

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37622> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Peet, Petra van

Title: Secondary cardiovascular prevention in old age

Issue Date: 2016-02-11

Chapter 10

Samenvatting



Op oudere leeftijd zijn cardiovasculaire ziekten een belangrijke oorzaak van morbiditeit, functionele achteruitgang en mortaliteit (**Hoofdstuk 1**). Voor mensen met een bekende cardiovasculaire ziekte wordt wereldwijd, in het kader van secundaire preventie, levenslange behandeling met preventieve medicatie geadviseerd. Ondanks het hoge absolute risico op hoge leeftijd, blijkt uit de literatuur dat medicatie voor secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen minder vaak wordt voorgeschreven dan bij jongeren. Dit kan leiden tot een onnodig hoge incidentie van recidief cardiovasculaire morbiditeit en functionele achteruitgang, met daarbij behorende consequenties voor de samenleving.

Identificatie van hoog risico patiënten is van belang om die patiënten te selecteren die het meest baat zullen hebben van secundaire cardiovasculaire preventieve behandeling. Op dit moment zijn er echter geen gevalideerde risicoscores beschikbaar die het recidief risico op cardiovasculaire ziekte bij secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen kunnen berekenen. Uit onderzoek is tevens gebleken dat de voorspellende waarde van traditionele risicofactoren op hoge leeftijd vermindert, waardoor artsen met lege handen staan wanneer zij het recidief risico voor ouderen met cardiovasculaire ziekten willen berekenen. In dit proefschrift gaan we op zoek naar predictoren voor recidief cardiovasculaire ziekte en mogelijk daarmee samenhangende functionele achteruitgang bij ouderen. Gemakkelijk beschikbare kandidaten voor oudere patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte zijn: de al aanwezige informatie betreffende de ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis, alsmede nieuwere, eenvoudig meetbare, biomarkers, zoals de nierfunctie (MDRD), C-reactief proteïne (CRP, marker van inflammatie), homocysteïne (HCY, marker van oxydatieve stress), en N-terminaal pro B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP, marker van verhoogde cardiale druk, rek of ischemie van de hartspiercellen).

Dit proefschrift heeft als doel om te zoeken naar mogelijke verbeteringen in de medische zorg voor oude patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. In deel één onderzoeken we de huidige praktijk met betrekking tot secundaire cardiovasculaire preventie in de Nederlandse huisartspraktijk en proberen we onderliggende redenen voor lage prescriptiecijfers bij secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen te ontrafelen. In deel twee zoeken we naar nieuwe voorspellers die kunnen bijdragen het risico op recidief cardiovasculaire ziekte en functionele achteruitgang op hoge leeftijd beter in te schatten. In deel drie onderzoeken wij bovendien of één van die nieuwe predictoren ook het behandel-effect met lipide-verlagende statines kan voorspellen, waarmee deze predictor mogelijk een extra klinisch voordeel zou kunnen hebben voor oude mensen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.

Deel 1. Huidige praktijk

In **hoofdstuk 2** presenteren wij een studie naar huidige prescriptiecijfers bij secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen, met aandacht voor mogelijke associaties van prescriptiecijfers met het kwetsbaarheids oordeel van de huisarts en met de ernst van cardiovasculaire ziekte. In een populatie van patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte binnen de ISCOPE-studie (een studie naar de effectiviteit van een zorgplan op maat bij patiënten van 75 jaar en ouder, in de jaren 2009-2010 in 46 algemene huisartspraktijken), onderzochten we de prescriptiecijfers van lipide-verlagende- en antitrombotische medicatie gedurende 1 jaar bij de 1350 deelnemers met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire ziekte (mediane leeftijd 81 jaar, 50% vrouw). Optimale behandeling werd gedefinieerd als prescriptie van zowel lipide-verlagende- als antitrombotische medicatie. Huisartsen gaven een kwetsbaarheids oordeel. De ernst van de cardiovasculaire ziekte werd uitgedrukt als 'major' cardiovasculaire ziekte, waaronder hartinfarct, beroerte en arteriële chirurgie werden gerekend, versus 'minor' cardiovasculaire ziekte, waaronder angina pectoris, transient ischemic attack (TIA) en claudicatio intermittens werden geschaard.

