



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu

*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Hartfalen: epidemiologie, risicofactoren en toekomst

RIVM rapport 260401006/2012

P.M. Engelfriet | R.T. Hoogenveen |

M.J.J.C. Poos | A. Blokstra |

P.H.M. van Baal | W.M.M. Verschuren



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Hartfalen: epidemiologie, risicofactoren en toekomst

RIVM Rapport 260401006/2012

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

PM Engelfriet, RIVM
RT Hoogenveen, RIVM
MJJC Poos, RIVM
A Blokstra, RIVM
PHM van Baal, RIVM/Erasmus Universiteit
WMM Verschuren, RIVM

Contact:
Peter Engelfriet
Centrum voor Preventie- en Zorgonderzoek (PZO)
peter.engelfriet@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Programma 2

Rapport in het kort

Hartfalen: epidemiologie, risicofactoren en toekomst

Bij veel mensen wordt hun laatste levensfase overschaduwd door hartfalen. Hartfalen ontstaat doordat de pompfunctie van het hart tekort schiet en leidt hoofdzakelijk tot kortademigheid en vocht in de longen en in de benen. Tussen 20 en 30% van de mensen krijgt te maken met hartfalen, meestal als zij ouder zijn dan zeventig jaar. Momenteel heeft ongeveer 1% van de volwassen bevolking deze aandoening (circa 130.000). De verwachting is dat dit aantal door de vergrijzing sterk zal toenemen, tot minstens de helft meer hartfalenpatiënten in 2025 (schatting: 195.000). De ziekenhuisopnamen en behandeling van mensen met ernstige klachten brengen hoge kosten met zich mee. Dit blijkt uit literatuuronderzoek van Het RIVM, aangevuld met gesimuleerde toekomstverkenningen.

Vooral hoge bloeddruk en overgewicht bestrijden

Mensen kunnen de kans op hartfalen verminderen door risicofactoren te vermijden, vooral een te hoge bloeddruk en een hartinfarct. De preventieve maatregelen voor hart- en vaatziekten in het algemeen zijn ook effectief om hartfalen te voorkomen (gezonde voeding, bewegen, niet roken, enzovoort). De meeste gezondheidswinst is te behalen door mensen met een hoge bloeddruk levenslang te behandelen. Hetzelfde geldt voor overgewicht en diabetes. Mensen met een verhoogd risico op hartfalen, zoals na een hartinfarct of met diabetes, zouden nog intensiever begeleid kunnen worden.

Onder artsen neemt de belangstelling voor vroege opsporing en selectieve preventie van hartfalen toe. Als afwijkingen zouden kunnen worden herkend vóórdat er klachten zijn, zou een aangepaste leefstijl of medicatie hartfalen kunnen uitstellen of voorkomen. Vooralsnog ontbreekt een geschikte test hiervoor.

Trefwoorden:

hartfalen, epidemiologie, risicofactoren, preventie

Abstract

Heart failure: epidemiology, risk factors and future

Heart failure casts a shadow over the last phase of life of many people. Symptoms of heart failure start to happen when the function of the heart as a pump becomes insufficient. This results mainly in shortness of breath and fluid congestion in the lungs and lower extremities. Between 20 and 30% of all people will experience heart failure, usually when they are 70 years old or above. Currently, approximately 1% of the adult Dutch population suffers from heart failure (approximately 130,000 individuals). It is expected that due to the ageing of the population, the number of heart failure patients will increase by fifty percent (estimate for 2025: 195,000 individuals) between now and the year 2025. Hospital admissions and treatment of patients with severe symptoms are associated with high costs. These are the findings of a review of the literature supplemented with (computer) simulated forecasts performed by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM).

Focus on controlling high blood pressure and combatting obesity

Individuals can reduce their risk of heart failure by avoiding its risk factors, in particular high blood pressure and myocardial infarction. The recommended measures for the prevention of cardiovascular disease in general (healthy nutrition, sufficient exercise, no smoking, et cetera) are also effective in preventing heart failure. Most health gains can be achieved by lifelong management of high blood pressure. The same applies to overweight and diabetes. People at increased risk of heart failure, such as those with a history of a myocardial infarction or diabetics, could be offered more intensive guidance.

Amongst healthcare professionals there is an increased interest in early recognition and selective prevention of heart failure. If heart dysfunction could be recognised before symptoms emerge, life style adaptations or appropriate medication could postpone or even prevent heart failure. For the time being, a suitable test is lacking.

