

CORONAIR ATHEROSCLEROSE

“HEARTS TOO YOUNG TO DIE”

P.J. DE FEIJTER

CORONAIR ATHEROSCLEROSE

“HEARTS TOO YOUNG TO DIE”

P.J. DE FEIJTER

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0661-3

© Pim J. de Feijter, oratiereeks Erasmus MC
13 mei 2009

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

CORONAIR ATHEROSCLEROSE

“HEARTS TOO YOUNG TO DIE”

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
bij het afscheid als hoogleraar
In de niet-invasieve diagnostiek van
ischemische hartziekten aan het Erasmus MC,
faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam.
Op 13 mei 2009

door

Pim J. de Feijter

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van de Raad van Bestuur,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

Alhoewel het hart niets anders is dan een holle pomp die het bloed rond pompt blijft het intrigerend orgaan, waar veel meer aan toegekend wordt dan de pompwerking. Het hart is door de eeuwen heen een bron van inspiratie geweest voor kunstenaars, schilders, musici, geliefden, vrienden en wetenschappers. Het hart heeft mij al gedurende mijn studie Geneeskunde aangetrokken, al had ik toen nog het simpele idee dat het hart alleen maar een mechanische motor was, het best vergelijkbaar met de motor van een auto, met pomp, kleppen en elektrische bedrading. Deze wat simpele beschouwing is intussen danig bijgesteld en we zien het hart niet meer als een op zichzelf staande pomp, maar in samenhang met alle regel-systemen van het lichaam om de vraag naar zuurstof te beantwoorden. Wat aanvankelijk simpel leek is oneindig veel ingewikkelder en met name ziekte van de kransvaten, coronair atherosclerose, werd aan het begin van mijn studie nog beschouwd als dichtslibben door lipiden stapeling in de vaatwand, maar wordt nu gezien als een chronisch ontstekingsproces, waarbij lipiden accumulatie, immuun systeem, bloedplaatjes en stollingsfactoren een ingewikkelde rol spelen.

De meest voorkomende ziekte in de westerse samenleving is atherosclerose van de coronaire arteriën, dat kan leiden tot diffuse aantasting of tot lokale vernauwingen van de kransslagader waardoor aanbod van bloed naar de hartspier afneemt en ischemie (zuurstof tekort) optreedt. Het tekort aan bloed toevoer veroorzaakt ischemische klachten die chronisch kunnen zijn, angina pectoris of acuut kunnen optreden, het acute coronair syndroom zich uitend als acuut hartinfarct of plotse dood.

Terugkijkend is mijn visie op de cardiologie in de loop der jaren veranderd, in die zin dat ik aan het begin van mijn carrière voornamelijk geïnteresseerd was in de behandeling van ischemische hartziekte, maar aan het eind van mijn carrière veel meer oog heb gekregen voor de preventie van ischemische hartziekten, daarmee erkennend dat ik, als behandelend cardioloog van b.v. het acute hartinfarct veelal te laat was, het kwaad was reeds geschied en hoe nuttig en levensreddend ook, ik slechts de opgelopen hartschade kon beperken. Immers we zien steeds vaker dat zowel ouderen als jongeren regelmatig roken, fastfood eten, te zwaar zijn, geen sport bedrijven of nauwelijks bewegen en te veel alcohol nuttigen, allemaal leidend tot een hogere kans op cardiovasculaire ziekte. Het lijkt op dweilen (behandelen) met de kraan open (geen preventie).

In mijn afscheidsrede wil ik graag enkele facetten belichten aangaande de diagnose, preventie en behandeling van ischemische hartziekten waar ik het overgrote deel van mijn professionele leven als cardioloog mee bezig ben geweest.

Coronaire Atherosclerose: de ziektelast in Europa en Wereldwijd

Volgens cijfers uit 2004 zijn Hart-en-Vaatziekten (HVZ) gemiddeld genomen verantwoordelijk voor ongeveer 40% van de totale sterfte in Europa en bij ouderen is dit ongeveer 50%¹. De gemiddelde sterfte door HVZ bedraagt 5.1 per 1000 inwoners voor mannen en 3.4 voor vrouwen. Er blijkt een groot verschil te zijn in cardiale sterfte in de verschillende Europese landen. Er is een duidelijke oost-west gradient met beduidend hogere sterfte in de Russische Federatie 8.3/1000 en veel minder sterfte in Frankrijk, Spanje 1.6-1.9/1000 inwoners.

Ischemische hartziekte (IHZ) is de belangrijkste doodsoorzaak van alle sterfte door HVZ in Europa met ongeveer 2 miljoen doden per jaar in 2004. Meer dan 1 op de 5 van de totale sterfte wordt zowel bij vrouwen (22%) als bij mannen 21% veroorzaakt door IHZ.

In 2001 kan eenderde van de totale sterfte wereldwijd worden toegeschreven aan de gevolgen van hart- en vaatziekten². Echter er zijn wereldwijd grote verschillen in de sterfte tengevolge van hart en vaatziekten. (tabel 1) Sterfte door HVZ en IHZ komt het vaakst voor in Rusland en andere Oost-Europese landen en is het laagst in Frankrijk en Japan

Tabel 1
Sterfte per 100.000 individuen per jaar bij mannen en vrouwen met leeftijd 35 – 74 jaar in verschillende landen.

	Hart-vaatziekte		Ischemische hartziekten		Totale sterfte	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
Rusland	1187	540	639	230	2502	1001
Polen	628	284	272	86	1593	678
Ierland	422	183	277	92	1034	695
China	389	273	106	71	1003	663
USA	348	177	219	91	1005	622
Nederland	299	132	151	68	890	616
Frankrijk	208	74	83	20	955	403
Japan	186	81	67	19	768	337

International Cardiovascular Disease Statistics 2001

Coronaire Atherosclerose: ziektelast in Nederland

In Nederland overleden in 2007 meer vrouwen dan mannen aan de gevolgen van Hart en vaatziekten. (Tabel 2)³. De sterfte door HVZ bij vrouwen is nog steeds de meest voorkomende oorzaak van sterfte in Nederland met name omdat er een groot aantal oudere vrouwen overlijdt aan de gevolgen van HVZ. Het aantal doden door HVZ bij vrouwen jonger dan 70 jaar was 2467 en indien ouder dan 70 jaar 19.505; voor mannen is dit respectievelijk 4397 en 14439 doden. In 2007 stierven meer mannen door carcinoom dan door HVZ. Er overlijden meer vrouwen aan de gevolgen van cerebro-vasculaire aandoeningen (beroerte) terwijl de mannen vaker overlijden aan de gevolgen van IHZ. (Tabel 3)

Over de afgelopen 20 tot 25 jaren zien we een afname in de sterfte in HVZ bij vrouwen en mannen. De afname in sterfte is groter voor mannen dan voor vrouwen. (Tabel 4) Echter, de daling in de sterfte aan HVZ heeft een prijs en de verschuiving van acute hartaandoeningen naar chronische aandoeningen betekent een toenemende frequentie van hartfalen. De afname in de sterfte voor HVZ bedraagt bij vrouwen 48% en bij mannen 56% terwijl de afname door kanker duidelijk minder was en voor vrouwen 7% bedraagt en voor mannen 25%. De ziektelast kan ook worden weergegeven in het aantal ziekenhuisopnamen in Nederland. Mannen worden vaker opgenomen tengevolge van IHZ dan vrouwen. Het aantal ziekenhuis opnamen voor mannen was 58426 (31%) versus 18.233 (13%) voor vrouwen.

Tabel 2
Doodsoorzaken in Nederland, absolute getallen en percentages in 2007

Doodsoorzaak	Vrouwen		Mannen	
	N	%	N	%
Hart en vaatziekten	21.693	32	19.662	30
Kwaadaardige nieuwvorming	18.084	27	21.701	33
Longziekten	6.438	9	7.098	11
Andere oorzaken	21.740	32	16.336	25
Totaal	67.955	100	64.797	100

Tabel 3**Absolute aantallen overleden (%) per ziekte categorie binnen hart en vaatziekten in Nederland in 2007**

Doodsoorzaak	Vrouwen		Mannen	
	N	%	N	%
Ischemische hartziekten	5.117	23	6.759	34
Acuut hartinfarct	3.598		4.566	
Cerebrovasculaire aandoeningen	5.784	27	3.734	19
Totale HVZ sterfte	21.963	100	19.662	100

Tabel 4**Absolute aantallen sterftegetallen per 100.000 in de periode 1980 – 2007 in Nederland**

Jaartal	Hart-vaatziekte		Ischemische hartziekte		Cerebro-vasculaire aandoeningen	
	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen
1980	338	395	132	215	95	75
1990	354	354	124	176	99	67
2000	304	304	93	126	94	60
2007	265	243	62	83	69	46

Toekomstverwachting frequentie van hart- en vaatziekten

De toekomstverwachting van de WHO betreffende de wereldwijde ziektelast van verschillende ziekten in 2020 is recent gepubliceerd in een serie artikelen in de Lancet⁴. Murray en Lopez voorspellen dat er vergeleken met doodsoorzaken in 1990 weliswaar belangrijke verschuivingen zullen optreden, maar dat ischemische hartziekten en cerebro-vasculaire aandoeningen, die de hoofdoorzaak waren in 1990 dit nog steeds zullen zijn in 2020. Dit komt doordat de sterfte in ontwikkelingslanden daalt door betere behandeling van maagdarm, perinatale en infectie ziekten, waardoor patiënten overleven en grotere kans lopen op het krijgen van cardiovasculaire ziekte (CVZ). (Tabel 5) Bovendien verwacht men dat door de toename van het aantal individuen met obesitas, metabool syndroom, en diabetes en de toename wereldwijd van sigaretten roken, met name door toenemend tabaks gebruik in China, India en andere Aziatische landen, het aantal patiënten met CVZ zal toenemen.

