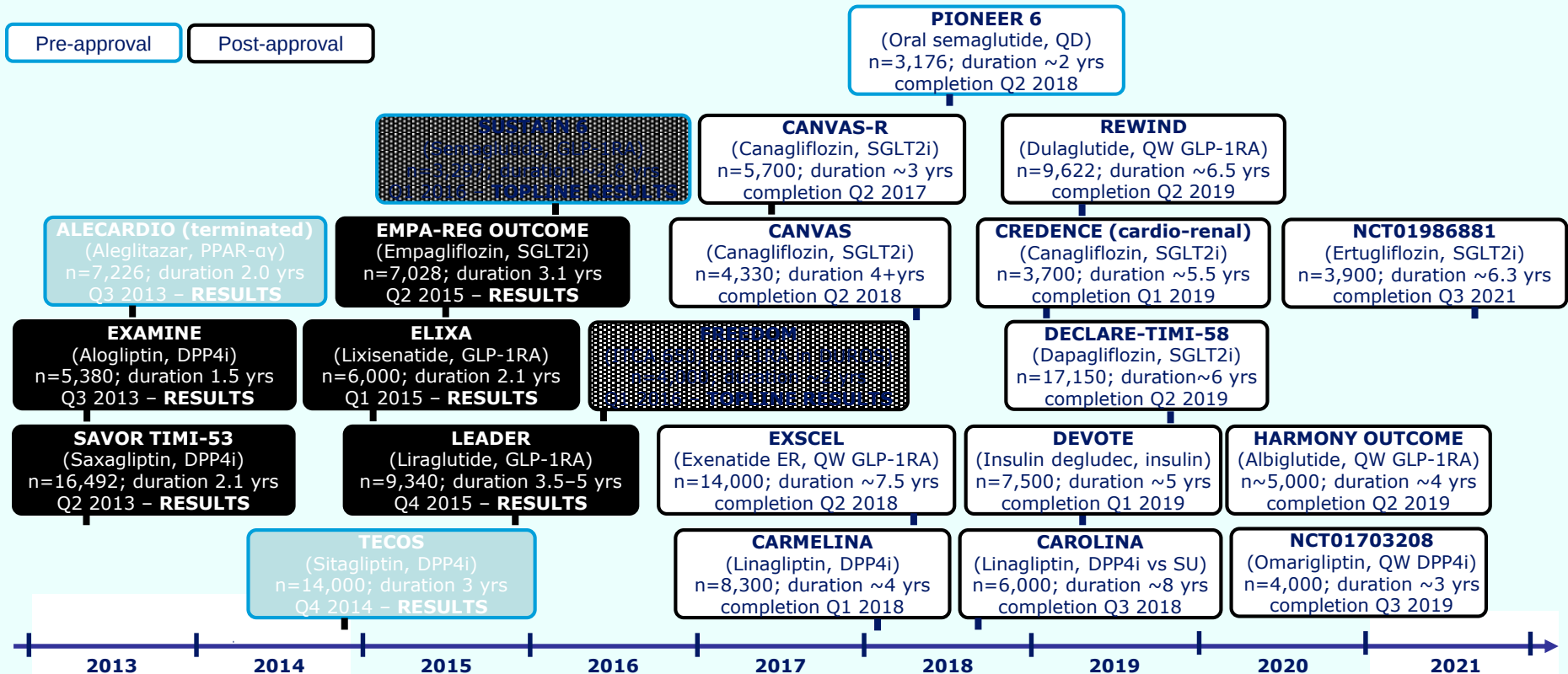
UKPDS 35: Decreased Risk of Diabetes-related complications with 1% ↓ in A1C

Percentage increase in relative risk corresponding to a 1% rise in HbA1C



Stratton IM, et al. UKPDS 35. BMJ 2000;321:405-12

Recent and ongoing cardiovascular outcomes trials



As of May 2016

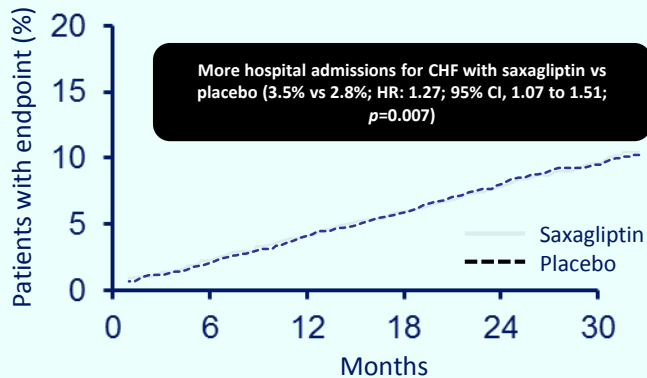
GLP-1RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; ER, extended release; QW, once weekly; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea



DPP-4 remmers – geen significante verschillen op MACE

SAVOR-TIMI-53¹ (Saxagliptin)

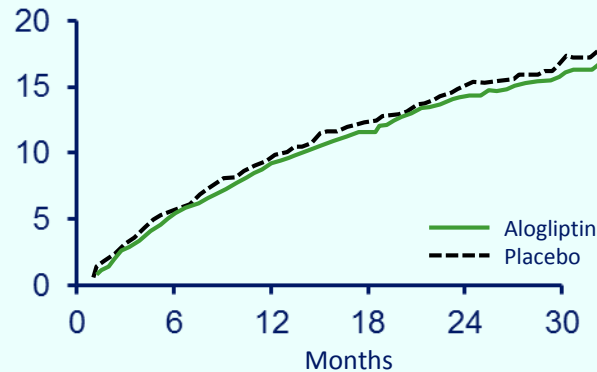
CV death, non-fatal MI
or non-fatal ischaemic stroke



HR: 1.00
95% CI (0.89;1.12)
 $p<0.001$ for non-inferiority
 $p=0.99$ for superiority

EXAMINE² (Alogliptin)

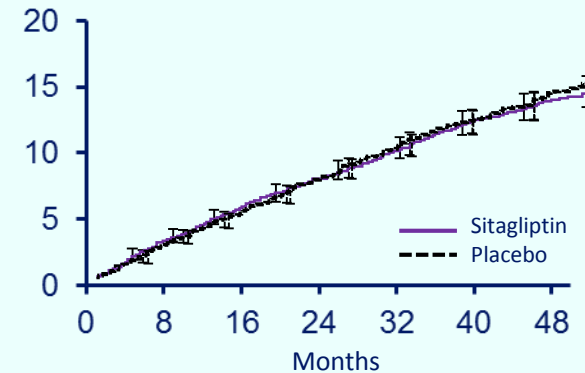
CV death, non-fatal MI
or non-fatal stroke



HR: 0.96
(upper boundary of the one-sided repeated CI, 1.16)
 $p<0.001$ for non-inferiority
 $p=0.32$ for superiority

TECOS³ (Sitagliptin)

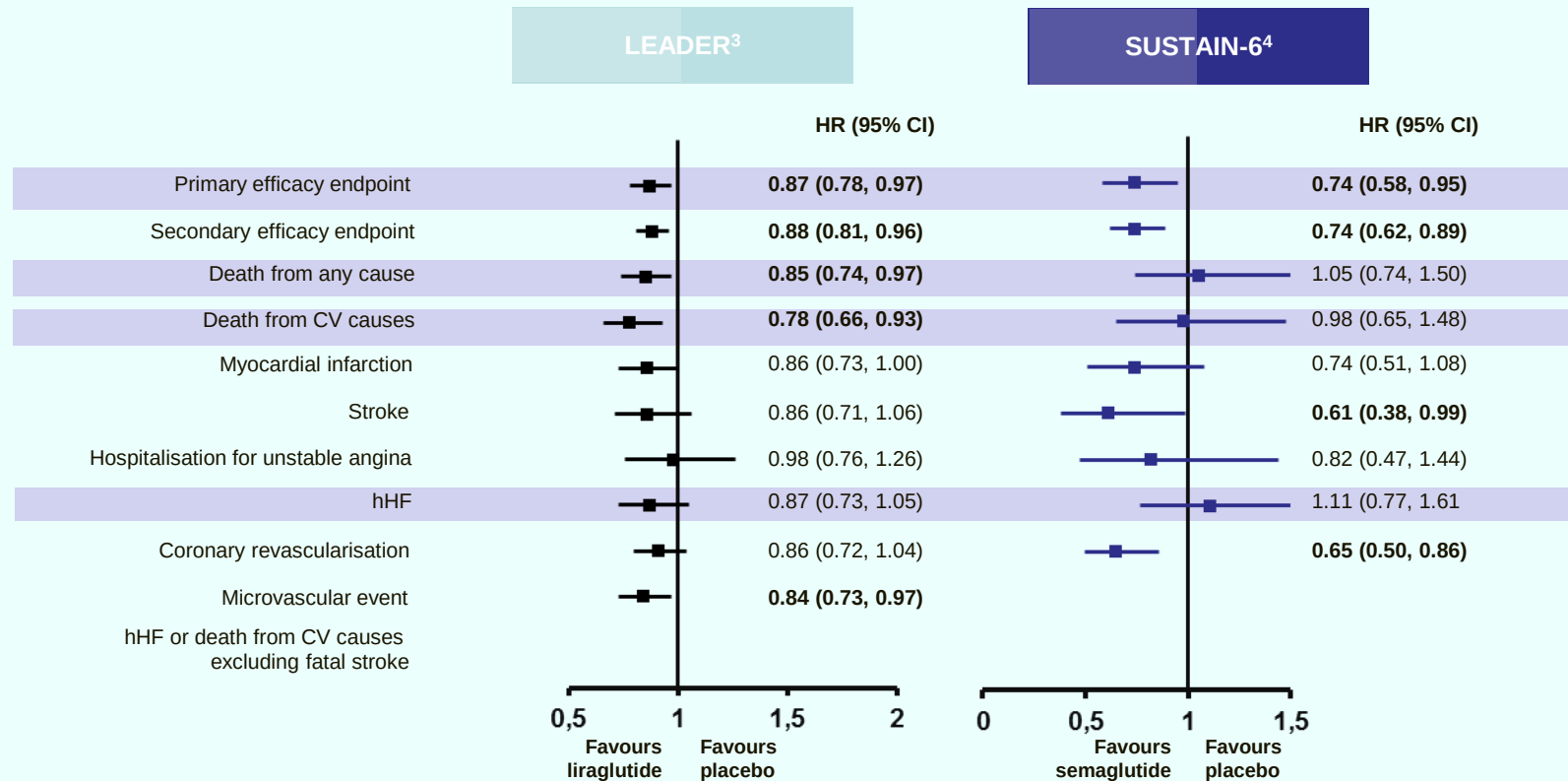
CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or
hospitalisation for UAP



