



UNIVERSITEIT GRONINGEN
Faculteit Medische Wetenschappen

Mastergraad in de GENEESKUNDE
Afdeling der GENEESKUNDE

Identificatie van laag- en hoogrisico post-ACS-patiënten in de eerstelijnszorg

Thesis van
Edon Namani

Supervisors:

Dr. R. L. Anthonio
Dr. L. Kleijn

Student

Edon Namani(S3611833)

Treant, cardiologie
Academiejaar 2023/2024

Placement comes first
— *Vijfde wet van House of God*

Abstract

Background & purpose: Primary care patients with a history of acute coronary syndrome (ACS) suffer from high rate of re-referral to secondary care due to recurrent cardiovascular events. Factors associated with the high rate remain largely unknown. The aim of the study was to identify the factors associated with referral, allowing a stratification of low-risk and high-risk patients.

Method: This retrospective, cohort study included 475 ACS patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stent and were referred to general practitioner after at least 6 months of out-patient follow-up at one of three hospitals of Treant (Emmen, Hogeveen and Stadskanaal) between 2014 and 2020. The primary endpoint consisted of the 3-year incidence of major adverse cardiovascular events (all-cause death, out-patient referral for angina pectoris, hospitalisation due to recurrent ACS, acute heart failure, atrial fibrillation, re-PCI or ischemic stroke). Cox regression models were used for the identification of risk factors and risk stratification. To assess the risk a Kaplan-Meijer analysis was completed. Furthermore, a secondary analysis regarding the management of cardiovascular risk factors in primary and secondary care was performed on the subgroup who experienced an event.

Results: Significant predictors for referral were age [HR: 1.04; 1.01–1.07], follow-up duration less than 3 years [HR: 0.54; 0.36–0.83], ACEi or ARB usage [HR: 0.09; 0.02–0.45] and left ventricular ejection fraction [HR: 2.17; 1.05–4.50]. The cumulative incidence of primary endpoint was 24% and 12% for high-risk and low-risk patients, respectively. The secondary analysis showed a quarter of the patients lacked at least one essential secondary prevention medication at discharge, proceeding to remain unprescribed by the general practitioner.

Conclusion: Older patients with multiple cardiovascular comorbidities and incomplete secondary prevention medication are at increased risk for recurrent cardiovascular events when referred back to primary care.

Samenvatting

Achtergrond & onderzoeksdoel: Herverwijzing vanuit de huisartsenpraktijk naar de tweedelijnszorg komt vaak voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS). Factoren die hiermee gepaard gaan, zijn grotendeels onduidelijk. Het doel van de studie is het identificeren van factoren die verband hebben met herverwijzing en het stratificeren van post-ACS-patiënten in een groep met een laag en hoog risico op herverwijzing.

Methode: Dit retrospectieve cohortstudie includeerde 475 ACS patiënten die een primaire percutane coronaire interventie (PCI) met drug-eluting stent ondergaan hadden en terugverwezen waren naar de huisarts na minstens 6 maanden van poliklinische follow-up bij één van de drie ziekenhuizen van Treant (Emmen, Hoogeveen en Stadskanaal) tussen 2014 en 2020. Het primaire eindpunt bestond uit de 3-jaar incidentie van ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen (sterfte door alle oorzaken, ACS-recidief, decompensatio cordis, ziekenhuisopname wegens atriumfibrilleren, re-PCI, TIA of iCVA). Cox regressie modellen werden gebruikt ter identificatie van risicofactoren en risicostratificatie. Het cumulatieve risico werd beoordeeld middels een Kaplan-Meijer analyse. Verder werd in een secundaire analyse het cardiovasculair risicomanagement (CVRM) van de herverwezen patiënten in de eerste- en tweedelijnszorg vergeleken.

Resultaten: Significante voorspellers waren leeftijd [HR: 1.04; 1.01–1.07], follow-upduur van minder dan 3 jaren [HR: 0.54; 0.36–0.83], ACEi of ARB gebruik [HR: 0.09; 0.02–0.45] en linkerventrieklejectiefractie [HR: 2.17; 1.05–4.50]. De cumulatieve incidentie van het primaire eindpunt was respectievelijk 24% en 12% voor hoogrisico- en laagrisicopatiënten. De secundaire analyse liet zien dat minstens één van de essentiële CVRM-medicatie niet voorgeschreven werd aan een kwart van de patiënten bij herverwijzing.

Conclusie: Oudere patiënten met meerdere cardiovasculaire comorbiditeiten en onvolledige medicatie voor secundaire preventie hebben een hoger risico op herverwijzing.

Inhoudsopgave

1	Introductie	1
1.1	Hypothese	2
2	Methode	3
2.1	Onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie	3
2.2	Dataverzameling en variabelen	3
2.2.1	Eindpunten	4
2.3	Statistische analyse	4
2.4	Ethische overwegingen	5
3	Resultaten	6
3.1	Patiëntenpopulatie	6
3.2	Analyse naar ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen	8
3.3	Analyse naar mate van CVRM in eerste- en tweedelij n	11
4	Beschouwing	12
4.1	Patiëntenpopulatie	12
4.2	Medicatiegebruik en CVRM	12
4.3	Followup-duur paradox	13
4.4	Sterke en zwakke punten	13
4.5	Implicaties	14
4.5.1	Suggesties verder onderzoek	14
4.6	Conclusie	14
A	Appendix	15
	Bibliografie	18
	Acroniemen	23

Lijst van figuren

3.1	Flowchart in- en exclusie patiënten	6
3.2	Kaplan-Meijer-analyse naar OCG bij hoogrisico en laagrisico post-ACS-patiënten	10

Lijst van tabellen

3.1	Karakteristieken van de post-ACS-patiënten bij terugverwijzing	7
3.2	Cox-regressieanalyse naar de voorspellers voor herverwijzing	9
3.3	Verskil in de mate van CVRM bij ontslag en herverwijzing	11
A.1	Definities van variabelen	15
A.2	Doseringsequivalentie RAASis	17
A.3	Doseringsequivalentie β -blokkers	17
A.4	Doseringsequivalentie statines	17

Deze pagina is opzettelijk leeg.

1 | Introductie

Acuut coronair syndroom (ACS) is een klinische syndroom bestaande uit een combinatie van symptomen, waarvan een drukkend gevoel op de borst het meest typerend is[1]. **ACS** wordt op basis van elektrografische veranderingen en stijging van cardiale enzymen verder gedifferentieerd in **ST-elevatie myocardinfarct (STEMI)**, **non-ST-elevatie myocardinfarct (NSTEMI)** en **instabiele angina pectoris (iAP)**[2]. De primaire therapie van deze drie entiteiten bestaat doorgaans uit **percutane coronaire interventie (PCI)** en **drug-eluting stent (DES)**, waarbij arteriosclerotische stenoses in coronairvaten worden opgeheven[1].

De komst van **PCI** en **DES** heeft de overleving bij **ACS** significant doen stijgen, waardoor recentelijk relatief meer **ACS**-patiënten in aanmerking komen voor secundaire preventie[3, 4]. Inmiddels bestaan er verschillende richtlijnen die gebaseerd op de uitkomsten van randomized controlled trials adviezen geven voor effectieve **cardiovasculair risicomanagement (CVRM)**[5]. De adviezen omvatten doorgaans de start van vier medicamenten (**TAR**, **RAASi**, β -blokker en een hoge intensiteit statine), het aansporen tot levensstijlveranderingen, zoals het stoppen met roken, en de deelname aan ambulante hartrevalidatie.