Keywords:

heart failure, epidemiology, risk factors, prevention

Inhoud

Samenvatting—9

1 Inleiding—13

- 1.1 Methoden—14
- 1.2 Leeswijzer—14

2 Hartfalen: ziekte en diagnose—15

- 2.1 Definities—15
- 2.2 Eén of twee ziektes?—18
- 2.3 Beperking tot 'ouderdomshartfalen'—19

3 Epidemiologie—21

- 3.1 Bronnen—21
- 3.2 Incidentie—22
- 3.3 Life time risk—29
- 3.4 Prevalentie—30
- 3.5 Ziekenhuisopnames—33
- 3.6 Mortaliteit en overleving—35

4 Trends in de epidemiologie van hartfalen?—41

- 4.1 Historische trends in de epidemiologie van hartfalen: observaties uit de literatuur—41
- 4.2 Simulaties: toename van de aantallen hartfalenpatiënten—45

5 De risicofactoren voor 'ouderdomshartfalen'—47

- 5.1 Overzicht—47
- 5.2 Coronaire hartziekten—48
- 5.3 Overige cardiale risicofactoren—51
- 5.4 Hypertensie—52
- 5.5 Diabetes—55
- 5.6 Overgewicht—56
- 5.7 Lichamelijke (in)activiteit—58
- 5.8 Cholesterol en andere bloedbestanddelen—58
- 5.9 Leefstijl en dieet—59
- 5.10 Overige risicofactoren—60

6 Mogelijkheden voor vroege opsporing en selectieve preventie van hartfalen—61

- 6.1 Een nieuwe indeling in stadia van hartfalen—61
- 6.2 Het concept 'Cardiac remodelling'—63
- 6.3 Hoeveel mensen hebben verschijnselen van remodelling en asymptomatische functiestoornissen?—65
- 6.4 Remodeling, gestoorde functie en de weg naar hartfalen—68
- 6.5 De rol van risicofactoren—69
- 6.6 Kan het proces van achteruitgang vertraagd of omgekeerd worden?—72
- 6.7 Vroege opsporing?—74

7 Preventie van hartfalen gesimuleerd: een verkenning van mogelijke gezondheidswinst—83

- 7.1 Scenario's—83

7.2	Risicofactoren voor preventie—84
7.3	Preventiescenario's—85
7.4	Levensloop perspectief—87
7.5	Resultaten en discussie scenario's—88

Literatuur—95

Woordenlijst—117

Bijlage 1 Het Chronische Ziekten Model—121

Samenvatting

De sterfte aan hart- en vaatziekten is de afgelopen veertig jaar steeds gedaald. Deze daling ging gepaard met een aanzienlijke toename in de aantallen oudere patiënten met hartfalen. De prevalentie van hartfalen stijgt scherp met de leeftijd. In combinatie met een verbeterde overleving na een hartinfarct — een belangrijke risicofactor voor hartfalen — zou de vergrijzing van de bevolking kunnen leiden tot een 'hartfalenepidemie'.

Hartfalen is een complexe ziekte die overwegend oudere mensen treft. De functie van het hart is het rondpompen van bloed. Bij verschillende hartziekten kan het hart deze functie niet meer goed uitvoeren. Dit heeft twee gevolgen. Ten eerste krijgen de cellen, organen en spieren in het lichaam niet voldoende zuurstof en voedingsmiddelen meer en worden afvalstoffen niet meer goed verwijderd. Dit geeft eerst bij inspanning en later zelfs in rust verschijnselen als kortademigheid en niet meer in staat zijn tot een inspanning. Ten tweede 'hoopt bloed zich op achter het hart': in de vaten die bloed toevoeren naar het hart bevindt zich te veel bloed, waardoor vocht uit de bloedbaan wordt geperst. Daardoor komt er vocht in de longen en in de benen. De combinatie van verschijnselen die het gevolg zijn van de tekortschietende pompfunctie noemt men hartfalen. Het is een chronische ziekte die in ernst toeneemt met de tijd, vaak geleidelijk, maar soms ook met plotselinge sterke verslechtering.

Doel van dit onderzoek was: 1) meer inzicht te krijgen in de epidemiologie van hartfalen en de risicofactoren daarvoor; 2) de te verwachten last van hartfalen voor de publieke gezondheid te exploreren; 3) de mogelijkheden van vroege opsporing en selectieve preventie te inventariseren.