Tabel 5
Rangorde van de belangrijkste doodsoorzaken in de wereld

Ziekte	1990	2020
Ischemische hartziekte	1	1
Cerebro-vasculaire aandoening	2	2
Respiratoire infecties	3	4
Diarree	4	11
Perinatale aandoeningen	5	16
COPD	6	3
Tuberculose	7	7
Mazelen	8	27
Verkeersongevallen	9	6
Carcinoom luchtwegen	10	5
Malaria	11	29
Zelf-doding	12	10
Levercirrose	13	12
Maag kanker	14	8
Diabetes mellitus	15	19

Risicofactoren en Totaal Risico Profiel

Coronair atherosclerose is een chronische ziekte, die reeds vroeg in het leven begint, jaren klachtenvrij verloopt en op middelbare en oudere leeftijd klinisch tot uiting komt. De pathogenese van atherosclerose is (nog) niet geheel ontrafeld maar duidelijk is dat verschillende risico factoren een belangrijke rol spelen. De belangrijkste risico factoren (RF) zijn: hoge leeftijd, mannelijk geslacht, verhoogd cholesterol gehalte, roken, verhoogde bloeddruk, suikerziekte en (abdominale) obesitas (overgewicht)⁵. Een frequent voorkomend misverstand is de gedachte dat risicofactoren slechts bij ongeveer 50% van de patiënten aanwezig zou zijn. Dit is echter geheel onjuist en twee recente studies hebben aangetoond dat conventionele RF voorkomen bij ongeveer 80% tot 100% van de patiënten die ofwel bekend met CVZ of voorafgaan aan het optreden van fatale en niet-fatale ischemische hartziekte^{6,7}. Individuen die niet bekend zijn met IHZ worden blootgesteld aan tenminste één risicofactor in 58% tot 85% van de gevallen.

Alhoewel elke risicofactor op zich van belang is, zijn ze niet onafhankelijke maar met elkaar verweven. Coronair atherosclerose is meestal multifactorieel bepaald en daarom heeft het geïsoleerd aanpakken van een enkele risicofactor beperkingen. Dit heeft geleid tot het concept dat het beter is het totale risico per persoon te bepalen. Dit kan b.v. geïllustreerd worden aan een paar klinische voorbeelden (Tabel 6). Het totale risico betekent de kans op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte (CVZ) gedurende een gedefinieerde tijdsperiode, b.v. gedurende 10 jaar. Om een en ander makkelijk en inzichtelijk te maken zijn op basis van vervolg onderzoeken, verschillende risicokaarten ontworpen. De meeste bekende zijn de Europese risicokaart, de SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) en de Amerikaanse Framingham Risk Score. (FRS)^{8,9}. De FRS is verkregen uit onderzoek van 5209 personen woonachtig in het Amerikaanse stadje Framingham dat is begonnen in 1948.

Tabel 6
Totale risico bepaling cardiovasculaire ziekte

Geslacht	Leeftijd	Cholesterol	Bloeddruk	Roken	Totale risico %
	jaar	mmol/L	mmHg		10 jaar
Vrouw	60	8	120	o	2
Vrouw	60	7	140	+	5
Man	60	6	160	o	8
Man	60	5	180	+	19

De FRS is gebaseerd op leeftijd, geslacht, roken, totaal cholesterol en systolische bloeddruk. Op basis van deze risicofactoren wordt de kans op het ontwikkelen, over een periode van 10 jaar, van CVZ (cardiale dood, hartinfarct, coronair insufficiëntie, angina pectoris) geschat. De SCORE is gebaseerd op de data verkregen uit 12 Europese cohort studies, totaal 200.000 personen omvattend, met een observatie periode van 3 miljoen persoonsjaren en 7000 fatale cardiovasculaire ziektegevallen. De SCORE-risicokaart voorspelt de incidentie op totale sterfte door CVZ gedurende een periode van 10 jaar. (figuur2) Een hoog risico wordt gedefinieerd als $\geq 5\%$ kans op de incidentie van CVZ met dodelijke afloop gedurende de eerstvolgende 10 jaar.

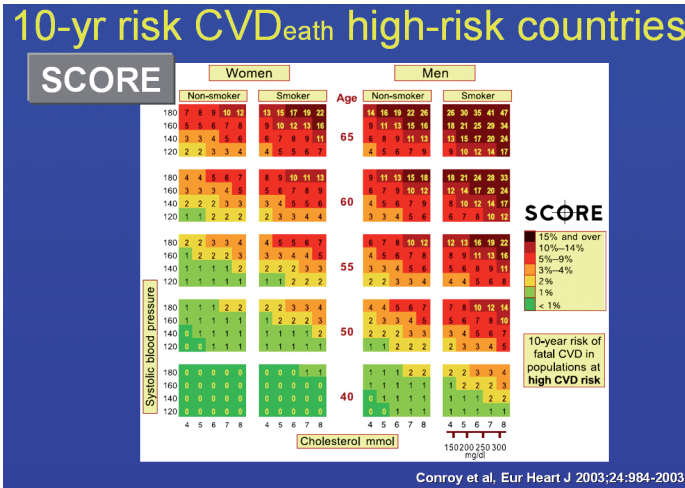
Hoogrisico individuen zijn personen met:

- 1 aanzienlijk verhoogde waarde van een enkele RF
 - totaal cholesterol ≥ 8 mmol/L (≥ 320 mg/dl)
 - LDL-C ≥ 6 mmol/L (≥ 204 mg/dl)
 - bloeddruk $\geq 180/100$ mm Hg.
- 2 meerdere RF
 - 10 jaar CV sterfte $\geq 5\%$ (SCORE)
 - of $\geq 5\%$ indien geëxtrapoleerd naar 60 jarige leeftijd
- 3 diabetes mellitus
 - diabetes mellitus
 - diabetes mellitus type 1 met microalbuminurie

De SCORE-risicokaart is aangepast voor gebruik in Europese landen met laag of hoog risico op CVZ. De lage SCORE-risicokaart moet worden gebruikt voor België, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Spanje, Zwitserland en Portugal; de hoge SCORE risicokaart geldt voor alle andere Europese landen.

In de afgelopen 20 jaar is de sterfte door CVZ afgenomen, en de vraag is, gezien de vele voorlichting en bekendheid met RF, of het risicoprofiel is veranderd, waardoor de sterftedaling kan worden verklaard. (Tabel 4). Echter, uit de gegevens van een Amerikaans onderzoek bleek dat het risico profiel niet veranderd is in de periode van 1988-1994 (14,706 personen) vergeleken met de periode van 1999-2002. (Tabel 7)¹⁰.

Figuur 2



Tabel 7
Onveranderd risicoprofiel gebaseerd op de Framingham Risk Score
(Kans op ischemische hartziekte binnen 10 jaar)

	1988-94			1999-2002		
	laag	matig	hoog	laag	matig	hoog
Risicoprofiel	<10%	10-20%	>20%	<10%	10-20%	>20%
Mannen %	66	20	15	65	20	16
Vrouwen %	86	4	10	86	4	10

Lange termijnvoorspelling van Ischemische Hartziekte

“Prediction is very difficult, especially about the future” Niels Bohr.