De helft van alle deelnemers werd optimaal behandeld. Voor deelnemers van 85 jaar en ouder was dit slechts een derde. In de multivariate analyse (met de factoren leeftijd, geslacht, de ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis en het kwetsbaarheidsoordeel van de huisarts), was het kwetsbaarheidsoordeel van de huisarts niet onafhankelijk geassocieerd met lagere prescriptiecijfers van zowel lipide-verlagende- als antitrombotische medicatie, maar een geschiedenis van 'minor' cardiovasculaire ziekte wel. Lagere leeftijd zelf bleek de sterkste voorspeller voor optimale behandeling.

Concluderend: behandeling met secundaire cardiovasculaire preventieve medicatie op oudere leeftijd is nog steeds beperkt en neemt verder af bij stijgende leeftijd, onafhankelijk van het kwetsbaarheidsoordeel van de huisarts.

In **hoofdstuk 3** proberen we verklaringen voor deze lage prescriptiecijfers te vinden en presenteren we een kwalitatieve studie, bestaande uit vijf focusgroepen met doelbewust gekozen huisartsen en huisartsen in opleiding. In deze focusgroepen over secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen, bleek 'onzekerheid' het belangrijkste thema te zijn. Binnen deze onzekerheid werden vier belangrijke categorieën geïdentificeerd: de richtlijnen zelf, arts gerelateerde factoren, patiënt gerelateerde factoren, en organisatie gerelateerde factoren. Met betrekking tot de richtlijnen gaven huisartsen aan belemmeringen te ervaren vanwege een verondersteld gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing, en een gebrek aan exacte cijfers over de voor- en nadelen van behandeling met secundair preventieve medicatie op hoge leeftijd. Met betrekking tot arts gerelateerde factoren, noemden huisartsen dat 'toepassen van gedeelde besluitvorming' en moge-

lijke preventie van symptomen, de implementatie van de richtlijnen voor secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen gemakkelijker maakten. 'Anticipated regret', met name vrees voor het ontstaan van een beroerte na een TIA, was een motivator voor behandeling voor veel huisartsen, maar dit werd niet genoemd door de huisartsen in opleiding. Patiënt gerelateerde belemmeringen waren: korte levensverwachting en de 'lag time to benefit' (verstreken behandeltijd tot er voordeel ontstaat), bijwerkingen, kwetsbaarheid, en het verstrijken van een lange tijd sinds het ontstaan van de cardiovasculaire ziekte. Een belangrijke patiënt gerelateerde bevorderende factor was vitaliteit en (verwachte) verbetering van de kwaliteit van leven. Alle huisartsen waren het eens over het uiteindelijke doel van secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen: (verwachte) verbetering van kwaliteit van het leven. Wat betreft de organisatie van zorg, realiseerden huisartsen zich dat sommige patiënten uit beeld waren verdwenen en in de kloof tussen huisartsenzorg en ziekenhuiszorg waren beland. Voor optimalisatie van de organisatie van secundaire cardiovasculaire preventie in de huisartspraktijk, werden de aanwezigheid van een praktijk verpleegkundige, gestructureerde ICPC codering, identificatie van patiënten in de kloof tussen eerste en tweede lijn en proactieve jaarlijkse follow up, noodzakelijk geacht.

Vanwege de eerder genoemde onzekerheid wegen huisartsen bewust alle aspecten rondom secundaire cardiovasculaire preventie tegen elkaar af, in nauw overleg met iedere individuele patiënt, met als uiteindelijk doel de verbetering van kwaliteit van leven.