De huidige kennis van epidemiologie en risicofactoren is samengevat door middel van een onderzoek van de internationale literatuur, aangevuld met gegevensbronnen die specifiek op Nederland betrekking hebben. Met behulp van een computersimulatiemodel (het RIVM Chronische Ziekten Model) zijn toekomstscenario's geëxploreerd.

Epidemiologie

De meeste patiënten zijn zeventig jaar of ouder. Ze moeten vaak herhaaldelijk in het ziekenhuis worden opgenomen. De mortaliteit is hoog: binnen vijf jaar na het stellen van de diagnose is meer dan de helft van de patiënten overleden. De primairedoodsoorzakenstatistieken geven een vertekend beeld van het aandeel van hartfalen in de sterfte; de directe oorzaak van overlijden is vaak weliswaar het gevolg van hartfalen, maar de dood wordt vaak toegewezen aan een andere diagnose (hartstilstand, hartinfarct, of beroerte).

Jaarlijks komen er in Nederland tussen de 28.000 en 44.000 nieuwe hartfalenpatiënten bij. Bij ruim 6.000 overledenen wordt als hoofddoodsoorzaak hartfalen vermeld. Ter vergelijking: voor het hartinfarct is dit 7.000. Bij een ruim drie keer zo grote groep speelt hartfalen een rol bij het overlijden. In totaal zijn er tussen de 100.000 en 150.000 mensen (puntschatting voor 2008: 127.000) met hartfalen, iets minder dan 1% van de totale bevolking. Door de hoge prevalentie en door de frequente ziekenhuisopnames is hartfalen een ziekte die relatief zwaar op het zorgbudget drukt. De jaarlijkse kosten worden geschat op ongeveer een half miljard euro, ruim 0,5% van het totale zorgbudget (in 2007: 450 miljoen euro, of 0,6% van het totale zorgbudget).

In tegenstelling tot wat verwacht werd blijkt uit de internationale literatuur niet dat de leeftijdsspecifieke incidentie van hartfalen toeneemt. De sterfte lijkt door betere behandeling licht te zijn afgenomen.

Risicofactoren

De belangrijkste risicofactoren onder de algemene bevolking zijn een doorgemaakt hartinfarct en te hoge bloeddruk. De verwachting dat door een betere behandeling van het hartinfarct de incidentie van hartfalen zou toenemen wordt door gerapporteerde studies niet ondersteund. Daarbij speelt ook een rol dat de epidemiologie van het hartinfarct aan het veranderen is. Verder dragen ook de andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij aan een verhoogd risico voor hartfalen. Overgewicht en diabetes worden belangrijker als risicofactoren. Over de rol van lichamelijke inactiviteit is nog relatief weinig bekend.

Toekomstscenario's

Door de veranderende leeftijdsopbouw — vergrijzing — van de bevolking, zal het aantal hartfalenpatiënten tussen nu en 2025 met iets meer dan de helft toenemen (puntschatting voor 2025: 195.000 patiënten), indien de verdeling van risicofactoren gelijk blijft. Vergeleken bij de veranderende bevolkingsopbouw, zijn de effecten van mogelijke trends in risicofactoren, zoals matige toenames in de prevalentie van overgewicht en hypertensie, vrij gering.

Perspectieven voor vroege opsporing en selectieve preventie

Preventie is erop gericht het langzame proces van 'cardiac remodeling' dat voorafgaat aan hartfalen tegen te gaan. Een nieuwe indeling van hartfalen in vier opeenvolgende stadia legt sterk de nadruk op het belang en de mogelijkheden van preventie in de twee stadia die voorafgaan aan het begin van de klachten.

Een levenslange preventie van hypertensie en van overgewicht, ook op oudere leeftijd, zijn de belangrijkste maatregelen die kunnen helpen hartfalen te voorkomen. Verder geldt dat alle aanbevelingen voor de preventie van coronaire hartziekten indirect ook bijdragen aan het voorkomen van hartfalen. Het mag verwacht worden dat levenslange regelmatige lichamelijke activiteit het hart langer gezond houdt. Gebrek aan onderzoeksgegevens over die relatie, en inzicht in welke vormen van activiteit het meest bevorderlijk zijn, mag als een belangrijke lacune in de kennis worden aangemerkt.

Momenteel zijn er geen tests of methoden die geschikt zijn om de asymptomatische fase die voorafgaat aan de klachten op te sporen. Er bestaat hier echter veel belangstelling voor en er zijn veel ontwikkelingen op dit gebied. Voorlopig is optimale behandeling van groepen met een hoog risico (mensen na een hartinfarct, met vastgestelde hypertensie, diabetici) volgens bestaande richtlijnen het beste wat gedaan kan worden.