HR: 0.98
95% CI (0.88;1.09)
 $p<0.001$ for non-inferiority
 $p=0.65$ for superiority

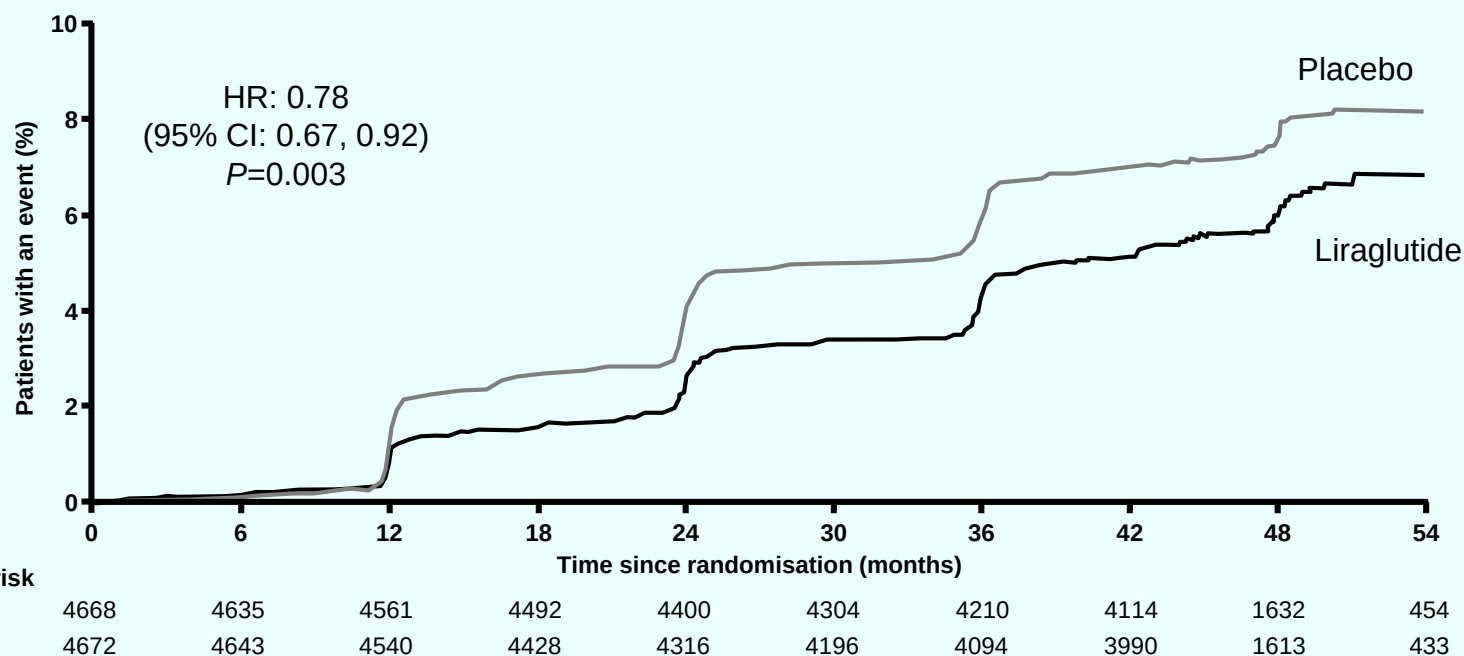
CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; UAP, unstable angina pectoris
1. Scirica et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26; 2. White et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35; 3. Green et al. *N Engl J Med* 2015;16:373:232–42