Mogelijkerwijs kan deze sterk geïndividualiseerde zorg voor een groot deel de geobserveerde lage prescriptiecijfers verklaren. Huisartsen gaven aan behoefte te hebben aan specifieke risicokaarten voor secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen, met getallen betreffende herhalingsrisico's en het te verwachten effect van behandeling. Zorgvuldige identificatie van alle patiënten met een cardiovasculaire ziekte, met vervolgens proactieve jaarlijkse follow up, zou kunnen helpen om de zorg voor ouderen met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire ziekte te optimaliseren.

Deel 2. Nieuwe risicovoorspellers

In **hoofdstuk 4** onderzoeken we de voorspellende waarde van de ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis met betrekking tot het optreden van recidief cardiovasculaire ziekte en functionele achteruitgang. Dit doen we bij oudste ouderen in de Leiden 85-plus studie, een observationele prospectieve cohortstudie (inclusie in 1997-1999), met 5 jaar volledige follow up voor recidief cardiovasculaire ziekte (myocard infarct en cerebrovasculair accident), functionele status en ziektespecifieke sterfte. We verdeelden de deelnemers (n = 570) in drie groepen, afhankelijk van de voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte: geen cardiovasculaire ziekte, 'minor' cardiovasculaire ziekte (an-

gina pectoris, TIA, claudicatio intermittens, en/of hartfalen) of 'major' cardiovasculaire ziekte (hartinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) en/of arteriële chirurgie). Tijdens follow up werden data verzameld met betrekking tot incident cardiovasculaire ziekte (myocard infarct en CVA), functionele status (cognitie, functioneren met betrekking tot de activiteiten van het dagelijks leven (ADL), welzijn, en depressie) en ziektespecifieke mortaliteit. Het samengestelde eindpunt bestond uit cardiovasculaire ziekte (myocard infarct en CVA) en cardiovasculaire sterfte. Bij start van de studie op 85 jarige leeftijd had 47% van de deelnemers geen bekende cardiovasculaire ziekte, 22% een 'minor' en 30% een 'major' cardiovasculaire ziekte. Vergeleken met de groep zonder cardiovasculaire ziekte op 85-jarige leeftijd had de groep met 'minor' cardiovasculaire ziekte een anderhalf maal verhoogd, en de groep met 'major' cardiovasculaire ziekte, een bijna drie maal verhoogd risico op de ontwikkeling van een cardiovasculair incident (myocard infarct of CVA) en/of cardiovasculaire mortaliteit. Zowel de aanwezigheid van 'minor' als van 'major' cardiovasculaire ziekte was geassocieerd met een versnelde achteruitgang in cognitief- en ADL functioneren. Dit was het meest uitgesproken in deelnemers met 'major' cardiovasculaire ziekte.

Conclusie: in de algemene bevolking van personen leeftijd van 85 jaar en ouder is de cardiovasculaire voorgeschiedenis een belangrijke prognostische factor. Tevens hebben patiënten met een geschiedenis van een 'major' cardiovasculaire ziekte, een twee keer zo hoog risico op slechte uitkomsten vergeleken met patiënten met een voorgeschiedenis van een 'minor' cardiovasculaire ziekte.

Deze uitkomsten motiveerden ons om ons onderzoek naar de voorspellende waarde van de ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis op hoge leeftijd voort te zetten in het volgende hoofdstuk.

Vanwege verminderde voorspellende waarde van traditionele risicofactoren op hoge leeftijd, onderzoeken we in **hoofdstuk 5** of de ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis en nieuwe (bio)markers aanvullende voorspellende waarde kunnen hebben voor het optreden van recidief cardiovasculaire ziekte bij oudste ouderen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. In de populatie van mensen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte in de Leiden 85-plus Studie (n = 282) onderzochten we de voorspellende waarde met betrekking tot het 5-jaarsrisico op recidief cardiovasculaire ziekte (hartinfarct en CVA) en cardiovasculaire mortaliteit (samengesteld eindpunt) van de traditionele cardiovasculaire risicofactoren, de ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis ('major' cardiovasculaire ziekte: hartinfarct, CVA of arteriële chirurgie), en plasmaspiegels van nieuwere cardiovasculaire biomarkers (geschatte nierfunctie (MDRD), CRP, homocysteïne en NT-proBNP). Tijdens 5 jaar follow up overleed 56% van deelnemers en 39% van de deelnemers ontwikkelde een recidief cardiovasculaire ziekte, of overleed aan een cardiovasculaire ziekte. Individueel