Voorspellen blijft een hachelijke zaak, en veelal blijkt men foutief te voorspellen. De SCORE en Framingham Risk Score voorspellen de kans op het krijgen van de ziekte over een periode van 10 jaar. Maar de risico blootstelling vindt levenslang plaats en de 10 jaar risico schatting geeft daarom slechts een beperkt inzicht in de levenslange kans op het krijgen van de ziekte. Daarom heeft men het concept van levenslang risico op het krijgen van de ziekte ontwikkeld dat kan worden toegeschreven aan blootstelling van risicofactoren, (aannemend dat er een causaal verband is). Dit wordt genoemd “lifetime attributable risk” (LAR). De LAR geeft een schatting van het absolute risico op het krijgen van de ziekte gedurende de rest van het leven, rekening houdend met het competitieve risico op dood door andere oorzaken voordat de ziekte zich heeft geopenbaard. Of anders gezegd wat is de kans op het krijgen van de ziekte voordat men overlijdt tengevolge van een andere oorzaak. (ziekte, ongeval). De LAR geeft een beduidend ander inzicht in de kans op het krijgen van de ziekte. Bij een man van 50 jaar met 1 RF (b.v.verhoogd cholesterol $\geq 240\text{mg/dl}$) heeft een 10 jaars risico op IHZ van 15%, maar een levenslang risico van 63% (indien levend tot 90 jaar); een vrouw van 50 jaar met, 1 RF (b.v.verhoogd cholesterol $\geq 240\text{mg/dl}$) heeft een 10-jaars risico van 8% (laag risico) maar toch een levenslang risico van 39%¹¹. Hieruit blijkt dat het 10-jarige risico niet alle individuen identificeert met een verhoogd levenslang risico, waardoor kostbare tijd verloren gaat met het beginnen van preventieve maatregelen.

De gemiddelde levenslange kans op het krijgen van ischemische hartziekte voor mannen en vrouwen op de verschillende leeftijden wordt weergegeven in de tabel 8.

Het levenslange risico is een gemiddelde waarde voor een bepaalde populatie en de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren zal het risico ofwel verhogen of verlagen (Tabel 9 en figuur 3)¹². De levensverwachting bij mannen zonder RF is 39 jaar en neemt af tot 28 jaar indien er ≥ 2 RF zijn; voor vrouwen is dit 39 jaar afnemend tot 31 jaar. Helaas is het percentage individuen zonder RF bijzonder laag <5% en het merendeel heeft licht verhoogde of 1 RF en ongeveer 20% heeft ≥ 2 RF. Bij al deze levenslange risico schattingen geldt voor rokers een inschattingsprobleem omdat ze gemiddeld ongeveer 5 jaar korter leven, en daardoor is het levenslange risico minder op IHZ omdat rokers eerder sterven.

Tabel 8

**Levenslange kans op krijgen van cardiale dood,
niet fataal infarct of acuut coronair syndroom (levend tot 95 jaar)**

Leeftijd	Levenslange kans %	
	mannen	vrouwen
40	43	25
50	41	25
60	38	24
70	33	21

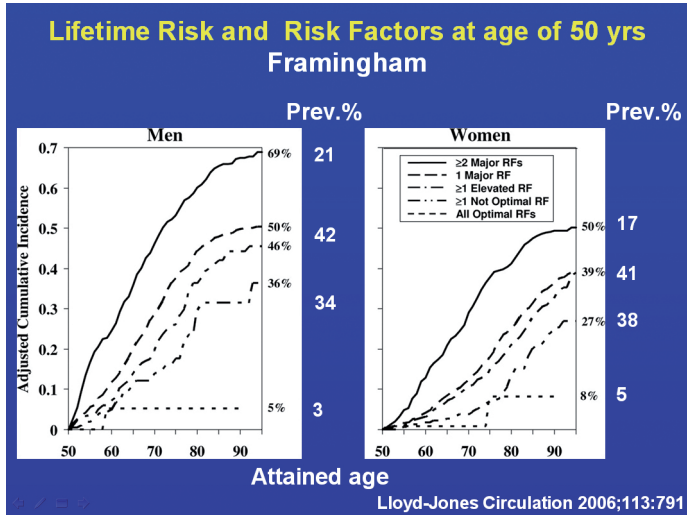
Tabel 9

**Levenslang risico voor IHZ en gemiddelde overleving voor mannen en vrouwen
50 jaar oud met verschillende risicofactoren (levensduur tot 95 jaar) (Framingham)**

Risicoprofiel	Mannen		Vrouwen	
	Levenslang risico %	Overleving jaar	Levenslang risico %	Overleving jaar
Geen RF*	5.2	>39	8.2	>39
Licht verhoogd	40	35	30	39
1 RF*	51	30	39	35
≥ 2 RF*	69	28	50	31

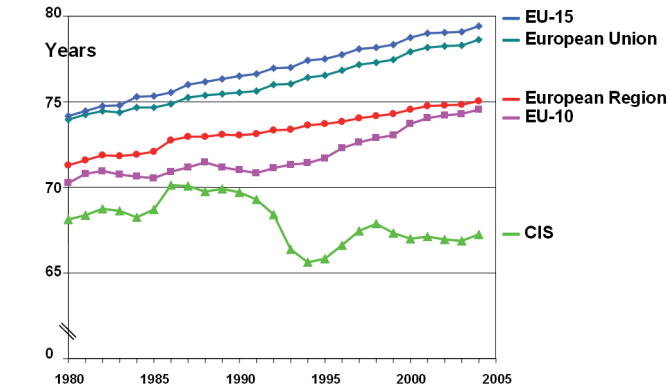
RF* = risicofactor

Figuur 3



Figuur 4

Life expectancy at birth in Europe



Behandeling Ischemische Hartziekte

W e spreken graag van triomfen in de Geneeskunde en de enorme verbetering van de levensverwachting door medisch ingrijpen. Echter, enige bescheidenheid is hier op zijn plaats. Sinds 1900 is de levensverwachting met ongeveer 30 jaar toegenomen in Europa en USA. (figuur 4). De bijdrage van de geneeskunde is echter bescheiden, met ongeveer 5 jaar verlenging door vooruitgang in het medisch kunnen en het leeuwendeel door verbetering van de kwaliteit van water en voedsel, sanitaire voorzieningen, veiligheid en betere behuizing. Echter in de loop der jaren is de behandeling en daarmee de levensverwachting van ischemische hartziekte sterk verbeterd. Voor 1960, d.w.z. voor de introductie van CCU's, bedroeg de ziekenhuissterfte tengevolge van het acute hartinfarct 25-30%, dit daalde met de introductie van de CCU tot ongeveer 16% en heden ten dage is de 30 dagen mortaliteit tussen de 4% en 6% door moderne behandeling met percutane coronaire interventie, fibrinolyse en antistollingsmedicatie^{13,14}. Secundaire preventie met aspirine, statinen, β -blocker, en ACE-remmers hebben de prognose na overleving van een hartinfarct aanzienlijk verbeterd. Ook de behandeling van het acute coronaire syndroom is sterk verbeterd met PCI, stents en gebruik van modernere antiplaatjes behandeling (GP 11b / 111a) (Tabel 10)¹⁵.

Alhoewel we altijd hebben aangenomen dat PCI niet de prognose maar alleen de symptomen verbetert laat een recente meta-analyse een andere uitkomst zien met verbetering van de lange termijnprognose (± 4 jaar) in het voordeel van PCI vergeleken met medicamenteuze behandeling (Tabel 11)¹⁶.

Van 1980 tot 2000 is er gestage daling van de leeftijdsgecorrigeerde sterfte door ischemische ziekten vastgesteld in een studie van Amerikaanse volwassenen tussen de 25 en 85 jaar oud. De sterfte daalde van 543 naar 267 doden per 100.000 mannen (van 5.5% naar 2.7%) en van 264 naar 135 doden per 100.000 vrouwen (2.7% naar 1.4%). Onderscheid werd gemaakt tussen de bijdrage van medische behandeling (47%) en modificatie van bestaande risicofactoren (44%) (Tabel 12)¹⁷.

Tabel 10
Moderne behandeling Non-STEMI: Meta-analyse
(8375 patiënten, met 2 jaar vervolgonderzoek)

	Vroeg invasieve strategie	Conservatieve strategie	P-waarde
Totale sterfte %	4.9	6.5	0.001
Niet-fataal MI %	7.6	9.1	0.012

Tabel 11**Medicamenteuze behandeling versus PCI : meta-analyse**

	Medische behandeling	PCI (stents)	Relatieve reductie%
Lange termijn 4 jaar	(3838)	(3675)	
Totale sterfte %	8.7	7.4	20
Cardiale sterfte %	5.4	4.1	26
Niet fataal MI %	9.3	8.7	10

Tabel 12**Daling sterfte door Ischemische Hartziekten in USA in 2000 vergeleken met 1980**

Medische behandeling	47%	Modificatie RF	44%
Secund. preventie	11%	cholesterol	22%
ACS	10%	bloeddruk	20%
Hartfalen	9%	niet roken	12%
Revascularisatie	5%	inactiviteit	5%
Anders	12%	Echter toename door	
		BMI	8%
		Diabetes	10%

Preventie Ischemische Hartziekten.