GLP-1 analogen: verbetering CV uitkomsten in patiënten met type 2 diabetes en CV-risicofactoren

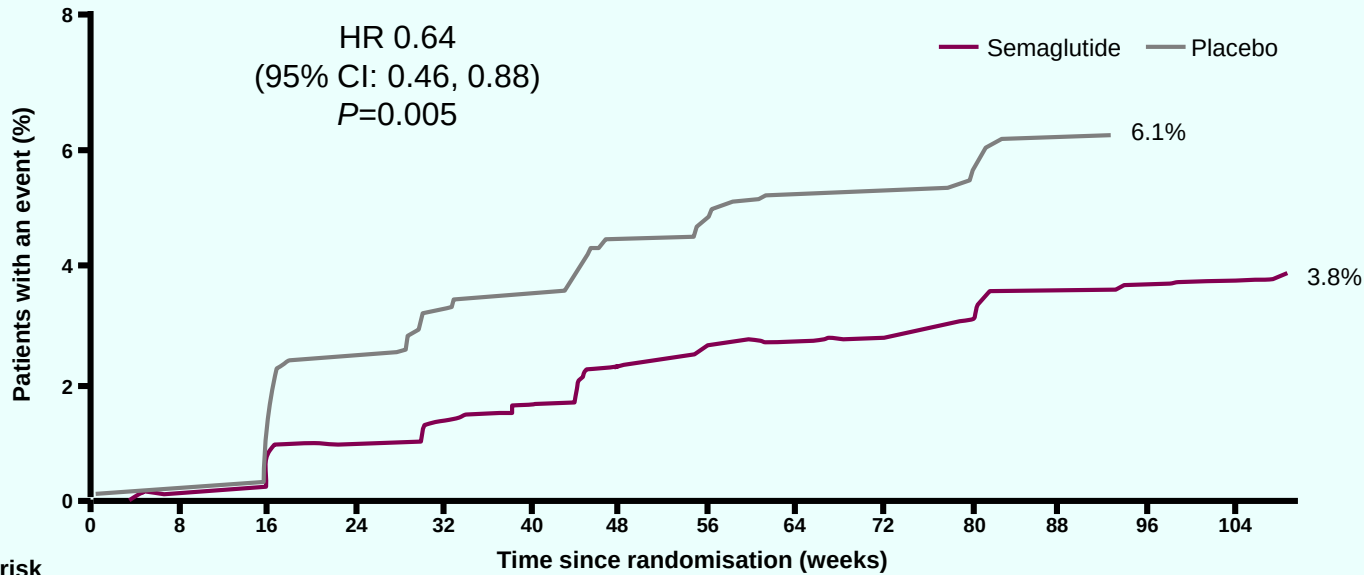


Mogelijk positieve effecten met GLP-1 analogen op renale uitkomsten: Liraglutide en renale uitkomsten (LEADER)

Macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, ESRD, renal death

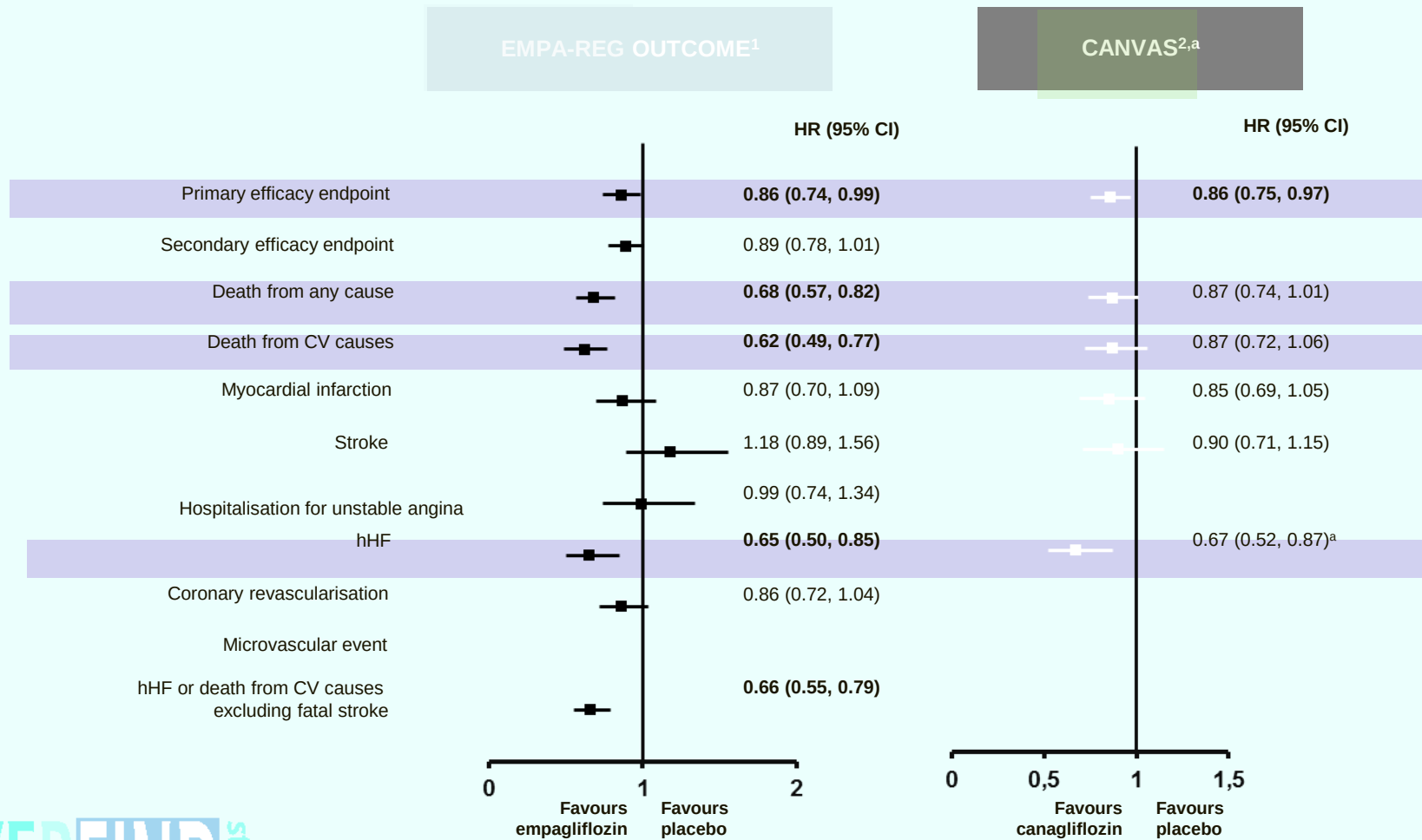


Semaglutide verlaagde eveneens het risico op nieuwe of verslechterde nefropathie (SUSTAIN-6)

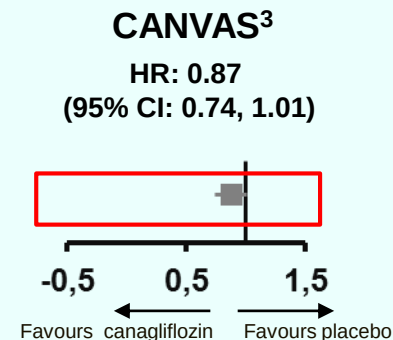
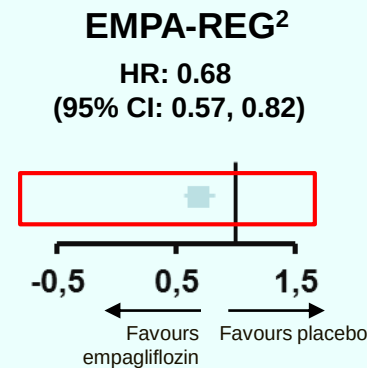
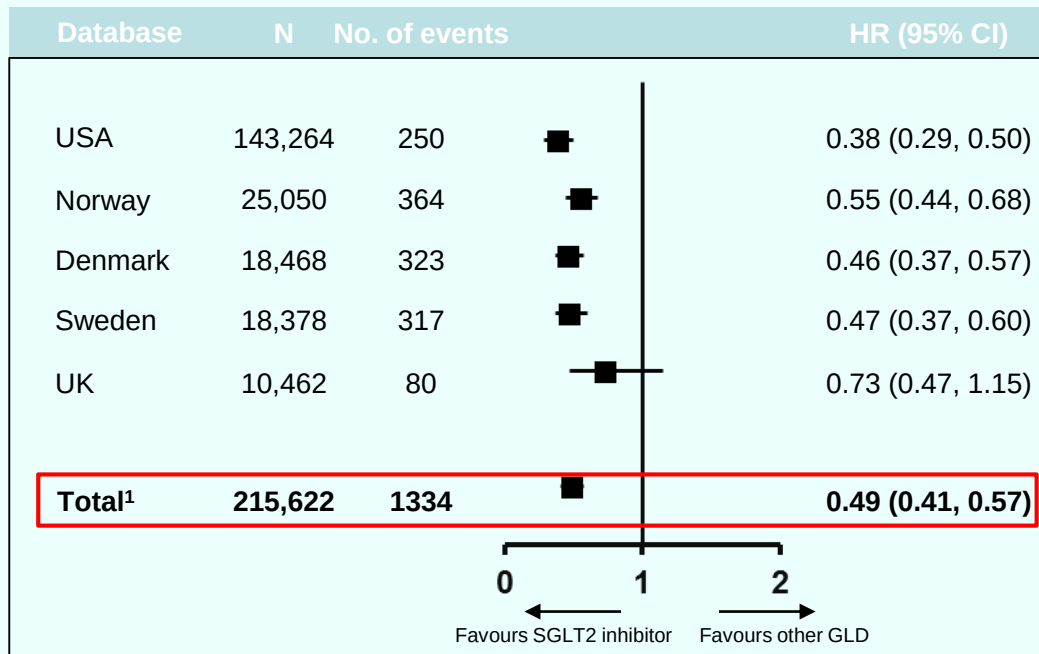