De toenemende prevalentie van patiënten die **ACS** overleven, vormt door een hoge collectieve ziektelast en frequente ziekenhuisopnames een zware belasting voor het Nederlandse zorgsysteem[6, 7, 8, 9]. Om de zorg betaalbaar en toegankelijk te houden, is het nodig dat meer zorg van de tweede- naar de eerstelijns verschuift, mits de patiëntveiligheid gewaarborgd kan blijven[10, 11]. In het licht hiervan zijn transmurale afspraken gemaakt om post-**ACS**-patiënten terug te verwijzen naar de eerstelijns en aldaar te vervolgen voor **CVRM**[12]. Het aantal herverwijzingen naar de tweedelijns wegens een cardiovasculaire gebeurtenis is echter hoog. Van vijf patiënten die terugverwezen is met **CVRM**-indicatie heeft één patiënt binnen drie jaar een cardiovasculair recidief[13]. Dit geeft veel onduidelijkheid en veranderingen in het hoofdbehandelaarschap[14, 15]. Er is tot op heden weinig onderzoek gedaan naar de factoren van het altemnerend verwijzen. Een **linkerventrikeljectiefractie (LVEF)** lager dan 46% en meerdere pre-existente cardiovasculaire comorbiditeiten, zoals chronische nierfalen en **iCVA**, zouden geassocieerd zijn met een slechtere prognose na terugverwijzing[16, 17]. Verder is bekend dat meer dan de helft van de patiënten in de huisartsenpraktijk niet alle vier geadviseerde medicamenten gebruikt[18]. In hoeverre deze non-compliance effect heeft op de herverwijzing is onbekend.

Het primaire doel van dit onderzoek is daarom de identificatie van karakteristieken, die patiënten stratificeert voor het hebben van een laag risico dan wel hoog risico op een cardiovasculair recidief na terugverwijzing naar de huisarts. Als secundair doel wordt onderzocht hoe de controle van de cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met een recidief zich verhoudt tussen de eerste- en tweedelijns.

1.1 Hypothese

Oudere, niet-compliance patiënten met meerdere cardiovasculaire comorbiditeiten en een verminderde linkerventrieklejectiefractie hebben een hogere kans op cardiovasculair recidief na drie jaar poliklinische controle; voor deze selecte groep patiënten behoort de zorg gecontinueerd te worden in de tweedelij.

2 | Methode

2.1 Onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie

In deze retrospectieve cohortstudie werden patiënten geïncludeerd die na poliklinische follow-up wegens **PCI** met **DES** voor **ACS** terugverwezen waren naar de huisarts. De poliklinische follow-up na **PCI** vond plaats tussen 2014 en 2020 in één van drie ziekenhuizen van Treant. Een **PCI** werd beschouwd als spoed, mits die verricht was tot 24 uur na klachtenpresentatie. Patiënten die bekend waren met dementie, actieve maligniteit, sterfte binnen zes maanden na terugverwijzing, deelname aan experimentele medicatieonderzoeken en poliklinische follow-upduur korter dan zes maanden werden geëxcludeerd van de studie.

2.2 Dataverzameling en variabelen

Het elektronische patiëntendossier van Treant en de database met **sociaaleconomische status (SES)**-scores per postcode van het centraal bureau van statistiek werden gebruikt voor de extractie van met **CVRM**-indicatie terugverwezen post-**ACS**-patiënten (DBC-codes: 203/204/205) en de vergaring van gegevens over hen[19]. De data werd opgeslagen in een RSA-versleutelde CSV-bestand, waarvan de privésleutel enkel en alleen in bezit was van de hoofdonderzoeker.

Verschillende variabelen werden à priori opgenomen in de dataset op basis van beschikbaarheid in de dagelijkse praktijk en bekende associatie met cardiovasculaire sterfte in de literatuur[20, 21, 22]. Deze variabelen werden opgedeeld in zeven categorieën: algemene patiëntgegevens (bijv. sociaaleconomische status, aantal dagen poliklinische follow-up en rookstatus), cardiovasculaire comorbiditeiten (bijv. COPD, type **ACS**), laboratoriumbepalingen (nierfunctie, lipidenprofiel en HbA_{1c}), **CVRM**-medicatie (bv. statines, **trombocytaggregatieremmers (TARs)** en antihypertensiva), biometrie (systolische tensie en **BMI**), angiografie en overige (**LVEF**, hartrevalidatie). Voor de volledige lijst en definiëring wordt verwezen naar tabel A.1.

Ter vereenvoudiging van de dataverzameling werd de dag van opname voor **ACS** beschouwd als de eerste dag van de poliklinische follow-up. Als de patiënt in dezelfde studieperiode meerdere **ACS**-episodes ervoer, werd de meest recent **ACS**-episode als startpunt van de poliklinische follow-up genomen. Naast een expliciete vermelding van terugverwijzing in de correspondentie met de huisarts werd de datum van het laatste poliklinische consult gezien als het einde van de follow-up, indien het tijdsinterval tussen dit consult en een opeenvolgend consult meer dan twee jaar bedroeg. Een follow-upduur van minder dan drie jaar werd geduid als een korte follow-upduur.

Een schatting van de sociaaleconomische status van de patiënt werd gemaakt aan de hand van de **SES**-score van de wijk waarin patiënt woonde ten tijde van terugverwijzing.

De dosering van elk soort **renine-angiotensine-aldosteronsysteem inhibitor (RAASi)**, β -blokker en statine werd respectievelijk omgezet in gelijkwaardige doseringen perindopril, bisoprolol en rosuvastatine en uitgedrukt in fractie van streefdosis van om vergelijkingen mogelijk te

maken (tabellen A.2 tot A.4) [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Daarnaast werd de omgezette dosering uitgedrukt in fractionele streefdoseringen van perindopril, bisoprolol en rosuvastatine (8 mg, 10 mg en 20 mg).

De laboratoriumbepalingen en de biometrie werden beperkt tot de meest recente gegevens van de afgelopen zes maanden voor terugverwijzing.

De LVEF werd berekend middels biplane-methode post-PCI. Bij een missende LVEF in het transthoracale echoverslag werd de LVEF bepaald door een cardioloog. Een $LVEF \leq 45\%$ werd beschouwd als een verminderde kamerfunctie, zoals gedefinieerd door British Society of Echocardiography [29].

2.2.1 Eindpunten

Het eindpunt van de primaire analyse was tijd tot eerste **ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen (OCG)** binnen 3 jaar na terugverwijzing. OCG werd gedefinieerd als een samengesteld variabel, bestaande uit sterfte door alle oorzaken, ACS-recidief, decompensatio cordis, ziekenhuisopname wegens atriumfibrilleren, re-PCI, **transient ischemic accident (TIA)/ischemisch cerebrovasculair accident (iCVA)** en een poliklinische verwijzing wegens stabiele angina pectoris.

De secundaire eindpunten omvatten het gebruik van CVRM-medicatie, lipidenprofiel, BMI en rookstatus bij de herverwezen patiënten. Al deze eindpunten werden samengevat als de mate van CVRM in de eerstelijnszorg.

2.3 Statistische analyse

Continue variabelen werden weergegeven als gemiddelden met standaarddeviaties, mits zij normaal verdeeld waren. Om te toetsen of de variabelen normaal verdeeld waren, werd gebruik gemaakt van Shapiro-Wilk-toets. In geval van niet-normale verdeling werden de medianen met interkwartielafstanden vermeld. Categorische variabelen werden uitgedrukt in proporties.

Verband tussen de verschillende variabelen en OCG werd onderzocht met behulp van een meervoudig Cox-regressie model. Selectie van geschikte voorspellers ter inclusie in het model gebeurde middels een enkelvoudige Cox-regressieanalyse. Hiervoor werd een afkapwaarde van $p \leq 0.10$ gehanteerd. Vermoedelijke interacties tussen roken en COPD, lipidetherapie en -profiel, RAASi en nierfunctie, RAASi-dosis en systolische tensie, leeftijd en deelname aan hartrevalidatie werden geëvalueerd. Behoud van proportionele hazard werd beoordeeld voor elke voorspeller door inspectie van de Schönfeld residuen diagrammen. Schending werd gecorrigeerd middels de toevoeging van een log-getransformeerde tijdsafhankelijke interactieterm.