“An ounce of prevention is a ton of work” P.S. Frame 1990.

Zoals overall in de Westerse Wereld zijn ook in Nederland de kosten van de gezondheidszorg gestegen. In 2000 bedroegen de kosten 30 miljard euro en dit steeg in 2008 naar 53 miljard euro. (bron CBS)

De voortdurend stijgende kosten van de gezondheidszorg is een voortdurende bron van zorg en de kosten moeten in balans worden gebracht met andere kosten, zoals onderwijs, woningbouw, infrastructuur, waterhuishouding etc, die eveneens noodzakelijk zijn om een land leefbaar te houden.

De beheersing van de kosten van de gezondheidszorg met behoud van de gezondheid van de mensen is een eeuwenoud probleem. De oude Grieken probeerden een balans te vinden tussen enerzijds preventie, gesymboliseerd door de godin Hygeia en behandeling gesymboliseerd door de god Aesculapius. Hygeia was de bewaker van de gezondheid en mensen zouden gezond blijven als ze zich hielden aan matigheid en redelijkheid, ofwel de godin van de gezonde leefstijl en daarmee besparing van de kosten. Aesculapius daarentegen, was de god die zich bezig hield met oorzaak en behandeling van ziekten die nu eenmaal gepaard gaan met kosten. Een goede balans is noodzakelijk tussen deze twee goden om enerzijds de kosten te beheersen en anderzijds de vooruitgang in het medisch kunnen te bevorderen.



Algemeen

Het is bekend dat lage dosering aspirine het risico op hartinfarct, cerebro-vasculaire aandoeningen en cardiovasculair sterfte reduceert bij mannen en vrouwen die bekend zijn met cardiovasculair ziekte (secundaire preventie).

Het gebruik van lage dosis (<162 mg/dag) aspirine als primaire preventie is meer omstreden, omdat weliswaar aspirine de kans op het krijgen van cardiovasculaire aandoeningen kan voorkomen, maar de prijs die daar voor betaald moet worden is een verhoogde kans op het krijgen van (fatale) bloeding (maagdarmkanaal of hersenbloeding). Een recente meta-analyse toonde aan dat bij vrouwen aspirine een 12% reductie geeft van cardiovasculaire afwijkingen, een 17% reductie van beroerte en bij mannen 14% reductie van cardiovasculaire afwijkingen en 32% op van hartinfarct (Tabel 13)¹⁸. Echter de kans op bloeding was sterk verhoogd met 68% bij vrouwen en 72% bij mannen. Vanwege de positieve en negatieve affecten van aspirine moet men een afweging maken bij wie aspirine al of niet nuttig is. Men zou het gebruik van aspirines kunnen overwegen bij individuen met een hoge kans op cardiovasculaire aandoening (Tabel 14)¹⁹.

Tabel 13
Primaire preventie met aspirine bij vrouwen
(51.342) 1285 cardiovasculaire ziektegevallen

Ziekte	odds ratio		odds ratio	
	Cardiovasculair dood/MI	0.88	(0.79 – 0.99)	bloeding 1.68
CVA (ischemie)	0.83	(0.70 – 0.79)		

Geen effect op MI of cardiale dood

Primaire preventie bij mannen (44.114) 2047 cardiovasculaire ziektegevallen

Ziekte	odds ratio		odds ratio	
	Cardiovasculaire dood,MI,CVA	0.86	(0.78 – 0.94)	bloeding 1.72
Hartinfarct	0.68	(0.54 – 0.86)		

CVA of cardiovasculaire dood:geen effect

Tabel 14
Voor en nadelen van behandeling met aspirine gedurende 5 jaar per 1000 individuen met verschillend risicoprofiel

	Risiko op IZH in 5 jaar		
	1 %	3 %	5 %
Totale sterfte	geen effect	geen effect	geen effect
Fatale niet-fatale Ischemische hartaandoening	1 – 4 vermeden	4 - 12 vermeden	6 – 20 vermeden
Hersenbloeding	0 – 2 veroorzaakt	0 – 2 veroorzaakt	0 – 2 veroorzaakt
Maagdarm bloeding	2 – 4 veroorzaakt	2 – 4 veroorzaakt	2 – 4 veroorzaakt

Gebaseerd op een relatieve risico reductie van 28%

N.B bij ouderen (>70 jaar) is het risico op maagdarm bloedingen wellicht 2 – 3 x hoger

Modificeerbare Risicofactoren

In een groot wereldwijd onderzoek naar de relatie tussen modificeerbare risicofactoren en incidentie van hartinfarct is gebleken dat er negen makkelijk te meten risicofactoren zijn die een belangrijke rol spelen (Tabel 15)²⁰. Samen kunnen deze negen risicofactoren verantwoordelijk gesteld kunnen worden voor het krijgen van een hartinfarct bij 90% van de mannen en bij 94% van de vrouwen. Roken en hypercholesterolemie zijn wereldwijd de 2 belangrijkste modificeerbare risicofactoren, die samen in 66% van de gevallen betrokken zijn met het krijgen van een hartinfarct. Interessant was dat de dagelijkse consumptie van groente en fruit, regelmatig lichamelijke inspanning en niet roken het risico op hartinfarct met 75% vermindert vergeleken met een roker met slechte levensstijl.

De belangrijkste conclusie van de InterHeart studie is gezien de modificeerbaarheid van de risicofactoren dat het krijgen van een hartinfarct grotendeels voorkomen zou kunnen worden.

Tabel 15

Interheart-Studie: wereldwijd (52 landen) 12.461 met hartinfarct vergeleken met 14.637 controles.

Modificeerbare Risicofactoren	Bijdrage RF %		
Roken	36	psychosociale factoren	33
Lipiden	49	geen groente, fruit	14
Hypertensie	18	alcohol	7
Diabetes	10	lichamelijke activiteit	12
Abdominale adipositas	20		

Cholesterol

Ongeveer 20% van het aantal nieuwe gevallen van IHZ is toe te schrijven aan een verhoogd cholesterolgehalte. Uit onderzoek in Nederland tussen 1998 en 2001 bleek dat 1 op de 7 volwassenen (20 tot 70 jaar) een cholesterol had van > 6,5 mmol/L. Indien de Europese norm van 5,0 mmol/L als bovengrens van normaal zou worden gehanteerd zou ongeveer 60% van de volwassenen een verhoogd cholesterol hebben.

Door gerichte voedingsinterventie kan een daling van het cholesterol gehalte worden bereikt van 10% tot 20% hetgeen gepaard gaat met een daling van de sterfte van 10% tot 15%.

De ontdekking van statine door Akira Endo en collega's in 1976 heeft de deur geopend voor effectieve preventieve cardiologie.

Secundaire preventie met statinen reduceert de kans op cardiale sterfte en hartinfarct met 20-30% bij mannen, vrouwen, jong en oud en bij patiënten met diabetes. Het is gebleken dat medicatie met statinen veilig is, maar in enkele gevallen spierpijn kan veroorzaken. Behandeling van verhoogd cholesterol met statinen induceert een gunstig effect op harde cardiovasculaire eindpunten. De volgende vuistregel kan worden gehanteerd: elke 10% reductie in het totaal cholesterol geeft een daling van ongeveer 10% van de totale sterfte en 15% van de cardiale sterfte.

Uit een grote meta-analyse (>90.000 individuen, die gemiddeld 5 jaar werden gevolgd) bleek dat 1 mmol/L verlaging van het LDL-cholesterol gepaard gaat met een reductie van ongeveer 20% van de incidentie van ernstige coronaire ziekte (dood, hartinfarct) of cerebrovasculaire accident gedurende 5 jaar behandeling met statinen, hetgeen grotendeels onafhankelijk was van het initiële lipiden profiel (Tabel 16)²¹.

Tabel 16

Statinen: meta-analyse (90.056 individuen) gemiddeld 5 jaar behandeld met statinen (incidentie dood 8186, cardiovasculaire afwijkingen 14.348 en carcinoom 5103) Relatieve reductie berekent per 1 mmol/L daling van LDL-C

	Statine %	Controle %	Relatieve reductie%
Totale sterfte	8,5	9,7	12
Cardiale sterfte	3,4	4,4	19
Niet cardiale sterfte	3,8	4,0	--
Cardiale sterfte/MI	7,4	9,8	23
Revascularisatie	5,8	7,6	24
Cerebrovasculair	3,0	3,7	17

Tevens bleek dat gedurende 5 jaar behandeling met statinen, daling van 1 mmol/L LDL-C gepaard gaat met 48 minder gevallen per 1000 behandelde mensen indien met vastgestelde cardiovasculaire afwijkingen, en met 25 minder gevallen indien niet bekend met een cardiovasculaire afwijking. De incidentie van carcinoom mogelijk samenhangend met het gebruik van statinen was niet verhoogd en de kans op rhabdomyolysis was iets verhoogd met absoluut risico van 0.01%.