No. of patients at risk		Time since randomisation (weeks)							
		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39
Semaglutide	1648	1630	1605	1580	1563	1541	1525	1518	
Placebo	1649	1629	1570	1545	1518	1498	1471	1465	

SGLT-2 remmers: verbetering van CV uitkomsten in patiënten met type 2 diabetes en risicofactoren



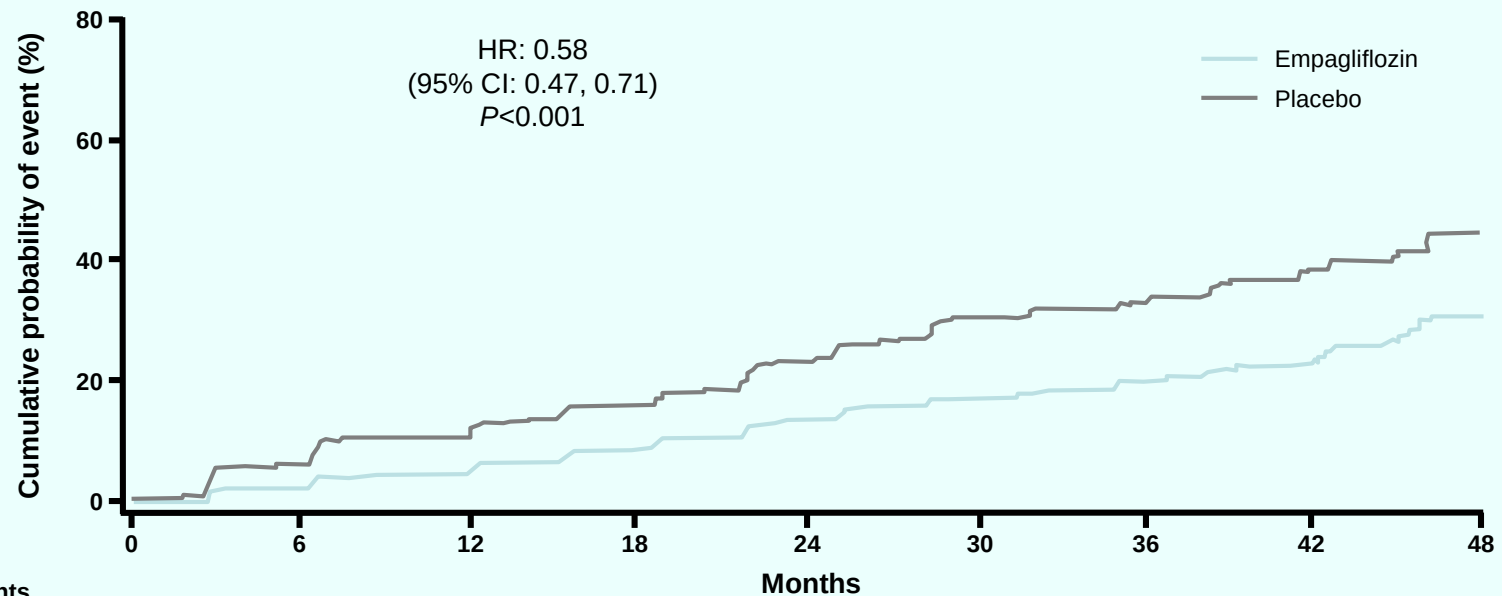
CVD-REAL: observationeel onderzoek op diabetes uitkomsten met SGLT-2 remmers



CI, confidence interval; GLD, glucose-lowering drug; hHF, hospitalisation for heart failure; HR, hazard ratio; RCT, randomised control trial; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2