Conclusies

Hartfalen is een ernstige ziekte met hoge morbiditeit en mortaliteit die een belangrijke last voor de volksgezondheid vormt. Door de verwachte toename van het aandeel ouderen in de bevolkingsopbouw zal het aantal mensen met hartfalen aanzienlijk stijgen. Er zijn geen sterke aanwijzingen dat de leeftijdsspecifieke incidentie toeneemt, of dat de afgelopen tien jaar de overleving sterk is verbeterd. Om de te verwachten stijging in de prevalentie te voorkomen, is bestrijding van de risicofactoren van coronaire hartziekten de meest geëigende weg, waarbij met bestrijding van te hoge bloeddruk en

overgewicht de meeste gezondheidswinst te behalen is. Meer onderzoek is nodig naar het verband tussen (verschillende vormen van) lichamelijke activiteit over de levensloop en de kans op het krijgen van hartfalen.

Aanbevelingen

- 1) Maatregelen die effectief zijn in het voorkomen van atherosclerose van de bloedvaten, en daarmee van hartinfarct en beroerte, helpen ook om hartfalen te voorkomen. Beleid gericht op de bestrijding van hartfalen kan dan ook het beste gecombineerd worden met de aanpak van de overige veelvoorkomende cardiovasculaire ziekten.
- 2) Hierbij dient vooral het belang onderstreept te worden van *levenslange* preventie, beginnend op jonge leeftijd. Immers, hartfalen treedt meestal laat in het leven op en is het resultaat van een 'cumulatieve blootstelling' aan risicofactoren.
- 3) Over de relatie tussen levenslange lichamelijke activiteit en hartfalen op latere leeftijd is te weinig bekend. Verondersteld mag worden, alleen al vanwege de relatie tussen beweging en gewicht, dat voldoende lichamelijke activiteit kan helpen hartfalen te voorkomen. Meer onderzoek naar het directe verband tussen beweging en behoud van hartfunctie is nodig om op basis van feiten te kunnen adviseren welke vormen en welke frequentie van bewegen het geschiktst zijn.
- 4) Ontwikkelingen op het gebied van vroege opsporing staan sterk in de belangstelling. Veel wordt verwacht van, bijvoorbeeld, de echocardiograaf in 'zakformaat' die mobiele echocardiografie mogelijk maakt. Ook het intensieve onderzoek naar biomarkers zal mogelijk bruikbare aanknopingspunten bieden voor opsporing van mensen met een verhoogd risico. Voordat introductie in de praktijk mogelijk is, zal veel onderzoek verricht moeten worden naar specificiteit, sensitiviteit en kosteneffectiviteit van de verschillende tests.
- 5) Vroege opsporing heeft pas zin als daarna maatregelen mogelijk zijn die hartfalen kunnen uitstellen of voorkomen. Omgekeerd zijn middelen om vroegtijdige afwijkingen te kunnen vaststellen nodig om het effect van vroege interventies te kunnen beoordelen. Vroege opsporing en vroege interventie dienen dan ook altijd in samenhang geëvalueerd te worden.

1 Inleiding

De oude dag van veel mensen wordt overschaduwd door de klachten van hartfalen, een ernstige en complexe ziekte met hoge sterfte en sterk verminderde kwaliteit van leven. Genezing is niet mogelijk en het neerwaartse verloop leidt veelal tot herhaalde ziekenhuisopnames.

Vanaf de jaren 70 tot en met de vroege jaren 90 van de vorige eeuw namen de aantallen patiënten met hartfalen in Amerika en Europa sterk toe. Die scherpe stijging gaf aanleiding tot ongerustheid onder mensen werkzaam in de gezondheidszorg en beleidsmakers. Verwacht werd dat de prevalentie van hartfalen sterk zou blijven toenemen (Bonneux et al., 1994, en vele anderen). In de titels van verschillende studies werd gerefereerd aan een 'epidemie' die aan de horizon opdoemde. De suggestie van dreiging werd nog versterkt door het besef dat hartfalen een 'dure' ziekte is, verantwoordelijk voor een aanzienlijk deel van de ziekenhuisopnames, en door de inzet van steeds meer geavanceerde medische technologie. Het zou, met andere woorden, een epidemie worden die ook nog een flink gat in de begroting zou slaan.