De primaire preventie met statinen gaat gepaard met een relatieve reductie 11% tot 23% van cardiovasculaire dood, hartinfarct of cerebrovasculaire aandoening en een 7% reductie van de totale sterfte. (Tabel 17)²². Bij vrouwen is de effectiviteit van

primaire preventie met statinen minder duidelijk hetgeen wellicht samenhangt met het te geringe aantal vrouwen dat onderzocht is (tabel18)²³. Vergeleken met mannen is primaire preventie met statinen bij vrouwen minder effectief, wat te maken heeft met initieel lagere risico van vrouwen op cardiovasculaire afwijkingen. (Tabel 19) Statinen behandeling is ook effectief bij patiënten met diabetes (type 1 of 2)^{24,25}.

Tabel17

Primaire preventie van cardiovasculaire sterfte en hartinfarct met statinen.

Aantal individuen	Ziekte	RR	Relatief risico
63.899	totale sterfte	0.93	(95% CI : 0.87 to 0.99)
59.469	cardiovasc. sterfte	0.89	(95% CI : 0.81 to 0.98)
52.976	hartinfarct	0.77	(95% CI : 0.63 to 0.95)
45.469	carcinoom	1.02	(95% CI : 0.94 to 1.11)
45.469	rhabdomyolysis	0.97	(95% CI 0.25 to 3.83)

Tabel 18

Primaire preventie bij vrouwen (11.435) minstens 1 jaar na behandeling (gemiddeld 3-6 jaar) met statinen

	Controle %	Statine %	RR	(95% CI)
Totale sterfte	2.5	2.4	0.95	(0.62 – 1.5)
Cardiovasc sterfte	0.7	0.8	1.07	(0.47 – 2.4)
Hartinfarct	1.3	0.7	0.61	(0.22 – 1.7)
Revascularisatie	1.6	1.4	0.87	(0.31 – 2.3)
Dood, MI, revasc.	8.3	6.5	0.87	(0.69 -1.09)

Tabel 19

Primaire en Secundaire preventie met statinen

Te behandelen aantal individuen om 1 ziektegeval te voorkomen	Primaire preventie	
	mannen	vrouwen
	77	140
Secundaire preventie		
21-28	26	

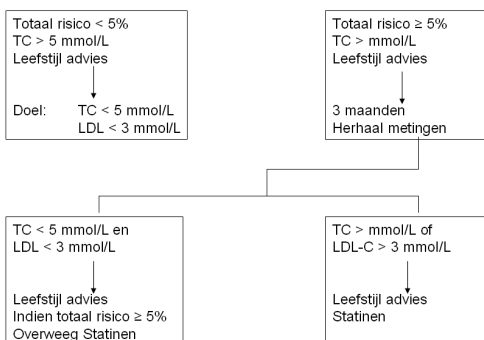
Er is nog veel discussie over de vraag hoe laag het LDC-C zou moeten zijn, en of het effect van steeds verdere cholesterol verlagings nog vertaald kan worden naar een positief effect op preventie. Heden ten dage wordt aangenomen dat de “ideale” LDL-C waarde ffi 1.3 mmol/L (50 mg/dl) zou zijn. De Europese richtlijnen suggereren dat een serum totaal cholesterol < 5 mmol/L en LDL-C < 2.5 mmol/L optimaal is, maar helaas komt dit slechts bij zeer weinig individuen voor (Tabel 20)²⁶. Volgens de Europese richtlijnen dienen alle patiënten met vastgestelde hart-vaatziekte, en een totaal cholesterol \geq 5 mmol/L te worden behandeld met statinen. Lipiden verlagende behandeling bij klachtenvrije individuen (primaire preventie) wordt aanbevolen op basis van het totale risicoprofiel en totale cholesterol waarden. (Figuur 6). Volgens de richtlijnen is het aan te bevelen het totaal cholesterol te verlagen tot < 4.5 mmol/L en het LDL-C < 2.5 mmol/l.

Tabel 20
Prevalentie optimale risicofactoren 7130. Zweedse mannen leeftijd 47 tot 55 jaar.

Risicofactoren	%
Optimaal	2
Laag	13
Gemiddeld	74
Hoog	11

Figuur 6

Europese Richtlijnen Lipiden



Roken

Het gezondheidsgevaar van sigaretten roken is al meer dan een eeuw bekend. Roken verlaagt het HDL, verhoogt het fibrinogeen, veroorzaakt plaatjes aggregatie, vermindert de zuurstofdragende capaciteit van het bloed en verhoogt de bloedwaarden van catecholaminen. Alles bij elkaar veroorzaakt dit een verhoogd risico op plotse cardiale dood en hartinfarct. Cardiovasculaire dood door roken komt het meeste voor, gevolgd door chronisch obstructief longziekte en longkanker. Een gemiddelde roker gaat ongeveer 8 jaar eerder dood dan een niet-roker. Zelfs het roken van 1-4 sigaretten per dag verdubbelt het risico van sterfte.

Ongeveer 30% van het aantal nieuwe gevallen van IHZ kan worden toegeschreven aan roken. Geschat wordt dat wereldwijd de sterfte door roken ongeveer 20% is van de totale sterfte. In het jaar 2000 stierven wereldwijd door roken ongeveer 4.8 miljoen mensen (3.9 – 5.9); het merendeel mannen (3.4 miljoen) De totale sterfte door roken is gelijk in ontwikkelingslanden en geïndustrialiseerde landen. Voorspeld wordt dat wereldwijd in 2020 8.4 miljoen mensen zullen sterven door roken. In China, een land met een bevolking van 1.3 biljoen waar zeer veel gerookt wordt, stierven in 2005 675.000 mensen door de gevolgen van roken²⁷. In de 20ste eeuw stierven 100 miljoen mensen door roken en geschat wordt dat 1 biljoen mensen zullen sterven in de 21ste eeuw.

Een bijkomend ongewenst probleem is “second hand smoking”. Als je rookt, rookt iedereen om je heen met je mee, en aangetoond is dat niet-rokers samenwonend met rokers een 30% hogere kans hebben op sterfte²⁸.

Ondanks alles is het aantal rokers niet gedaald en ± 25-30% van de mannen en 20-25% van de vrouwen rookt, hetgeen ook in Nederland het geval is.

Geschat wordt dat wereldwijd elk jaar 30 miljoen mensen, beginnen met roken.

Stoppen met roken is bijzonder effectief en 10 jaar na het stoppen met roken is het risico gelijk aan niet-rokers. Stoppen met roken verlaagt het risico van sterfte aan hart en vaatziekten met 30%-50% zowel bij patiënten met hart en vaatziekten als gezonde rokers.

De tabaksindustrie heeft altijd een kwalijke rol gespeeld door het ontkennen van risico's van roken en doet dit nog steeds met betrekking tot “tweedehands” roken²⁹.

Hoge bloeddruk

Hoge bloeddruk, gedefinieerd als een systolische bloeddruk ≥ 140 mm Hg en/of een diastolische bloeddruk van ≥ 90 mm Hg, komt veel voor. Van de volwassenen in Nederland hebben ongeveer 30% een hoge bloeddruk. Ongeveer 30% van de nieuwe gevallen van IHZ kunnen worden toegeschreven aan de gevolgen van hoge bloeddruk. De sterfte door Ischemische hartziekten verdubbelt met elke 10 mm Hg verhoging van de diastolische bloeddruk of elke 20 mm Hg van de systolische bloeddruk³⁰. Leefstijl modificatie betreffende overgewicht, weinig beweging, zout gebruik en roken zijn in

de eerste plaats aangewezen om de bloeddruk te verlagen en indien dit onvoldoende effectief is medicamenteuze behandeling aangewezen.

Overgewicht

“More die in the USA of too much food than of too little” J.K. Galbraith.

Obesitas (=ernstig overgewicht) gedefinieerd als een BMI >30 kg/m² komt voor bij ongeveer 30% van mensen op middelbare leeftijd in verschillende Europese landen. Ongeveer de helft van alle middelbare volwassenen in Europa heeft overgewicht BMI ≥ 25 - < 30 . Het gemiddelde BMI in Europa is ongeveer 26.5 kg/m². Overgewicht, met name abdominale adipositas, leidt tot diabetes, hypertensie, cardiovasculaire ziekte en zou ook betrokken zijn met kanker van colon, prostaat borst, galblaas, ovarium, uterus en cervix.