Om een prognostische indicator te creëren, werd de mediaan van de lineaire voorspeller functie van het multivariabele model berekend [30]¹. Patiënten bij wie de lineaire voorspeller functiewaarde lager dan wel groter of gelijk aan de mediaan was, werden respectievelijk beschouwd als laagrisico- en hoogrisicopatiënten in de huisartsenpraktijk. Een Kaplan-Meijer-analyse van beide groepen werd vervolgens uitgevoerd om de waarschijnlijkheid voor het optreden van OCG over drie jaar in te schatten. De overlevingscurves van beide groepen werden vergeleken met de log-rank toets.

In een secundaire analyse werd de mate van CVRM bij herverwezen, niet-gestorven patiënten onderzocht. Hiertoe werd een gepaarde Wilcoxon ranked sum toets uitgevoerd op de variabelen lipidenprofiel, BMI, RAASi-, β -blokker-, en statinedosis. Veranderingen in de rokersstatus en in

¹De lineaire voorspeller functie is gedefinieerd als de lineaire combinatie van de regressiecoëfficiënten en de voorspellers: $\beta_{\text{leeftijd}}x + \dots + \beta_{\text{hartrevalidatie}}x$

de proportie gebruikers van **CVRM**-medicamenten werden bepaald middels gepaarde t-toets.

Ten slotte werd ontbrekende data meervoudig geïmputeerd. *R* versie 4.3.3. en het pakket *mice* werden gebruikt voor alle analyse. Een tweezijdig significantieniveau van $p \leq 0.05$ werd aangehouden voor alle statistische toetsen.

2.4 Ethische overwegingen

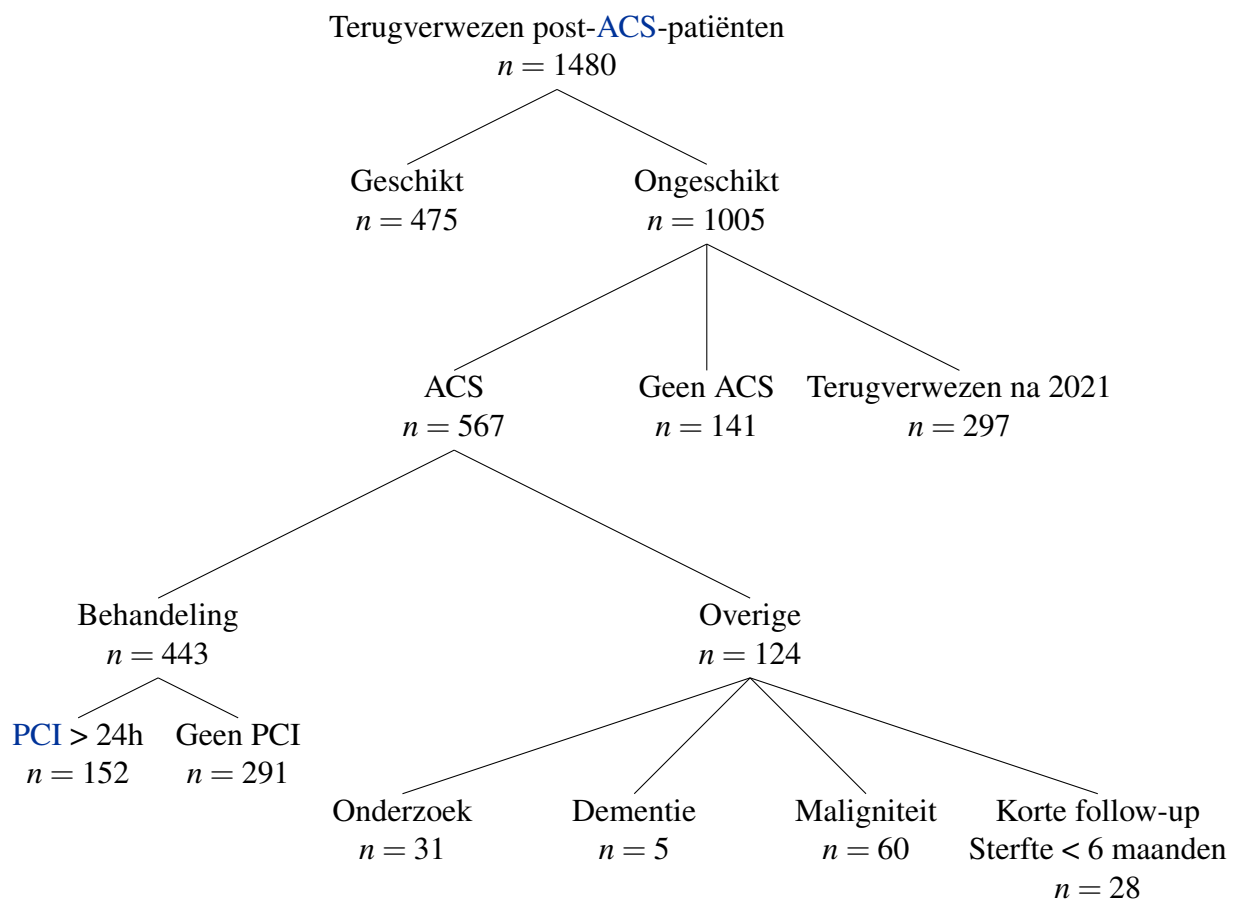
Het onderzoeksopzet was goedgekeurd door het raad van bestuur van Treant. Alle data werd ongedeeld en anoniem gehouden gedurende het gehele onderzoek.

3 Resultaten

3.1 Patiëntenpopulatie

In totaal hadden 5620 patiënten een DBC-registratiecode van het ACS. Hiervan waren 1480 terugverwezen met een CVRM-indicatie. De uiteindelijke studiepopulatie bestond uit 475 terugverwezen post-ACS-patiënten die voldeden aan de criteria tot deelname (fig. 3.1).

Na terugverwijzing ervoeren 103 patiënten (22%) een OCG in de eerste drie jaar. Deze groep patiënten had in vergelijking tot de patiënten zonder OCG een hogere leeftijd, meerdere cardiovasculaire comorbiditeiten en vaker een positieve rokersstatus. Het niet-gebruik van RAASi en een verminderde kamerfunctie kwamen eveneens frequenter voor in deze groep (tabel 3.1). De gegevens over HbA_{1c}-waardes ontbraken voor meer dan 10% in beide groepen.



Figuur 3.1: Inclusieprocedure van de patiënten

Tabel 3.1: Karakteristieken van de post-ACS-patiënten bij ontslag naar de eerstelijns, verdeeld naar het hebben doorgemaakt van ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen.

Karakteristiek	Geen gebeurtenis	Gebeurtenis
	<i>n</i> = 372	<i>n</i> = 103
Leeftijd	65(16)	73(18)
Mannelijk geslacht(%)	269(72)	67(65)
SES-score	−0.136(0.286)	−0.138(0.239)
Huidig roker(%)	58(16)	25(24)
Dagen controle cardioloog	813(598)	987(699)
Acuut coronair syndroom(%)		
iAP	37(10)	10(10)
NSTEMI	151(41)	54(52)
STEMI	184(49)	39(38)
Comorbiditeiten(%)		
OSAS	26(7)	11(11)
Boezemfibrilleren	6(2)	10(10)
Diabetes mellitus	89(24)	30(29)
Recidief ACS	26(7)	20(19)
TIA of iCVA	21(6)	17(17)
PAV	29(8)	16(15)
Jicht of RA	30(8)	10(10)
COPD	24(6)	28(27)
Medicatie(%)		
RAASi	306(82)	73(71)
Fractie streefdosis ¹	0.25(0.38)	0.25(0.50)
β-blokker	267(72)	78(76)
Fractie streefdosis	0.23(0.25)	0.23(0.46)
Statine	332(89)	85(83)
Fractie streefdosis	0.25(0.13)	0.25(0.38)
Ezitimib	66(18)	20(19)
PCKSi	7(2)	2(2)
Antistolling	370(99)	103(100)

*Tabel zet voort op de volgende pagina.