De voorspelling van een alarmerende toename van de prevalentie van hartfalen was gebaseerd op drie uitgangspunten. Ten eerste is hartfalen grotendeels een aandoening die op gevorderde leeftijd begint, gemiddeld ruim boven de zeventig jaar. Vanwege de vergrijzing van de bevolking zou het aantal patiënten met hartfalen dus vanzelf toenemen. De tweede reden voor zorg was, enigszins paradoxaal, de grote verbetering in de behandeling en overleving van hartinfarcten. Daardoor, zo was de redering, zouden veel mensen overleven die anders waren overleden aan een hartinfarct, om uiteindelijk door de schade aan het hart hartfalen te krijgen. En ten slotte werd een toename gezien in het vóórkomen van de (overige) risicofactoren voor hartfalen, zoals hypertensie, overgewicht en diabetes.

De laatste jaren is dat beeld van een explosieve groei van het aantal patiënten echter aanzienlijk genuanceerd. Een vergelijking tussen recente epidemiologische gegevens met oudere brengt verschillende onderzoekers er toe vraagtekens te zetten bij de epidemische proporties van de toename. Zulke vergelijkingen worden echter bemoeilijkt doordat er weinig betrouwbare data zijn (Redfield, 2002; McCullough et al., 2002), mede door problemen met de definitie van hartfalen, door de verschillende manieren waarop 'gevallen' werden opgespoord, en hoe is vastgesteld of er sprake was van hartfalen.

Doel van dit rapport is om een actueel en zo accuraat mogelijk beeld te geven van de omvang van het probleem dat hartfalen voor de volksgezondheid vormt. We geven daartoe een overzicht van de internationale literatuur, aangevuld met data die voor Nederland relevant zijn. Het gaat daarbij om de beschrijvende epidemiologie van hartfalen (incidentie, prevalentie, ziekenhuisopnames en mortaliteit), en op wat er te zeggen valt over trends in die epidemiologie. Verder gaan we in op de risicofactoren en determinanten van hartfalen en wat met het oog op die risicofactoren de mogelijkheden zijn voor preventie en vroege opsporing. Ten slotte worden de resultaten besproken van simulaties met een computer model (het RIVM Chronische Ziekten Model) waarmee de toekomstige ontwikkeling van de epidemiologie van hartfalen geëxploreerd kan worden volgens een aantal alternatieve scenario's.

1.1 Methoden

In hoofdzaak is dit rapport gebaseerd op een uitvoerig literatuuronderzoek. Met de trefwoorden 'heart failure' in combinatie met epidemiologische termen is gezocht in de Pubmed databank. De relevantste overzichtsartikelen en primaire studies die de afgelopen twintig jaar verschenen zijn in de vooraanstaande epidemiologische en cardiologische tijdschriften zijn opgespoord en bestudeerd. Voor Nederland is bovendien gebruikgemaakt van vier huisartsenregistraties die voor het RIVM de voornaamste bron vormen voor het schatten van incidenties en prevalenties van ziektes (voor een beschrijving, zie www.rivm/nationaalkompas.nl). Sterftecijfers en getallen over ziekenhuisopnames zijn ontleend aan het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS statline).

Voor simulaties is gebruikgemaakt van het RIVM Chronische Ziekten Model (CZM). Het CZM is ontworpen om het verloop van een aantal chronische ziektes onder de Nederlandse bevolking te kunnen simuleren, waaronder hartfalen, in relatie met de aanwezigheid van risicofactoren. Een beschrijving van de voor deze studie relevante aspecten van het CZM is in de Appendix gegeven. Voor de toekomstverkenningen in dit rapport is gekozen voor de middellange termijn, met het jaar 2025 als eindpunt. Scenario's voor simulatie met het CZM worden gedefinieerd door andere waardes te nemen voor de determinanten die de epidemiologie van een ziekte bepalen, zoals de leeftijdsspecifieke incidentie, de mortaliteit of de prevalentie van risicofactoren.

De inputparameters van het CZM die specifiek zijn voor hartfalen bestaan uit twee categorieën. Ten eerste zijn er getallen die voor iedere leeftijd per geslacht de incidentie van hartfalen geven en, bij hartfalenpatiënten, de jaarlijkse kans om te sterven. Ten tweede gebruikt het model de relatieve risico's die het verband uitdrukken tussen de risicofactoren in het model en de kans om hartfalen te krijgen. Ook de relatieve risico's zijn leeftijds- en geslachtsspecifiek.