waren een voorgeschiedenis van met 'major' cardiovasculaire ziekte, CRP, homocysteïne en NT-proBNP geassocieerd met het samengestelde eindpunt bestaande uit recidief cardiovasculaire ziekte en sterfte. Het risicomodel met alleen traditionele risicofactoren had een C-statistic van 0.59. Van alle vijf nieuwe markers verbeterde alleen toevoeging van NT-proBNP deze C-statistic. Op individueel niveau verbeterde de risicoclassificatie (berekend met de netto reclassificatie verbetering (NRI) zonder categorie-indeling), bij toevoeging van NT-proBNP aan de traditionele risicofactoren bij 39% van de deelnemers. Bij toevoeging van de voorgeschiedenis van 'major' cardiovasculaire ziekte was dit bij 27% van de deelnemers het geval.

Conclusie: bij risicoschatting betreffende het hernieuwd optreden van cardiovasculaire ziekte en sterfte bij de oudste ouderen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, zou met name het gebruik van NT-proBNP moet worden overwogen.

Bij ouderen neemt het belang van het behoud van zelfstandigheid allengs toe, en daarom onderzochten wij in **hoofdstuk 6** vervolgens of NT-proBNP op zeer hoge leeftijd ook achteruitgang in functioneren kan voorspellen in de gehele populatie van de Leiden 85-plus Studie. De mediaan van de NT-proBNP spiegel was 351 pg/ml voor mannen en 297 pg/ml voor vrouwen. Tijdens 5 jaar follow up, hadden deelnemers in de hoog NT-proBNP groep een versnelde achteruitgang in cognitief- en ADL functioneren. Risico's voor de ontwikkeling van hartfalen, atriumfibrilleren, myocard infarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit, niet-cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit waren in deze groep ook twee- tot vijfvoudig verhoogd ten opzichte van de deelnemers in de laag NT-proBNP groep, onafhankelijk van andere bekende risicofactoren.

Concluderend: bij de oudste ouderen voorspelt NT-proBNP versnelde cognitieve en functionele achteruitgang, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Bepaling van de NT-proBNP serumspiegel bij de oudste ouderen kan helpen degenen te identificeren met een hoog risico op functionele achteruitgang en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Deel 3. Additionele klinische waarde

Hoofdstuk 7 omvat een post-hoc analyse bij deelnemers (n = 2348, leeftijd 70-82 jaar, gemiddelde leeftijd 75 jaar) met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten binnen de PROSPER studie (inclusie 1997-1999), een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie naar het behandel-effect van pravastatine bij ouderen met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. Eerst berekenden we de voorspellende waarden van verschillende predictie modellen met en zonder NT-proBNP, met betrekking tot recidief cardiovasculaire ziekte (myocard infarct en CVA) en cardiovasculaire sterfte gedurende

twee en half jaar follow up. De drie onderzochte modellen waren: een model met daarin opgenomen leeftijd en geslacht, een model met de traditionele risicofactoren (inclusief de cardiovasculaire voorgeschiedenis) en een model met de momenteel beschikbare SMART risico score (ontwikkeld in een jonger cohort met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar). Daarna onderzochten we het effect van behandeling met pravastatine in hoog- en laag risicogroepen, zoals berekend met deze modellen.