1. Kosiborod M, et al. *Circulation* 2017;136:249–259; 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657

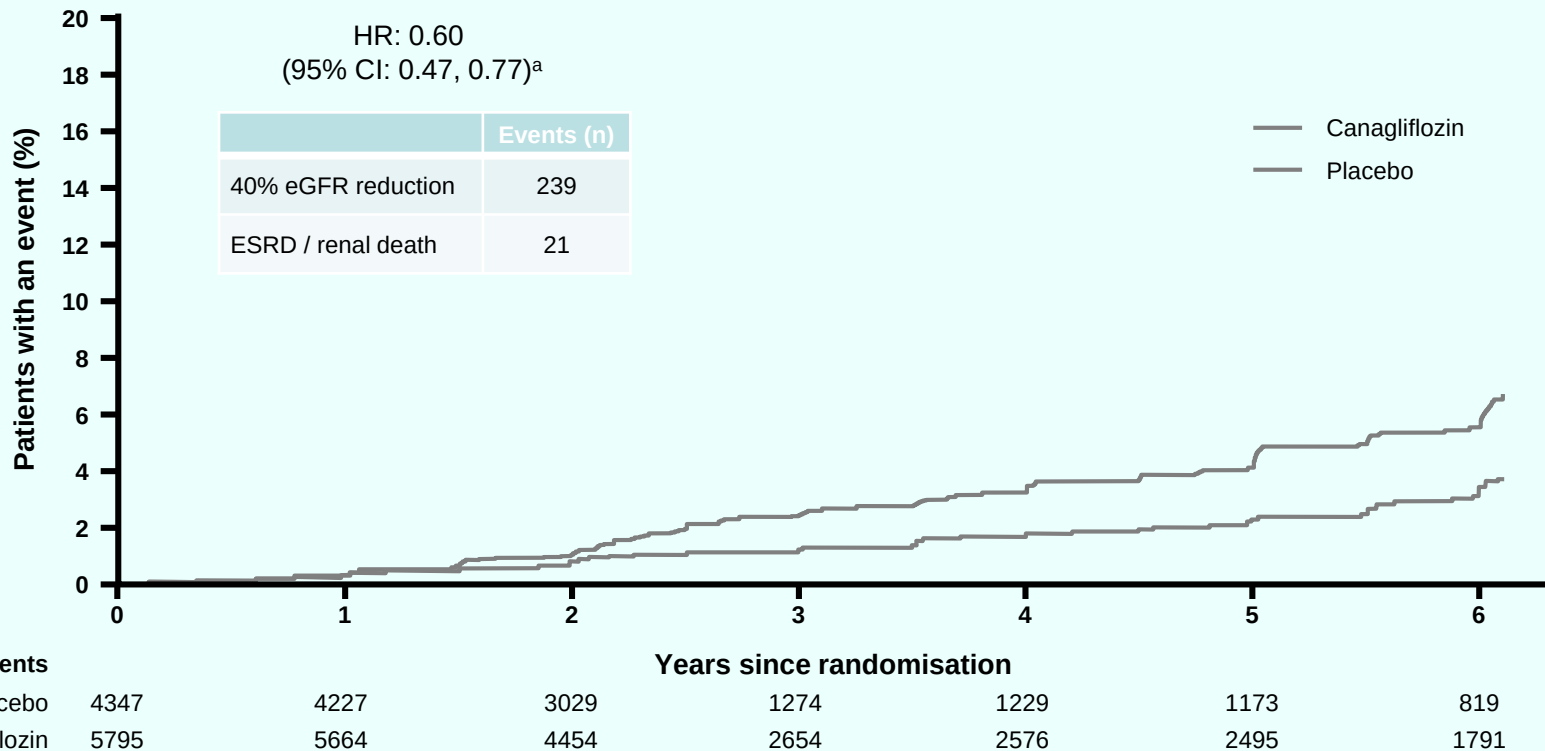
In the EMPA-REG studie verminderde het renale eindpunt in patiënten met T2DM en cardiovasculaire ziekte



No. of patients

Empagliflozin	998	952	895	836	694	516	420	273	69
Placebo	507	462	425	377	302	206	172	102	23

Ook in de CANVAS studie verminderde het renale risico met canagliflozine in patiënten met T2DM en een hoog CV risico