¹Omgerekend naar gelijkwaardige dosering perindopril, bisoprolol dan wel rosuvastatine.

Tabel 3.1 – Voortzetting van vorige pagina

Karakteristiek	Geen gebeurtenis	Gebeurtenis
	<i>n</i> = 372	<i>n</i> = 103
Laboratiumbepalingen		
Creatinine($\mu\text{mol L}^{-1}$)	83(23)	83(26)
eGFR-EPI	79(25)	73(26)
Totaal chol:HDL	3.11(1.35)	3.09(1.32)
LDL-cholesterol(mmol L^{-1})	1.8(0.9)	2(1)
Triglyceriden(mmol L^{-1})	1.46(1.08)	1.53(1.17)
Hba _{1c} (mmol mol^{-1})	40(7)	41(8)
Biometrie		
Systolische tensie	130(20)	130(18)
BMI	27.75(5.08)	27.12(5.04)
Angiografie(%)		
Eenvatslijden	138(37)	31(30)
Tweevatslijden	90(24)	24(23)
Drievatslijden	144(39)	48(47)
Overige(%)		
LVEF \leq 45	15(4)	15(15)
Hartrevalidatie	215(58)	47(46)
Soort gebeurtenis(%)		
Sterfte		17(17)
ACS		29(28)
Decompensatio cordis		12(12)
TIA of iCVA		14(14)
PCI		3(3)
Atriumfibrilleren		5(5)
Stabiele AP		23(22)

3.2 Analyse naar ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen

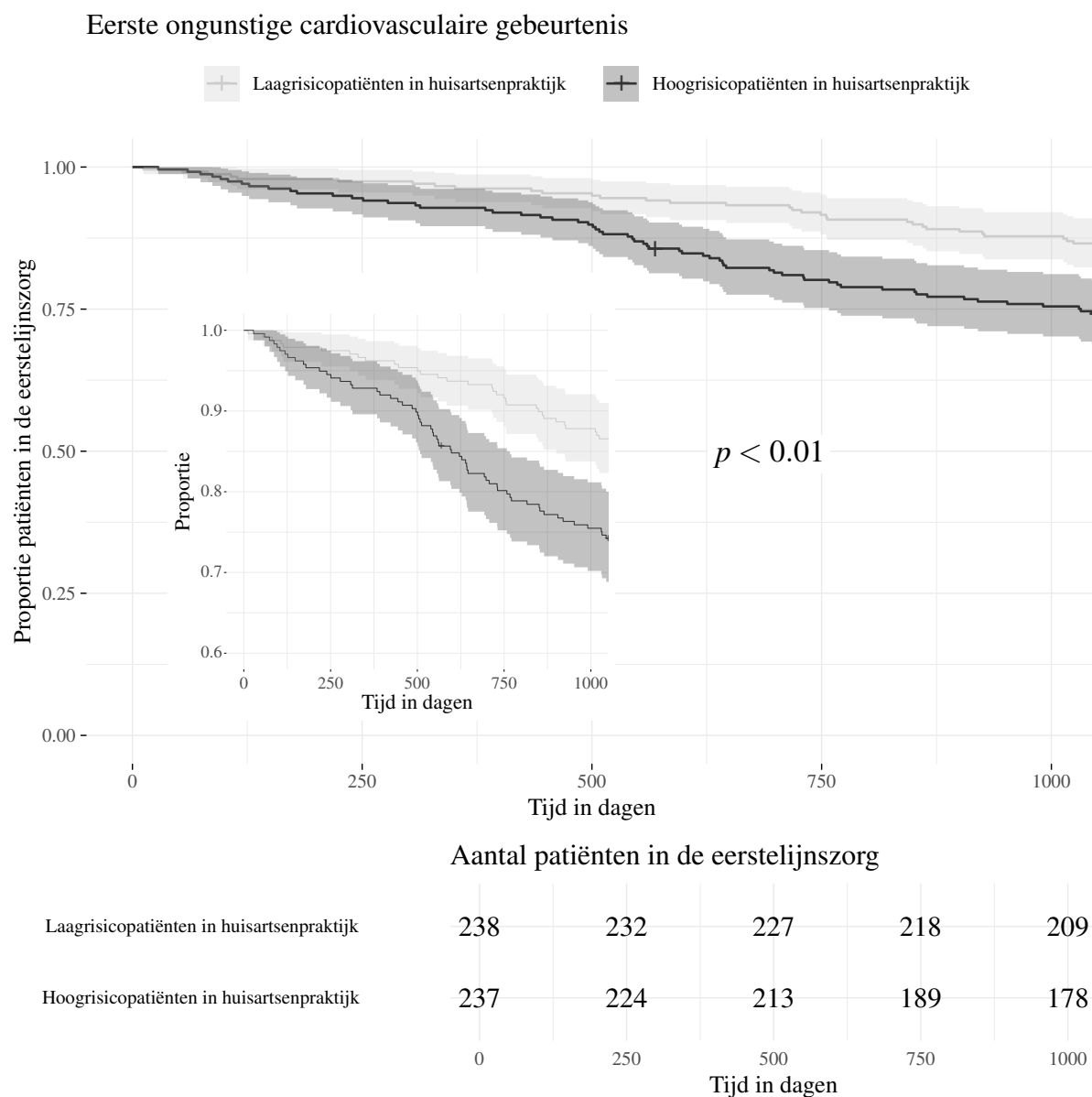
In een enkelvoudige Cox-regressieanalyse waren leeftijd, roken en een voorgeschiedenis met COPD, PAV, TIA/iCVA, boezemfibrilleren en eerdere ACS-episode significante voorspellers voor OCG. Statine en RAASi gebruik, behouden kamerfunctie, deelname aan hartrevalidatie, korte poliklinische follow-upduur en een normale nierfunctie hadden daarentegen een significant risicoverlagend effect. Na aanpassing voor het tijdsvariërend effect van COPD op de hazard ratio in het meervoudige Cox-regressiemodel bleven leeftijd, het niet-gebruik van RAASi, verminderde kamerfunctie, boezemfibrilleren en korte follow-upduur over als significante, onafhankelijke voorspellers. Het model kon met 72% nauwkeurigheid voorspellen welke patiënt in een paar van terugverwezen post-ACS-patiënten eerder OCG zou doormaken(tabel 3.2).

De OCG-vrije overleving was significant lager voor hoogrisico dan laagrisico post-ACS-patiënten (log-rank < 0.01). De cumulatieve incidentie was respectievelijk gelijk aan 24% en 12%(fig. 3.2).

Tabel 3.2: Enkel- en meervoudige Cox-regressieanalyse naar de voorspellers van ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen.