De modellen met leeftijd en geslacht, traditionele risicofactoren en SMART risico score, hadden een vergelijkbare voorspellende waarde met betrekking tot het gecombineerde eindpunt (area under the curve (AUC) respectievelijk 0,58, 0,61 en 0,59). Toevoeging van NT-proBNP aan deze modellen verbeterde de AUCs met respectievelijk 0,07, 0,05, en 0,06. De risicoclassificatie (uitgedrukt in NRI's) met toevoeging van NT-proBNP aan deze modellen verbeterde bij respectievelijk 41%, 39% en 25% van de deelnemers.

Wat betreft voorspelling van het behandel-effect: de number needed to treat (NNT) met pravastatine gedurende 2,5 jaar voor patiënten met een hoog berekend risico (hoogste tertiaal) volgens het model met alleen leeftijd, geslacht en NT-proBNP, was 12, in vergelijking met een NNT van 115 voor patiënten met een laag berekend risico (laagste tertiaal).

In conclusie: bij secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen is de voorspellende waarde van traditionele risico factoren en de SMART risk score beperkt. Toevoeging van NT-proBNP aan al deze modellen verbetert voorspelling van recidief cardiovasculaire ziekte en sterfte. Een minimaal model bestaande uit leeftijd, geslacht en NT-proBNP voorspelt net zo goed als complexe risicomodellen met toevoeging van NT-proBNP. Bij moeilijke dilemma's aangaande het starten, voortzetten of stoppen van preventieve behandeling, kan NT-proBNP artsen helpen om patiënten te identificeren die het meeste baat kunnen hebben van proactieve follow up.

Hoofdstuk 8 is de algemene discussie. Eerst vatten we de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samen. Vervolgens gaan we dieper in op frequent voorkomende klinische dilemma's bij secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen, zoals (ernstige) bijwerkingen, polyfarmacie, therapietrouw en de aanwezigheid van kwetsbaarheid.

Vervolgens passeren methodologische aspecten de revue: vergelijking van predictie modellen, verbeteringen in risicoclassificatie van patiënten (NRI), predictieonderzoek versus causaal onderzoek, en de toegevoegde waarde van het gebruik van 'directed acyclic graphs' (DAGs).

Geëindigd wordt met overwegingen aangaande patiënten perspectief, perspectief voor de samenleving, mogelijke klinische implicaties, en enkele aanbevelingen voor verder onderzoek.

Conclusie In dit proefschrift wordt vastgesteld dat met betrekking tot secundaire cardiovasculaire preventie bij ouderen er nog steeds sprake is van lage prescriptiecijfers, deels vanwege sterk geïndividualiseerde zorg voor deze, vaak complexe, patiënten, en deels vanwege het uit het oog verliezen van patiënten in de kloof tussen eerste en tweede lijn. Uit de focusgroep discussies met huisartsen bleek dat het wenselijk is om in de richtlijnen meer rekening te houden met de heterogeniteit van oudere patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, en dat richtlijnen op maat zouden moeten worden ontwikkeld voor ouderen.

Tot die tijd kunnen de bevindingen in dit proefschrift behulpzaam zijn bij twijfels rondom beslissingen betreffende starten, stoppen of voortzetten van secundaire cardiovasculaire preventieve behandeling op hoge leeftijd. De ernst van de cardiovasculaire voorgeschiedenis, en met name de NT-proBNP serumspiegel, kunnen helpen om het risico op recidief cardiovasculaire ziekte, alsmede op cognitieve en functionele achteruitgang, in te schatten. Tevens kan NT-proBNP behulpzaam zijn bij het inschatten van het te verwachten behandel-effect van statines.

Met het oog op verbetering van de zorg voor ouderen met een cardiovasculaire ziekte, adviseren we strikte ICPC codering van alle cardiovasculaire ziekten en proactieve follow up van alle oude patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. Vervolgens kan de individuele behandeling geoptimaliseerd worden met behulp van risicopredictie, en het samen met de patiënt zorgvuldig afwegen van al de voor en nadelen van secundaire cardiovasculaire preventieve behandeling.