Overgewicht gaat samen met een verhoogd risico op cardiale sterfte. (Tabel 21)³¹.

Het aantal mensen met overgewicht lijkt toe te nemen, ondanks het feit dat slank zijn de mode is en afslankboeken bestsellers zijn. In Amerika verkoopt alleen de Bijbel beter dan dieet boeken. Leefstijladvies en beweging worden aanbevolen om het gewicht te verminderen.

Diabetes

Diabetes is een belangrijke predictor van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Mensen met diabetes hebben een twee tot vier keer zo hoog risico op het ontstaan van HVZ als mensen zonder diabetes³².

De International Diabetes Federation, schat dat ongeveer 5% van de volwassen wereldbevolking diabetes heeft en dat dit mogelijk kan groeien naar 6.3% in 2025³³. In Europa is de prevalentie van diabetes 7.8% (2003) en dit zou kunnen toenemen naar 9.1% in 2025. Type-2 diabetes komt in ongeveer 85% van alle gevallen van diabetes voor in de westerse populatie, en er is een nauwe samenhang met abdominaal overgewicht.

Het metabool syndroom is een cluster van metabole afwijkingen dat samengaat met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en type-2 diabetes. (Tabel 22).

Het metabool syndroom komt voor in 10% tot 25% van volwassen mannen en vrouwen in Europa. De incidentie van sterfte door cardiovasculaire ziekte is ongeveer 2 tot 8 keer hoger bij patiënten met diabetes en sterfte door ischemische hartziekte is verantwoordelijk voor ongeveer 70% van de totale cardiale sterfte bij deze patiënten.

Lichamelijke inspanning

Voldoende lichaamsbeweging resulteert in een lager risico op hart en vaatziekten. Regelmatig bewegen geeft een 20-25% reductie in sterfte aan hart en vaatziekten zowel

bij mannen, vrouwen en ouderen en het risico op cardiovasculaire ziekte is 1.5 x zo hoog bij mensen die niet 30 minuten per dag besteden aan uitvoeren van gematigde intensieve fysieke activiteit^{34,35,36}. De reductie in CVZ hangt samen met verminderde ontstekings- en hemostase activiteit, bloeddrukdaling, lipiden verbetering, gewichtsverlaging, en verlaging glucose spiegel.

Zeventig procent van alle Amerikanen wil niet of kan niet dagelijks zelfs maar minimaal lichamelijk inspanssen. Maar wellicht is er hoop voor deze categorie: de inspanningspil, die althans bij proefdieren, het effect van inspanning nabootst en de inspanningsduur met ± 50% doet toenemen³⁷. Of voor degenen die helemaal geen sport willen beoefenen zou het alternatief het houden van een siësta kunnen zijn. In een recent onderzoek werd aangetoond dat dit cardiale sterfte met 30% kan verminderen³⁸.

Tabel 21
Overgewicht en risico op cardiale sterfte.
EPIC-study, 9 landen in Europa 359,387 deelnemers
Vervolg periode 9.7 jaar.

Buikomvang cm	<86.0	86-91.5	91.5<96.5	96.5<102.7	≥102.7
Cardiale sterfte*					
Mannen	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8
Vrouwen	1.0	1.3	1.3	1.7	2.3

*relatief risico t.o.v. referentie waarde < 86.0 cm

Tabel 22
Metabool Syndroom (International Diabetes Federation criteria)
-centrale adipositas (middel omtrek ≥ 94 cm mannen en ≥ 80 cm vrouwen.
plus 2 of meer van de volgende risicofactoren:

HDL-C	mannen < 1.03 mmol/L
	vrouwen < 1.29 mmol/L
Bloeddruk	systolisch ≥ 130 mm Hg
	diastolisch ≥ 85 mm Hg
Nuchter glucose	≥ 5.6 mmol/L of type-2 diabetes

Supplementaire vitaminen

Anno 2009 uit onderzoek betreffende ≈ 275.000 individuen (ouder dan 40 jaar) die behandeld waren gedurende een periode van 3-9 jaar is een positief effect van vitaminen: Vitamine A (B-caroteen) Vit B6, Vit B12, Vit C, Vit E en foliumzuur, niet aangetoond, bij mannen of vrouwen zowel bij primaire als secundaire preventie, op totale sterfte, cardiovasculaire aandoeningen (cardiale sterfte, hartinfarct, cerebrovasculaire aandoening) of coronaire hart ziekte (cardiale dood of niet-fataal hartinfarct)³⁹.

Bedreigde toekomst preventie ischemische hartziekte: a Wake-up Call

“Tevredenheid leidt tot stilstand of zelfs achteruitgang”

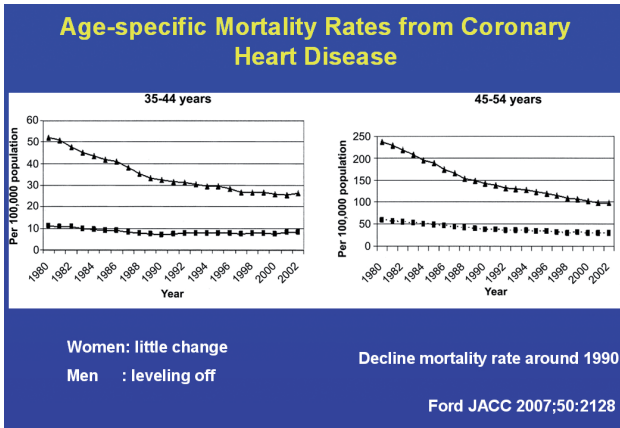
Het is nu niet de tijd om tevreden achterover te leunen en met zelfgenoegzaamheid te kijken naar de behaalde resultaten met betrekking tot de bereikte daling van de incidentie van cardiale mortaliteit en morbiditeit.

Ondanks de uitgebreide voorlichting omtrent slechte gewoonte: roken, overgewicht etc. lijkt het erop dat de gestage daling van sterfte door cardiovasculaire dood gedurende de afgelopen decades aan het afnemen is, waarschijnlijk doordat er een toename is van het aantal mensen met overgewicht en diabetes die beide gepaard gaan met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit door cardiovasculaire ziekte. (Tabel 23)⁴⁰. Met name zien we dat de daling van de sterfte gedurende de laatste jaren onder jongeren aan het afnemen is, of zelfs gelijk blijft (figuur 7)⁴¹. Zorgelijk is de toename van het aantal kinderen met overgewicht⁴². Op basis van het aantal adolescenten met overgewicht in 2000 kan een schatting worden gemaakt van de prevalentie van overgewicht van 35 jarigen in 2020 welke dan 30% tot 37% bij mannen en bij 34% tot 44% bij vrouwen zou kunnen bedragen. Dit kan leiden, volgens een schatting, in 2035 tot een extra toename van 5% tot 16% van de incidentie van CVZ tengevolge van overgewicht⁴³.

Tabel 23
Toename overgewicht en diabetes in USA

	1991	2001	Aantal personen
BMI >30	12%	21%	45 miljoen
BMI >40	0.9%	2.3%	
Diabetes	4.9%	7.9%	17 miljoen

figuur 7



Evolutie Coronaire Beeldvorming

Coronaire beeldvorming is vanwege de kleine diameter van de kransvaten en de voortdurende beweging door contractie van het hart en ademhaling een uitdaging voor elke beeldvormende techniek.

In 1958 werd voor het eerst een coronaire angiogram gemaakt door dr. Mason Sones in de Cleveland Clinics USA. Dit betekende een doorbraak in de kennis en het begrijpen van coronaire atherosclerose. Coronaire angiografie is heden ten dage nog steeds de enige en bepalende diagnostiek waarop medische beslissingen worden genomen met betrekking tot verwijzen naar PCI, bypass-chirurgie of medicamenteuze behandeling.

Niet-invasieve coronaire beeldvorming met MSCT was voor het eerst mogelijk eind vorige eeuw en deze techniek heeft zich razendsnel verder ontwikkeld tot de nu bestaande 64-detector CT scanner, terwijl verdere ontwikkelingen van de techniek in de nabije toekomst verwacht mogen worden.

Multi-detector CT coronaire angiografie kent potentieel drie belangrijke diagnostische toepassingen:

- Alternatieve diagnostiek t.o.v. inspannings-ECG, SPECT, of stress Echografie dienend als “portier” van de invasieve coronaire angiografie door betrouwbare uitsluiting van de aanwezigheid van coronaire stenose.
- Vervanger van invasieve coronaire angiografie. Alhoewel dit met de huidige techniek nog niet het geval is, ben ik er van overtuigd dat dit in de toekomst zeker mogelijk zal zijn.