Variabel	Enkelvoudige regressie		Meervoudige regressie	
	HR (95%-BI)	p-waarde	HR (95%-BI)	p-waarde
Leeftijd	1.04(1.03–1.06)	<0.01	1.04(1.01–1.07)	<0.01
Geslacht (V)	1.38(0.92–2.10)	0.12		
SES-score	1.00(0.37–2.80)	0.98		
Huidig roker	1.60(1.02–2.51)	0.04	1.81(0.93–3.53)	0.08
Controle < 3 jaar	0.56(0.38–0.83)	<0.01	0.54(0.36–0.83)	<0.01
<i>Comorbiditeiten</i>				
OSAS	1.52(0.81–2.80)	0.19		
Boezemfibrilleren	4.27(2.22–8.20)	<0.01	2.13(1.01–4.47)	0.04
Diabetes mellitus	1.28(0.84–1.96)	0.26		
COPD	3.48(2.25–5.38)	<0.01	0.38(0.02–6.56)	0.51
Recidief ACS	2.67(1.64–4.36)	<0.01	1.51(0.90–2.52)	0.12
TIA of iCVA	2.61(1.55–4.40)	<0.01	1.65(0.95–2.88)	0.08
PAV	1.91(1.12–3.25)	0.02	1.31(0.74–2.31)	0.29
Jicht of RA	1.23(0.64–2.35)	0.54		
<i>Medicatie</i>				
RAASi	0.57(0.38–0.88)	0.01	0.09(0.02–0.45)	<0.01
Fractie streefdosis	0.58(0.28–1.19)	0.14		
β -blokker	1.19(0.76–1.86)	0.46		
Fractie streefdosis	1.51(0.65–3.51)	0.33		
Statine	0.60(0.36–1.00)	0.05	0.78(0.45–1.34)	0.37
Fractie streefdosis	0.66(0.24–1.78)	0.41		
Ezitimib	1.09(0.67–1.78)	0.72		
PCSK9i	1.11(0.28–4.50)	0.88		
<i>Lab-bepalingen</i>				
Creatinine	1.00(0.99–1.01)	0.68		
eGFR	0.99(0.98–1.00)	0.02	0.98(0.96–1.00)	0.09
Cholesterol:HDL	1.03(0.87–1.20)	0.73		
LDL-cholesterol	1.15(0.92–1.40)	0.23		
Triglyceriden	1.00(0.85–1.20)	0.98		
Hba _{1c}	1.01(1.00–1.02)	0.22		
<i>Biometrie</i>				
Systolische tensie	1.01(1.00–1.02)	0.13		
BMI	0.97(0.93–1.02)	0.23		
<i>Angiografie</i>				
Tweevatslijden	0.95(0.60–1.50)	0.83		
Drievatslijden	1.37(0.93–2.01)	0.11		
<i>Overige</i>				
LVEF \leq 45%	2.62(1.32–5.19)	<0.01	2.17(1.05–4.50)	0.03
Hartrevalidatie	0.66(0.45–0.97)	0.04	0.98(0.64–2.52)	0.89

*C-index 0.722(0.02)



Figuur 3.2: Kaplan-Meijer-analyse van de herverwijzing naar de tweedelijnszorg wegens het voordoen van ongunstig cardiovasculaire gebeurtenissen over drie jaren, gestratificeerd in hoog- en laagrisicopatiënten die een ACS episode hebben ervaren.

3.3 Analyse naar mate van CVRM in eerste- en tweedelij

Maximaal driekwart van de patiënten kreeg RAASi, β -blokker en een statine voorgeschreven bij ontslag naar eerstelijnszorg. De doseringen waren tevens doorgaans 50% lager dan de doseringen waarvan in randomized controlled trials bewezen is de incidentie van OCG te reduceren[31, 32, 33, 34]. De meerderheid van de patiënten had eveneens LDL-cholesterolgehalte van 2.0(1.1) of hoger.

In de huisartsenpraktijken vonden geen significante veranderingen plaats in het medicamenteuze beleid die de cardioloog had opgesteld(tabel 3.3). Dit gold evenals voor de aanzet tot het stoppen met roken en het bereiken van een normaal gewicht. Het LDL-cholesterolgehalte steeg echter significant naar 2.2(1.3) sinds terugverwijzing. Bij patiënten ouder dan 70 jaar ($n = 44$) was weliswaar het LDL-cholesterolgehalte ($1.95 \rightarrow 2.20$, $p = 0.10$) onder de geadviseerde bovengrens van 2.5 gebleven. De jongere patiënten ($n = 42$) overschreden daarentegen de streefwaarde van 1.8 of minder ($2.00 \rightarrow 2.30$, $p = 0.04$).

Tabel 3.3: Verschil in de mate van CVRM bij ontslag naar eerstelijnszorg en herverwijzing wegens ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen.

Risicofactor	Ontslag	Herverwijzing $n = 86$	Dosering p -waarde RCT ²
BMI	27.74(4.98)	27.81(4.74)	0.36
Huidig roker(%)	22(26)	21(24)	0.50
RAASi(%)	64(74)	63(73)	1.00
Dagdosing	2(4)	2(4)	8
β -blokker(%)	64(74)	64(74)	1.00
Dagdosing	2.5(4.5)	2.5(5)	10
Statine(%)	69(80)	65(76)	0.58
Dagdosing	10(15)	10(8)	20
Antistolling(%)	86(100)	84(98)	0.48
LDL-cholesterol	2.0(1.1)	2.2(1.3)	0.01
Cholesterol:HDL	3.3(1.4)	3.3(1.5)	0.64

²Doseringen in randomized controlled trials met significante reductie in negatieve klinische uitkomsten.

4 | Beschouwing

Deze studie laat zien dat oudere post-ACS-patiënten met lange poliklinische follow-upduur, boezemfibrilleren, onvolledige CVRM-medicatie, verminderde kamerfunctie en een aantal andere risicofactoren een tweemaal grotere risico hadden op volgend OCG na terugverwijzing naar de eerstelijns. Dit bleek onafhankelijk van rookstatus, polyvasculair lijden en afwezigheid van hartrevalidatie.

4.1 Patiëntenpopulatie

Meerdere cohortstudies in de tweedelijnszorg hebben het effect van de medische voorgeschiedenis op OCG onderzocht. In een tweede studie met circa 75 000 deelnemers was bijvoorbeeld de cumulatieve incidentie van OCG circa 28% 4 jaar na ACS bij patiënten ouder dan 74 jaar met een voorgeschiedenis van iCVA, PAV, verminderde kamerfunctie of chronische nierinsufficiëntie; vertweevoudigd ten opzichte van de patiënten zonder deze comorbiditeiten[13]. Evenzo heeft een andere studie aangetoond dat het risico op OCG driemaal hoger was bij patiënten die bekend waren met eerdere myocardiinfarcten[35]. De consistentie met de resultaten van het huidige onderzoek suggereert een vergelijkbare risicowerking van deze comorbiditeiten in eerste- en tweedelijnssetting.

Hoewel uitgebreid bekend is dat diabetes mellitus gepaard gaat met de ontwikkeling van ACS en hartfalen, werd dit patroon niet geconstateerd in deze studie[36]. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat deze patiënten deelnemen aan de eerstelijnsketenzorg voor diabetes mellitus type II[37, 38]. Onder deze zorg valt ook CVRM. Dit zou geleid kunnen hebben tot nauwere monitoring van de cardiovasculaire risicofactoren in vergelijking tot de patiënten zonder diabetes mellitus type II.

De inclusieperiode draagt bij aan de heterogeniteit van de onderzoekspopulatie. Zo kwam rond 2014 een nieuwe Amerikaanse richtlijn uit die pleitte voor het gebruik van hoge intensiteit statine[39]. Dit zou mogelijk geleid kunnen hebben tot behandelingsbias, waar patiënten die meer recent gedurende de inclusieperiode een ACS ervoeren een effectievere secundaire preventie ontvingen ten opzichte van de patiënten met een ACS-episode langer geleden.

4.2 Medicatiegebruik en CVRM

De laagrisicopatiënten hadden een vergelijkbare bloeddruk als de hoogrisicopatiënten, terwijl de fractie RAASi-gebruikers onder de eerstgenoemden hoger was. Het lijkt erop dat RAASi een beschermende werking vertoont die niet uitsluitend berust op de bloeddrukverlaging. Het is inderdaad bekend dat in tegenstelling tot andere antihypertensiva RAASi averechtse ombouwprocessen van het hart, zoals dilatatie en fibrose van het myocardium, remt, wat in verband gebracht wordt met de afname in de ontwikkeling van hartinsufficiëntie[40, 41].