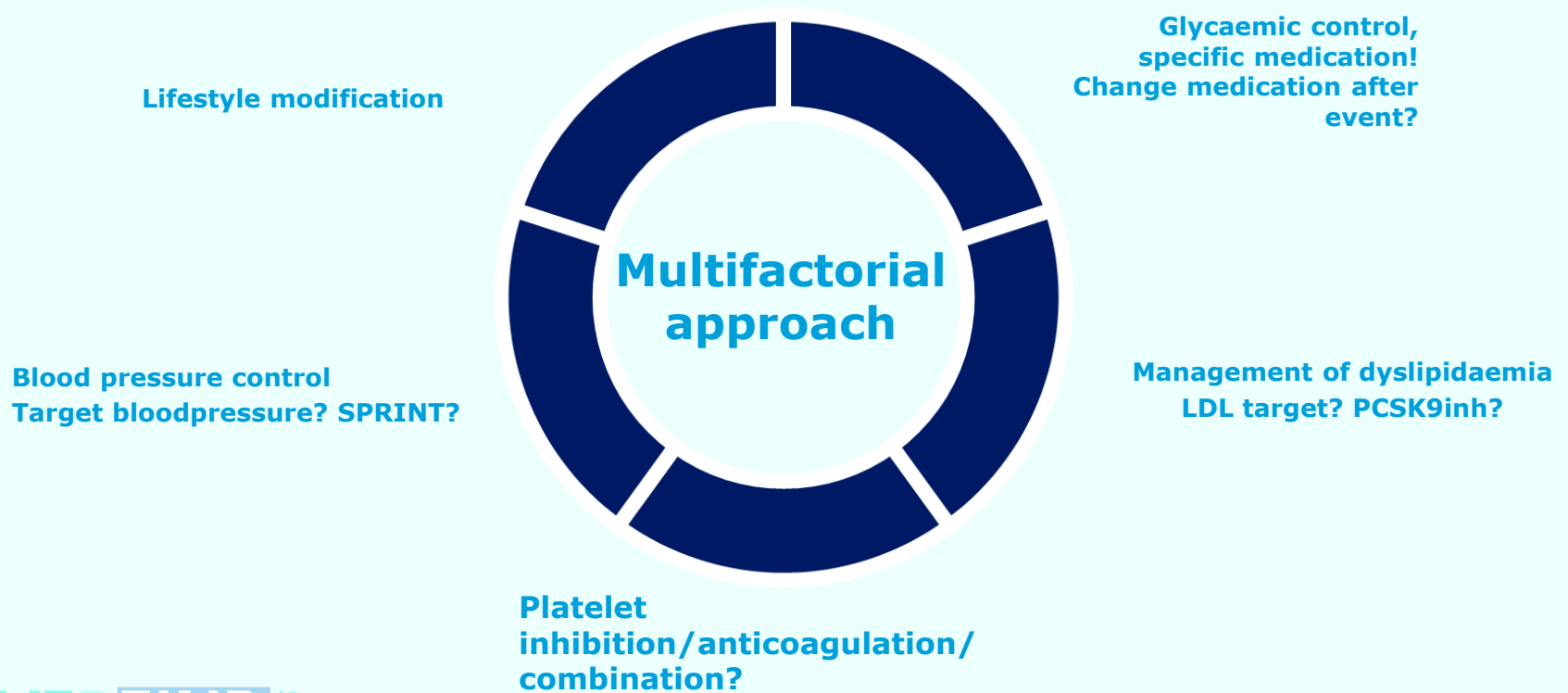
Stelling

- Gezien de Empareg, Canvas, LEADER en Sustain moet bij alle patienten met DM en HVZ heroverwogen worden of de tot dan toe gebruikte glucoseverlagende medicatie wel optimaal is.
- Gezien de Fourier en Odessey moet bij elke pat met DM en HVZ het LDL target zeker lager dan 1,8 en PCSK9 remmer overwogen worden

Nieuwe studies en NHG richtlijn??

- **Wat is goede zorg en hoe pakken we dit transmuraal op??**

How do we modify CV risk? Vascular internist



Mevr G, 62 jaar

- VG: 2004 DM type 2, 2011 NSTEMI
- Med: metformine 3d500mg, rosuvastatine 40 mg, valsartan 80mg, metoprolol 25 mg, acetylsalicylzuur, gliclazide 3d80mg
- RR 135/70, roken+ BMI 27,9
- Chol 3,72; HDL 0,90; LDL 2,00; chol/HDL 4,1; TG 1,8; gluc 12,4, HbA1c 75
- Nog een keer gluc nu: 8,5

 → Beleid?

Samenwerking 1^e – 2^e lijn

- Overdracht 2^e → 1^e lijn
 - Hoe borg je dat de follow up goed verloopt?
- Bekostiging nieuwe middelen in 1^e lijn

Samenwerking 1^e-2^e lijn

- Teleconsultatie
 - Voor DM goed geregeld via Care 2u
 - Voor CVRM??

Take home messages

- Streefwaarde van LDL onder 1,8 heeft voordeel
- Nieuwe glucose verlagende middelen hebben bij patiënten met DM en een doorgemaakt vasculair event een gunstig effect op het hart
- Bloeddruk: the lower the better
- Bij vitale ouderen is er voordeel van streefwaarde 130-140