- Detectie van coronair atherosclerose. Het niet-invasief vaststellen van coronair atherosclerose biedt de mogelijkheid om het natuurlijk beloop van atherosclerose te bestuderen, laat toe het effect van interventies (medicamenteus, leefstijl) te volgen en zeer belangrijk opent de mogelijkheid om “vroegdiagnostiek” van coronair atherosclerose te verrichten, zodat in een vroeg stadium van de ziekte effectieve maatregelen kunnen worden genomen. De nieuwere CT scanners met relatief geringe stralingsbelasting zijn geschikt om nader onderzoek te verrichten naar de waarde van vroege detectie van coronair atherosclerose bij hoog risico personen.

Toekomst : naar vroege detectie Ischemische Hart-Ziekten.

“Hearts too young to die” ~De toekomst is aan het winnen van het heden~

Door de effectieve behandeling van het acute coronair syndroom en de optimale behandeling van de risicofactoren bij ongeveer 90% van alle personen is de sterfte door IHZ belangrijk teruggedrongen (met ongeveer 50%) en zien we een afvlakking of zelfs geen verdere daling van de sterfte. Verdere winst door deze maatregelen is niet meer te verwachten. Nieuwe impulsen zijn nodig die kunnen resulteren in verdere daling van de cardiale sterfte. Vroeg detectie van IHZ kan hierbij een belangrijke rol spelen.

Coronaire atherosclerose is een chronisch verlopend ziekteproces dat reeds vroeg in de levensfase (ongeveer 20 jarige leeftijd) begint en dan een lange periode zonder klachten verloopt (subklinisch beloop) en pas op middelbare en oudere leeftijd 55-75 jaar gaat de ziekte klachten veroorzaken. Een niet-fataal hartinfarct of plotse hartdood is de eerste manifestatie van coronair atherosclerose in 30-50% van ogenschijnlijk gezonde personen¹⁴. Idealiter zou men klachtenvrije personen, die drager zijn van coronair atherosclerose, willen opsporen, en maatregelen nemen om te voorkomen dat ze een al of niet een fatale hartaanval krijgen.

De uitdaging van vandaag is personen te identificeren die een (zeer) grote kans hebben op plotse dood of een niet-fataal hartinfarct. De SCORE en de Framingham Risk Score dienen om populaties met (zeer) hoog risico te identificeren, maar zijn niet geschikt om een individu met (zeer) hoog risico te identificeren.

Het “direct” vaststellen van de ziekte, coronair atherosclerose, bij een individu door middel van niet-invasieve beeldvorming met CT, in tegenstelling tot risicofactoren die “indirect” een verhoogde kans op de ziekte aangeven, zou een efficiëntere manier kunnen zijn in de strijd tegen een (fataal) hartinfarct. Het “zien” van coronair atherosclerose is intuïtief aansprekend en heeft er toe geleid dat z.g. “APK-centra” zijn opgericht waar men zich tegen betaling kan laten screenen op coronairziekte meestal door middel van een coronaire kalkscore, maar zeer recent ook door niet-invasieve CT coronair angiografie. Het nut van een dergelijke screening is echter twijfelachtig.

De juistheid van deze benadering met focus op detectie van subklinische coronair atherosclerose in plaats van uitsluitend aandacht voor risicofactoren vereist nadere wetenschappelijke onderbouwing. Uit grote vervolgonderzoeken is gebleken dat de CT kalkscore in staat is om het risico op CVZ van klachtenvrije middelbare en oudere personen te voorspellen (tabel 24,25) (figuur 8)⁴⁵⁻⁵¹. Ook is gebleken dat CT-coronair angiografie met vaststelling van de ernst, distributie en uitgebreidheid van atherosclerose een sterke predictor is van cardiale sterfte (figuur 9)⁵²⁻⁵⁴. Hieruit blijkt dus dat met spiraal CT onderzoek vroege detectie van coronair atherosclerose mogelijk is en dat dit prognostische waarde heeft. Dit opent de mogelijkheid om nieuw onderzoek te doen naar de preventieve waarde van spiraal CT om (zeer) hoog risico personen te identificeren die rondlopen met een tijdbom in de kransvaten die plotseling kan afgaan en bij wie men mogelijkerwijs preventieve maatregelen kan nemen.. Een onderzoeksvoorstel wordt gepresenteerd in figuur 10. De calciumscore en CT coronair angiografie spelen een centrale rol bij de bepaling van het risico profiel van personen die een hoog risico lopen volgens de SCORE-risico kaart^{55,56}. Met de uitkomsten van de kalkscore en CT coronair angiografie zou men een reclassificatie van het risico profiel kunnen vaststellen. Op basis van de mate van risico worden aangepaste maatregelen genomen, die variëren van levensstijl verandering, medicamenteuze behandeling (statinen, aspirine) of zelfs revascularisatie indien een belangrijke kransvat stenose wordt geconstateerd.

Tabel 24

CT-Kalkscore: 25, 253 klachten vrije individuen vervolgd 6.8 ± 3 jaar

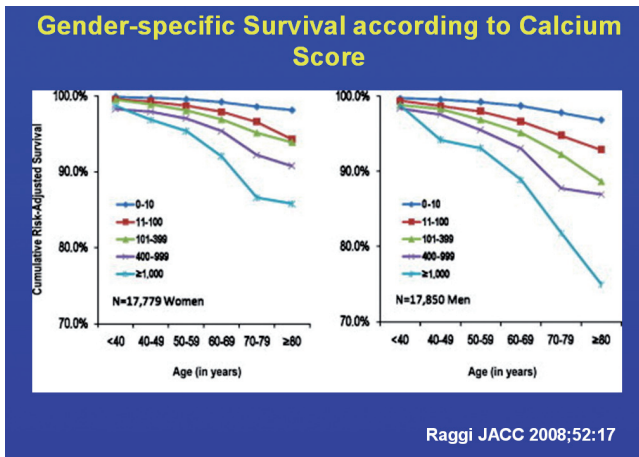
Kalkscore	0	1-10	11-100	101-400	401-1000	>1000
Frequentie %	44	14	20	13	6	4
RR totale sterfte	ref	-	2.2	5.4	9.6	12.5

Tabel 25

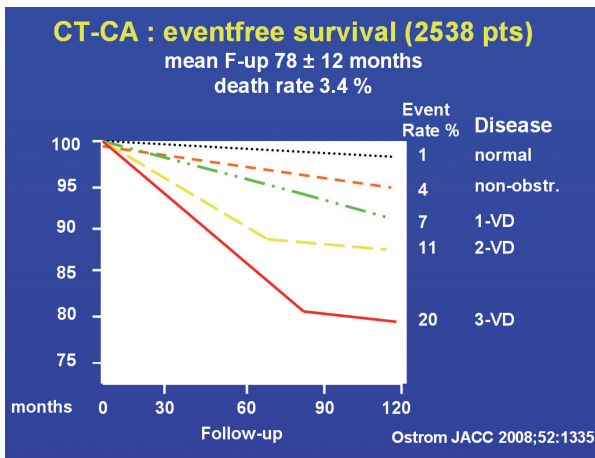
CT-kalkscore: 25.253 klachten vrije individuen 12 jaar vervolgonderzoek

Kalkscore	(12-jaars totale sterfte : 2.1%)
	Overleving
0-10	99.4 %
11-100	97.8 %
101-400	94.5 %
401-1000	93 %
>1000	77 %

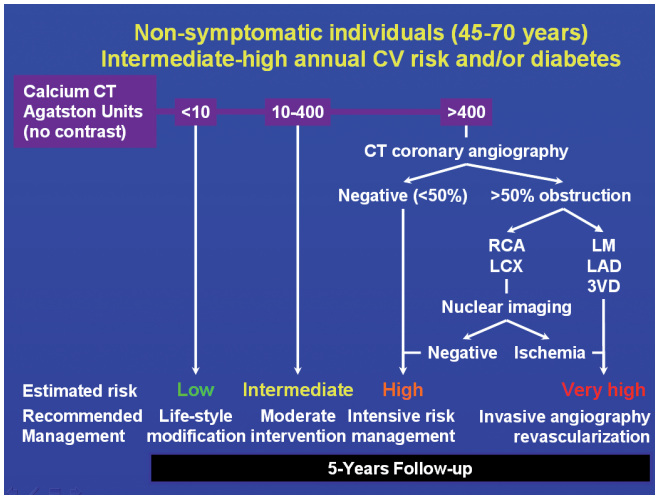
figuur 8



figuur 9



figuur 10



Wellicht kunnen we in de toekomst een bevolkingsonderzoek aanbieden waarbij de CT-scan een belangrijke rol kan spelen. Echter voordat we een bevolkingsonderzoek aanbieden, moet eerst nog veel onderzoek worden gedaan om aan te tonen dat dit doelmatig is en dat de baten hoger zijn dan de kosten. Pas als voldaan is aan de criteria van Wilson en Jungner kunnen we een verantwoord vroeg detectie programma aanbieden (tabel 26)³⁷.