Deze studie vond dat minstens een kwart van de herverwezen hoogrisicopatiënten onvolledige CVRM-medicatie hadden bij zowel terug- als herverwijzing. Terwijl TARs en statines voor elke post-ACS-patiënt geïndiceerd is, kunnen normotensieve patiënten met behouden LVEF en een normale bloedglucoseregulatie worden ontzien van het gebruik van een β -blokker en een RAASi wegens de geringe effectiviteit bij deze selecte subpopulatie[42, 43, 44]. De hoogrisicopatiënten behoorden echter sporadisch tot deze subpopulatie. De frequentie gebruikers van een β -blokker en een RAASi zou daarom verwacht hoger te zijn geweest bij de hoogrisicopatiënten ten opzichte van laagrisicopatiënten.

Deze onderbehandeling werd reeds geobserveerd in grote cohortstudies met vergelijkbare patiëntenpopulaties[45, 46]. Vermoedelijk spelen verkeerde verwachtingen van de cardioloog en de huisarts hierbij een rol. Enerzijds vertrouwt de cardioloog op de huisarts om de overige medicatie op te starten bij terugverwijzing. Anderzijds gelooft de huisarts in de volkomenheid van de door cardioloog opgezette behandeling[47, 18]. Daarnaast hebben sommige huisartsen twijfels in de baat van deze medicamenten, aangezien de meeste CVRM-richtlijnen gebaseerd zijn op jongere patiëntenpopulatie[48]. De suboptimale CVRM kan ook deels verklaard worden door de relatief lagere participatiegraad aan hartrevalidatie. Patiënten die deelnemen aan hartrevalidatie, hebben immers significant betere medicatiecompliance na terugverwijzing, wat gepaard gaat met reductie in de incidentie van OCG[49, 50]. De lage sociaaleconomische status van hoogrisicopatiënten draagt bij aan de ondervertegenwoordiging[51]. Een coach die tijdens de opname uitleg over hartrevalidatie geeft en motiverende gespreksvoering toepast, is aangetoond de participatiegraad van deze patiëntengroep naar 74% te verhogen[52].

4.3 Followup-duur paradox

Verrassend werd geconstateerd dat een lange follow-upduur geassocieerd was met een slechtere prognose. Literatuur naar de optimale duur van poliklinische follow-up is schaars. Eén studie laat zien dat patiënten die na één jaar poliklinische follow-up wegens STEMI terugverwezen waren, 12% een OCG doormaakt na vijf jaar[16]. Het risicoprofiel van die onderzoekspopulatie leek op de groep laagrisicopatiënten. Redenen voor een hoger risico bij lange follow-upduur zijn veelvoudig. Zo kan frequente no-show leiden tot langere follow-upduur, wat waarschijnlijk een weerspiegeling is van averechtse coping-mechanismen en zorgmijdend gedrag[53, 54, 55]. Intolerantie voor de medicatie, waardoor de cardioloog genoodzaakt is alle verscheidene combinaties van medicamenten en doseringen na te gaan, kan eveneens deels ten grondslag liggen aan deze observatie. Daarnaast verklaart de langere tijd tussen de initiële ACS-episode en een nieuw OCG de slechtere prognose van patiënten met langere follow-upduur, als het risico op een OCG strikt stijgend is met de tijd.

4.4 Sterke en zwakke punten

Deze studie onderzocht voor het eerst de factoren in de eerste- en tweedelijns die een rol zouden kunnen spelen in de herverwijzing van post-ACS-patiënten. Een ander sterk punt van dit onderzoek is het betrekken van een groot aantal factoren uit verschillende dimensies. Hiermee leent deze studie zich goed voor werkwijzeaanpassingen van zowel de cardiologen als de huisartsen in de regio.

Er moet bekend worden dat deze studie ook een aantal beperkingen heeft. Zo is deze studie retrospectief en cohortgebaseerd. Dit opzet maakt deze studie kwetsbaar voor selectiebias. Daarnaast konden de gegevens van het elektronische patiëntendossier niet volledig op correctheid

geverifieerd worden. Zo was er soms tegenstrijdige informatie, zoals COPD in de medische voorgeschiedenis en een normale spirometriuitslag. Samen met de relatieve kleine steekproefgrootte kan dit schattingsfouten gegeven kunnen hebben. Ten slotte kan deze studie geen uitspraak doen over de patiënten die in de tweedelijnszorg gebleven zijn.

4.5 Implicaties

Cardiologen moeten onderkennen dat oudere, rokende patiënten met meerdere cardiovasculaire comorbiditeiten uit sociaaleconomisch achtergestelde woonwijken een tendens hebben niet deel te nemen aan hartrevalidatie en niet alle noodzakelijke CVRM-medicatie in te nemen. Manieren vinden om de participatiegraad aan hartrevalidatie te verhogen, is cruciaal in de preventie van herverwijzingen. Motivatiegesprekken tussen patiënt en cardioloog vroeg tijdens de ziekenhuisopname, waarin het belang van hartrevalidatie benadrukt wordt, kan bijdragen hieraan.

Daarnaast impliceert deze studie dat huisartsen bewust moeten zijn van mogelijk inadequate CVRM-medicatie bij hoogrisicopatiënten. Vermelden van de medicatie rationale in de brief van terugverwijzing kan behulpzaam zijn om de onzekerheid bij de huisarts weg te nemen. Bij het ontbreken van een dergelijk rationale is aan de huisarts aangeraden in samenspraak met de cardioloog de CVRM-medicatie te evalueren en eventueel ontbrekende medicatie op te starten.

4.5.1 Suggesties verder onderzoek

Aangezien dit onderzoek zich richtte op de terugverwezen patiënten, verschaft het geen inzicht in de beweegredenen van de cardioloog om de overige patiënten in de tweedelijns te houden. Dit houdt tevens in dat het onduidelijk is of er onder hen patiënten aanwezig zijn die terugverwezen konden worden. Daarnaast ontbraken longitudinale gegevens omtrent het CVRM-beleid in de eerstelijnszorg. Verder onderzoek in de vorm van een prospectieve cohortstudie met een grotere studiestudiepopulatie, toegang tot eerstelijnsgegevens en overwegingen in de beleidskeuzes van zowel cardioloog als huisarts middels bijvoorbeeld enquêtes is daarom aangewezen.

4.6 Conclusie

Deze studie laat zien dat jongere post-ACS-patiënten met behouden kamerfunctie en weinig cardiovasculaire comorbiditeiten een goede prognose hadden na terugverwijzing. Daarnaast identificeerde deze studie oudere, rokende patiënten met meerdere cardiovasculaire comorbiditeiten en verminderde kamerfunctie als hoogrisicopatiënten en wees op een relevante onderbehandeling van deze groep in zowel eerste- als tweedelijns.

A | Appendix

Tabel A.1: Definities van variabelen

Variabel	Definitie
Leeftijd	Leeftijd in jaren sinds terugverwijzing naar huisarts
Mannelijk geslacht	Het hebben van mannelijke sekse
SES-score	Sociaaleconomische status-score van de patiënt op basis van viercijferige postcode van zijn woonplaats, die beschikbaar gesteld zijn door het centraal bureau van statistiek
Huidig roker	Of patiënt rookt bij terug- en herverwijzing
Dagen controle cardioloog	Het aantal dagen tussen opname wegens meest recente ACS en laatste poliklinische controle bij cardioloog
iAP	Instabiele angina pectoris, variant van het ACS zonder ST-elevaties op ECG en met geen stijging van cardiale biomarkers
NSTEMI	NSTEMI, variant van het ACS zonder ST-elevaties en dynamiek van cardiale biomarkers
STEMI	STEMI, variant van het ACS met ST-elevaties conform de richtlijnen van European Society of Cardiology[5]
OSAS	Obstructieve slaapapneu syndroom (OSAS) diagnose middels polysomnografie voor terugverwijzing
Boezemfibrilleren	Aanwezigheid van persisterend boezemfibrilleren voor terugverwijzing
Diabetes mellitus	Het hebben van diagnose diabetes mellitus voor terugverwijzing
Recidief ACS	Bij terugverwijzing meerdere episodes van ACS ervaren hebben
TIA of iCVA	Het hebben doorgemaakt van transient ischemic attack dan wel ischemisch cerebrovasculair accident voor terugverwijzing
PAV	Aanwezigheid van perifeer arterieel vaatlijden, gediagnosticeerd middels echo-doppler dan wel voorgeschiedenis van PTCA/bypass operatie voor terugverwijzing
Jicht of RA	Reumatologische diagnose van jicht of reumatoïde artritis dan wel het gebruik van bijhorende medicatie voor terugverwijzing
COPD	Middels spirometrie bevestigde COPD diagnose voor terugverwijzing