Tabel 26
De criteria van Wilson en Jungner

Ischemische hartziekte:	Huidige stand van zaken
Belangrijk gezondheids probleem	+
Zinnvolle behandeling	+
Aanwezigheid voorzieningen stellen diagnose	+
Herkenbaar latent stadium ziekte	+
Bekend natuurlijk beloop	±
Wie is ziek	±
Bruikbare opsporingsmethode	±
Test aanvaardbaar bevolking	±
Kosten evenredig met baten	?
Proces opsporing moet continu zijn	?

Zoals uit bovenstaande blijkt is het nut van screening op coronair atherosclerose met behulp van CT nog onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd en dient vroege detectie van coronairziekte vooralsnog afgeraden te worden.

Vroege detectie van coronair atherosclerose is heden ten dage nog een stap te vroeg.

Dankwoord

Dames en Heren, aan het einde van mijn actieve loopbaan als cardioloog in de interventie cardiologie en niet invasieve cardiale beeldvorming overheerst een gevoel van dank. Ik ben een bevoorrecht mens. Ik ben aan vele dank verschuldigd. Ik had mijn ambities niet kunnen vervullen zonder de bijna als vanzelfsprekend aangenomen steun van Yvonne, die keer op keer haar eigen carrière perspectief wegcijferde en mij omringde met steun, trouw en liefde. Samen met onze kinderen Christiaan en Christa met de kleine Benjamin, Pim en Anne-Marie, Marianne en Roel, hebben we nog veel te doen.

Aan het einde van mijn rede gekomen, zou ik een lange reeks van personen moeten noemen, met wie ik de afgelopen jaren heb samengewerkt. Ik zal mij echter beperken tot de meest recente jaren.

Ik dank de leden van de Raad van Bestuur, door de jaren heen in wisselende samenstelling, die met onzichtbare hand, zorg hebben gedragen voor de onmisbare infrastructuur van het ErasmusMC.

Ik had het voorrecht om te mogen werken in een Thorax Centrum van wereld allure, neergezet door inspiratoren Prof. Hugenholtz en Nauta gevolgd door grote persoonlijkheden: Klaas Blom, Jos Roelandt, Jan Pool, Egbert Bos, Piet Verdouw en onverminderd voortgezet door Maarten Simoons, Ad Boogers, Ton van de Steen en Dirk Duncckers.

Zeer veel verplichtingen heb ik aan mijn gewaardeerde collega Marcel van den Brand, met zijn durf en doorzettingsvermogen in eerste moeilijke dagen van de ballon angioplastiek, en mijn collega Patrick Serruys, wiens niet aflatende inzet heeft geleid tot een vermaard interventiecentrum, waar de mogelijkheden tot onderzoek bijna onbeperkt zijn. Veel dank gaat uit naar mijn andere “stent” collega’s: Wim van de Giessen, Peter de Jaegere, Martin v.d. Ent, Robert-Jan van Geuns, Eric Duckers en Eveline Regar.

Ad den Boer een onmisbare schakel bedank ik voor de “continue update” van de Cathlab infrastructuur en lage stralingsdosis. Ook gaat mijn dank uit naar de Cathlab verpleegkundige en technici die altijd betrouwbaar en met grote inzet werken en nu zelfs de zware taak van de acute hartinfarct zorg op zich hebben genomen, één van de mooiste onderdelen van interventie cardiologie. Ook mijn dank voor de jarenlange loyaliteit, steun en geheugen van mijn secretaresses: Claudia, Marijke, Denise en Janet.

Het werken in een “academische setting” is vooral inspirerend door het mogen werken met jonge, intelligente ambitieuze promovendi, die je opvoeden, scherp houden en met nieuwe ideeën komen, die hoe onwaarschijnlijk soms, met grote inzet en doorzetting tot werkelijkheid worden gemaakt. Dat is voorrecht.

Gaarne wil ik mijn dank uitspreken voor de levendige en collegiale samenwerking met de leden van de onderzoeks commissie radiologie Wiro Niessen, Peter Patynama, Myriam Hunink, Aad van der Lugt en Linda Everse.

Een apart woord van dank gaat naar Gabriel Krestin. Zijn durf, visie en inzicht om over de grenzen van de eigen discipline te kijken en mij, cardioloog, toe te laten in de

wereld van de Radiologie, is letterlijk een “eye-opener” geweest, die inspirerend was en nog steeds is om opnieuw te ontdekken dat een geïntegreerde diagnostiek vooraf gaat aan gerichte en optimale preventie en behandeling. Onvermeld mag niet blijven mijn kamergenoot Aggie Balk, met wie ik lach en leed deel.

Dames en Heren, zoals blijkt heb ik mijn vak kunnen uitoefenen in een omgeving die steun en bescherming bood, maar ook in een sfeer van goed voorbeeld volgen en vruchtbare competitie die een onmisbare prikkel is om door te gaan. Het was een waar genoegen.

Aan het einde van mijn rede gekomen dank ik u allen, die door uw aanwezigheid blijk hebt gegeven van uw belangstelling. Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Ischemic Heart Disease. Manson Publishing 2007. Editors E Falk, PK Shah, PJ de Feyter.
- ² Cardiovascular Diseases in Europe. 2006 Editors: W Scholte op Reimer, ML Simoons, E Boersma, AK Gitt. Sophia Antipolis, France 2006 ESC.
- ³ Hart en Vaatziekten in Nederland 2008. J Vaartjes, SJ van Dis, RJG Peters, FLJ Visseren, ML Bots. Nederlandse Hartstichting, Den Haag
- ⁴ Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
- ⁵ Cardiovascular Medicine: ESC Textbook. Editors, AJ Camm. TL Lüscher, PW Serruys. Blackwell Publishing 2006.
- ⁶ Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891-7.
- ⁷ Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904
- ⁸ De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *EHI* 2003; 24:1601-10.
- ⁹ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
- ¹⁰ Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among U.S. adults? *JACC* 2006; 48:1177-82.
- ¹¹ Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *A J.Card.* 2004; 94:20-4.
- ¹² Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006: 113:791-8.
- ¹³ Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *EHI* 2008;29:2909-45.
- ¹⁴ Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
- ¹⁵ Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JACC* 2006; 48:1319-25.
- ¹⁶ Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *JACC* 2008; 52:894-904.
- ¹⁷ Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *NEJM* 2007; 356:2388-98.
- ¹⁸ Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:306-13.

- ¹⁹ Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int. Med* 2002;136:161-72.
- ²⁰ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
- ²¹ 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 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267.
- ²² Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *JACC* 2008; 52:1769-81.
- ²³ Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291:2243-52.
- ²⁴ Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25.
- ²⁵ Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
- ²⁶ Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Göteborg population studies. *EJH* 2001; 22:136-44.
- ²⁷ Gu D, Kelly TN, Wu X, et al. Mortality attributable to smoking in China. *NEJM* 2009; 360:150-9.
- ²⁸ Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111:2684-98.
- ²⁹ Tong EK, Glantz SA. Tobacco industry efforts undermining evidence linking secondhand smoke with cardiovascular disease. *Circulation* 2007;116:1845-54.
- ³⁰ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
- ³¹ Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *NEJM* 2008; 359:2105-20.
- ³² King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
- ³³ Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
- ³⁴ Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Göteborg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69-75.
- ³⁵ Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116:2110-8.

- ³⁶ Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American College of Sports Medicine. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2358-68.
- ³⁷ Goodyear LJ. The exercise pill--too good to be true? *NEJM* 2008; 359:1842-4.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297:842-57.
- ⁴⁰ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76-9.
- ⁴¹ Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *JACC* 2007;50:2128-32.
- ⁴² Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *NEJM* 2007;357:2329-37.
- ⁴³ Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *NEJM* 2007;357:2371-9.
- ⁴⁴ Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-55.
- ⁴⁵ Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *JACC* 2007; 49:1860-70.
- ⁴⁶ Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228:826-33.
- ⁴⁷ Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *JACC* 2005;46:807-14.
- ⁴⁸ Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC* 2007;49:378-402.
- ⁴⁹ Vliëgenthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005;112:572-7.
- ⁵⁰ LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol.* 2005;162:421-9.

- ⁵¹ Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *JACC* 2008;52:17-23.
- ⁵² Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *JACC* 2007;50:1161-70.
- ⁵³ Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *JACC* 2008;52:357-65.
- ⁵⁴ Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *JACC* 2008;52:1335-43.
- ⁵⁵ Braunwald E. Epilogue: what do clinicians expect from imagers? *JACC* 2006 ;47 :C101-103.
- ⁵⁶ Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *AJC* 2006 ;98 :2H-15H.
- ⁵⁷ Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0661-3