**Tabel zet voort op de volgende pagina.*

Tabel A.1 – *Voortzetting van vorige pagina*

Variabel	Definitie
RAASi	Gebruik van ACE-remmer dan wel ARB bij terug- dan wel herverwijzing, dagdosering omgezet in perindopriolequivalenten
β -blokker	Gebruik van β -blokker bij terug- dan wel herverwijzing, dagdosering omgezet in bisoprolol-equivalenten
Statine	Gebruik van statine bij terug- dan wel herverwijzing, dagdosering omgezet in rosuvastatine-equivalenten
Ezitimib	Gebruik van ezitimib bij terug- dan wel herverwijzing
PCKSi	Gebruik van evoculumab of alirocumab bij terug- dan wel herverwijzing
Antistolling	Gebruik van een plaatjesremmer, vitamine-k antagonist of DOAC bij terug- dan wel herverwijzing
Creatinine	Meest recente creatinine bepaling in afgelopen 6 maanden voor terugverwijzing of creatinine bepaling bij herverwijzing
eGFR	Meest recente geschatte nierfunctie in afgelopen 6 maanden voor terugverwijzing of geschatte nierfunctie bij herverwijzing
LDL	Meest recente LDL bepaling in afgelopen 6 maanden voor terugverwijzing of LDL bepaling bij herverwijzing
Totaal cholesterol:HDL	Meest recente totaal cholesterol-HDL ratio bepaling in afgelopen 6 maanden voor terugverwijzing of totaal cholesterol-HDL ratio bij herverwijzing
Triglyceriden	Nuchtere triglyceriden bepaling in afgelopen 6 maanden voor terugverwijzing of bepaling bij herverwijzing
HbA _{1c}	HbA _{1c} bepaling in afgelopen 6 maanden voor terugverwijzing of herverwijzing
Systolische tensie	Systolische rusttensie gemeten bij meest recente ergometrie voor terugverwijzing (< 6 maanden)
Aantal vatslijden	Het aantal van drie coronairvaten waar er sprake is van significante stenoses
BMI	Body-mass-index gemeten bij meest recente ergometrie voor terugverwijzing dan wel bij herverwijzing (< 6 maanden)
LVEF	Meest recente linkerventrieklejectiefractie post-PCI
Hartrevalidatie	Het hebben deelgenomen aan hartrevalidatie

Tabel A.2: Doseringequivalentie van de verschillende soorten RAASi ten opzichte van perindopril.

RAASi	Doseringsfactor
Perindopril	1
Lisinopril	5
Enalapril	5
Fosinopril	5
Ramipril	1.25
Irbesartan	75
Candesartan	4
Telmisartan	10
Olmesartan	5
Losartan	25
Valsartan	80

Tabel A.3: Doseringequivalentie van de verschillende soorten β -blokker ten opzichte van bisoprolol.

β -blokker	Doseringsfactor
Bisoprolol	1
Atenolol	15
Carvedilol	5
Metoprolol	20
Nebivolol	1
Propanolol	20

Tabel A.4: Doseringequivalentie van de verschillende soorten statines ten opzichte van rosuvastatine.

Statine	Doseringsfactor
Rosuvastatine	1
Atorvastatine	0.50
Simvastatine	0.25
Pravastatine	0.125

Bibliografie

1. Bhatt DL, Lopes RD en Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *Jama* 2022; 327:662–75
2. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB en Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *The Lancet* 2022; 399:1347–58
3. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, Walford G, Sharma S, Katz S, Jones RH en King SB. Comparison of Coronary Artery Stenting Outcomes in the Eras Before and After the Introduction of Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2008 apr; 117:2071–8
4. Naito R, Miyauchi K, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Dohi T, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K e.a. Temporal Trends in Clinical Outcome After Percutaneous Coronary Intervention 1984–2010–Report From the Juntendo PCI Registry–. *Circulation Journal* 2015; 80:93–100
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan J, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M e.a. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2024; 13:55–161
6. Poos M. Ranglijsten | Aandoeningen op basis van ziektelast (in DALY's). <https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/aandoeningen-op-basis-van-verlies-gezonde-levensjaren>. [Bezocht 12-03-2024]. 2021
7. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J en Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Current medical research and opinion* 2008; 24:461–8
8. Poos M. Ranglijsten | Aandoeningen op basis van zorguitgaven. <https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/aandoeningen-op-basis-van-zorguitgaven>. [Bezocht 12-03-2024]. 2021
9. Koop Y, Wimmers R, Bots M en Vaartjes I. Jaarcijfers Hart- en Vaatziekten 2022. <https://www.harten vaatcijfers.nl/jaarcijfers/jaarcijfers-hart-en-vaatziekten-2022-9a67f>. [Bezocht 12-03-2024]. 2022
10. Westra D, Kroese M en Ruwaard D. Substitutie van zorg: WAT WETEN WE, WAT MOETEN WE WETEN EN WAT MOETEN WE DOEN? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2017; 161:D1354
11. Jong J de, Korevaar J, Kroneman M, Dijk C van, Bouwhuis S en Bakker D de. Substitutiepotentieel tussen eerste-en tweedelijns zorg. *Utrecht, NIVEL* 2016
12. Boomsma L, De Boer M, Bouma M, Bär F, Van Bentum S, Lamfers E, Rutten F en Vermeer G. Landelijke Transmurale Afspraak Beleid na een doorgemaakt myocardinfarct. *Huisarts Wet* 2005; 48:232–5

13. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M en Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal* 2015 jan; 36:1163–70
14. Klomp M, Romeijnders A, Roosenboom M, Vogelzang F e.a. Transparante ketenzorg Diabetes Mellitus, COPD en VRM Rapportage zorggroepen over 2012. 2013
15. “Gaarne CVRM” – Informatie voor huisartspraktijken. <https://www.hcwb.nl/app/uploads/2019/03/W-190226-Gaarne-CVRM-ZGWB.pdf>. [Bezocht 14-03-2024]. 2019
16. Bodde M, Hattem N van, Abou R, Mertens B, Duijn H van, Numans M, Bax J, Schalijs M en Jukema J. Myocardial infarction patients referred to the primary care physician after 1-year treatment according to a guideline-based protocol have a good prognosis. *Netherlands Heart Journal* 2019; 27:550–8
17. Hagström E, Sorio Vilela F, Svensson MK, Hallberg S, Söreskog E en Villa G. Cardiovascular Event Rates After Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Additional Risk Factors: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Advances in Therapy* 2021 jul; 38:4695–708
18. Freier C, Heintze C en Herrmann WJ. Prescribing and medical non-adherence after myocardial infarction: qualitative interviews with general practitioners in Germany. *BMC Family Practice* 2020 mei; 21
19. Sociaaleconomische statusscore per postcode. <https://www.cbs.nl/nl-nl/maatwerk/2022/26/sociaal-economische-status-per-postcode-2019>. [Bezocht 01-03-2024]. 2019
20. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, Brauer M, Kutty VR, Gupta R, Wielgosz A e.a. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395:795–808
21. Ryu KS, Park HW, Park SH, Shon HS, Ryu KH, Lee DG, Bashir ME, Lee JH, Kim SM, Lee SY e.a. Comparison of clinical outcomes between culprit vessel only and multivessel percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary diseases. *Journal of geriatric cardiology: JGC* 2015; 12:208
22. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD en Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2023 jan; 44:452–69
23. Omzettabel losartan. <https://www.nvvc.nl/PDF/Bestuur/Bestuursberichten/Omzettabellen/Omzettabellosartanjuli2021g12versie1.0.pdf>. [Bezocht 04-03-2024]. 2021 jul
24. Omzettabel valsartan. <https://www.nvvc.nl/PDF/Bestuur/Bestuursberichten/Omzettabellen/Omzettabelvalsartanjuli2021g12versie1.0.pdf>. [Bezocht 04-03-2024]. 2021
25. Omzettabel irbesartan. <https://www.nvvc.nl/PDF/Bestuur/Bestuursberichten/Omzettabellen/Omzettabelirbesartanjuli2021g12versie1.0.pdf>. [Bezocht 04-03-2024]. 2021
26. Cohen-Solal A, Jacobson AF en Piña IL. Beta blocker dose and markers of sympathetic activation in heart failure patients: interrelationships and prognostic significance. *ESC Heart Failure* 2017 apr; 4:499–506

27. Kendrach MG en Kelly-Freeman M. Approximate Equivalent Rosuvastatin Doses for Temporary Statin Interchange Programs. *Annals of Pharmacotherapy* 2004 jul; 38:1286–92
28. Weng TC, Yang YHK, Lin SJ en Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins: Therapeutic equivalence of statins. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2009 aug; 35:139–51
29. Hudson S en Pettit S. What is ‘normal’ left ventricular ejection fraction? *Heart* 2020
30. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research. Chapman & Hall/CRC texts in statistical science.* Taylor & Francis, 2023
31. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. *Progress in cardiovascular diseases* 2004; 47:11–33
32. Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators ET on e.a. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet* 2003; 362:782–8
33. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R en Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *European Heart Journal* 2005 apr; 26:1369–78
34. Afilalo J, Majdan AA en Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007 aug; 93:914–21
35. Namiuchi S, Sunamura S, Tanita A, Ushigome R, Noda K en Takii T. Higher recurrence rate of acute coronary syndrome in patients with multiple-time myocardial infarction. *International Heart Journal* 2021; 62:493–8
36. Groenewegen A, Zwartkruis VW, Cekic B, Boer RA de, Rienstra M, Hoes AW, Rutten FH en Hollander M. Incidence of atrial fibrillation, ischaemic heart disease and heart failure in patients with diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2021; 20:123
37. Zorgprogramma Cardiovasculair risicomanagement. [https://www.hzd.nu/zorgprogrammas/cvrm/praktische-informatie/\\$3990/\\$4085](https://www.hzd.nu/zorgprogrammas/cvrm/praktische-informatie/$3990/$4085). [Bezocht 03-04-2024]. 2020
38. Zorgprogramma Diabetes Mellitus type 2. [https://www.hzd.nu/zorgprogrammas/diabetes-mellitus-ii/diabetes-mellitus-type-2/\\$20838/\\$20839](https://www.hzd.nu/zorgprogrammas/diabetes-mellitus-ii/diabetes-mellitus-type-2/$20838/$20839). [Bezocht 03-04-2024]. 2022
39. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM e.a. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:S1–S45
40. Abdulla J, Barlera S, Latini R, Kjoller-Hansen L, Sogaard P, Christensen E, Kober L en Torp-Pedersen C. A systematic review: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *European Journal of Heart Failure* 2007 feb; 9:129–35

41. Collaboration BPLTT e.a. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. 2007
42. Shaughnessy AF. ACE Inhibitors Effective in Patients with CAD Without Heart Failure. *American Family Physician* 2006; 74:832–2
43. Mourad J, Brugts J en Bertrand M. Number needed to treat and reduction of outcomes with RAAS inhibitors. *European Heart Journal* 2013; 34:5963
44. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, Erlinge D, Hallen O, Held C, Hjalmarsson P e.a. Beta-blockers after myocardial infarction and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2024; 390:1372–81
45. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, Röther J, Bhatt DL, Steg PG en Investigatorsa RR. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vascular Medicine* 2010; 15:259–65
46. Hoedemaker NP, Damman P, Ottervanger JP, Dambrink JHE, Gosselink AM, Kedhi E, Kolkman E, Winter RJ de en Hof AW van't. Trends in optimal medical therapy prescription and mortality after admission for acute coronary syndrome: a 9-year experience in a real-world setting. *European Heart Journal–Cardiovascular Pharmacotherapy* 2018; 4:102–10
47. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Gadsbøll N, Buch P, Friberg J, Rasmussen S, Køber L, Stender S, Madsen M e.a. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *European heart journal* 2006; 27:1153–8
48. Peet PG van, Drewes YM, Gussekloo J en Ruijter W de. GPs' perspectives on secondary cardiovascular prevention in older age: a focus group study in the Netherlands. *British Journal of General Practice* 2015; 65:e739–e747
49. Soldati S, Di Martino M, Rosa AC, Fusco D, Davoli M en Mureddu GF. The impact of in-hospital cardiac rehabilitation program on medication adherence and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction in the Lazio region of Italy. *BMC Cardiovascular Disorders* 2021; 21:1–13
50. Dibao-Dina C, Angoulvant D, Lebeau JP, Peurois JE, Abdallah El Hirtsi K en Lehr-Drylewicz AM. Patients' adherence to optimal therapeutic, lifestyle and risk factors recommendations after myocardial infarction: Six years follow-up in primary care. *PLoS One* 2018; 13:e0202986
51. Gaalema DE, Elliott RJ, Morford ZH, Higgins ST en Ades PA. Effect of socioeconomic status on propensity to change risk behaviors following myocardial infarction: implications for healthy lifestyle medicine. *Progress in cardiovascular diseases* 2017; 60:159–68
52. Ades PA, Khadanga S, Savage PD en Gaalema DE. Enhancing participation in cardiac rehabilitation: focus on underserved populations. *Progress in cardiovascular diseases* 2022; 70:102–10
53. Zare L, Hassankhani H, Doostkami H, Brien FO, Aghdam AM e.a. Illness perception, treatment adherence and coping in persons with coronary artery disease undergoing angioplasty. *Open Journal of Nursing* 2016; 6:549
54. Whitmarsh A, Koutantji M en Sidell K. Illness perceptions, mood and coping in predicting attendance at cardiac rehabilitation. *British journal of health psychology* 2003; 8:209–21

55. Lacy NL, Paulman A, Reuter MD en Lovejoy B. Why we don't come: patient perceptions on no-shows. *The Annals of Family Medicine* 2004; 2:541-5

Acroniemen

ACS acuut coronair syndroom. 1, 3, 4, 6–10, 12–15

BMI body mass index. 3, 4

CVRM cardiovasculair risicomanagement. 1, 3–6, 11–14

DES drug-eluting stent. 1, 3

iAP instabiele angina pectoris. 1, 7

iCVA ischemisch cerebrovasculair accident. 1, 4, 7–9, 12

LVEF linkerventrikel ejectiefractie. 1, 3, 4, 8, 9, 13

NSTEMI non-ST-elevatie myocardinfarct. 1, 7, 15

OCG ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen. 4, 6, 8, 11–13

OSAS obstructieve slaapapneu syndroom. 7, 9, 15

PAV perifeer arterieel vaatlijden. 7–9, 12

PCI percutane coronaire interventie. 1, 3, 4, 6

RA reumatoïde artritis. 7, 9

RAASi renine-angiotensine-aldosteronsysteem inhibitor. 1, 3, 4, 6–9, 11–13, 17

SES sociaaleconomische status. 3, 7, 9, 15

STEMI ST-elevatie myocardinfarct. 1, 7, 13, 15

TAR trombocyttaggregatieremmer. 1, 3, 13

TIA transient ischemic accident. 4, 7–9