1.2 Leeswijzer

Hoofdstuk twee geeft een overzicht van wat hartfalen is, hoe het gedefinieerd en vastgesteld wordt, en op welke bronnen de kennis van de epidemiologie is gebaseerd. In het volgende hoofdstuk wordt de epidemiologie van hartfalen beschreven: incidentie, prevalentie, sterfte, en aantallen ziekenhuisopnames. Dan volgt een hoofdstuk waarin wordt beschreven wat er is gepubliceerd over trends in de epidemiologische parameters van hartfalen. In hoofdstuk vijf wordt samengevat wat bekend is over de risicofactoren. Bij een aantal van die risicofactoren wordt ook onderzocht wat het mogelijke effect zou zijn van trends in de prevalentie van die risicofactoren op de toekomstige prevalentie van hartfalen. Daarna worden de mogelijkheden van vroege opsporing en selectieve preventie van hartfalen besproken. Aan de orde komen de veranderingen aan het hart die voorafgaan aan het verschijnen van de klachten, de mogelijkheden om die veranderingen te herkennen, en wat vroege interventie zou kunnen bereiken. Het laatste hoofdstuk is gewijd aan simulaties met het CZM die exploreren wat de mogelijke gezondheidswinst zou zijn van verbeteringen in de blootstelling aan risicofactoren voor hartfalen onder de algemene bevolking.

Na de literatuurverwijzingen is een lijst opgenomen met een verklaring van technische termen.

2 Hartfalen: ziekte en diagnose

Hartfalen is een lichamelijke toestand waarin het hart niet in staat is de rest van het lichaam van voldoende bloed (en daarmee zuurstof, voedingsstoffen en energie) te voorzien, in rust of alleen bij inspanning. Die situatie kan acuut ontstaan (acuut hartfalen), of geleidelijk (chronisch hartfalen). Voor chronisch hartfalen, het onderwerp van dit rapport, is (nog) geen genezing mogelijk. Chronisch hartfalen kan binnen korte tijd verergeren en zo overgaan in acuut hartfalen. In geval van acuut hartfalen is meestal ziekenhuisopname nodig. Het verloop van hartfalen kenmerkt zich over het algemeen door een geleidelijke achteruitgang, onderbroken door herhaaldelijke ziekenhuisopnames. Uiteindelijk overlijdt de patiënt door een toenemende verzwakking van het hart ('pompfalen') of door een andere gebeurtenis die veelal indirect door het falende hart wordt veroorzaakt, zoals een hartinfarct of een beroerte. Omdat er geen genezende therapie bestaat, is de behandeling gericht op het bestrijden van de symptomen en het vertragen van de achteruitgang.

2.1 Definities

In het omkaderde tekstblok op de volgende bladzijde staan de definities weergegeven zoals vastgesteld door de meest gezaghebbende specialistenorganisaties, de American Heart Association/American College of Cardiologists (AHA/ACC) en de European Society of Cardiology (ESC; meest recente update 2008). De Nederlandse CBO Multidisciplinaire richtlijn hartfalen is op de ESC-richtlijn gebaseerd. Uit deze definities blijkt dat het gebruikelijk is om hartfalen te definiëren als een syndroom: een combinatie van een aantal kenmerken (klachten en bevindingen bij lichamelijk onderzoek, en uitkomsten van lab- en beeldvormend onderzoek) die samen een herkenbaar patroon tonen. De karakteristieke klachten zijn kortademigheid bij inspanning, moeheid, en nachtelijke aanvallen van benauwdheid; afzonderlijk zijn deze klachten echter niet specifiek voor hartfalen.

De definities zijn in de loop der tijd veranderd, wat mede te maken heeft met de komst van nieuwe diagnostische mogelijkheden. Vrij recent is de nadruk op 'objectief bewijs' van structurele of functionele hartafwijkingen (zie verder). Opvallend is verder dat in de nieuwste ESC-richtlijn het daarvóór gebruikelijke onderscheid tussen acuut en chronisch hartfalen is verlaten. Daarvoor in de plaats is, afhankelijk van hoe de verschijnselen zich in de tijd ontwikkelen, een onderscheid gemaakt tussen 'eerste manifestatie' (*new onset*), 'voorbijgaand, dat wil zeggen terugkomend of episodisch' (*transient, i.e. recurrent or episodic*), en 'chronisch' (stabiel, verslechterend, of gedecompenseerd).

De definitie zoals die nu is geformuleerd in de ESC-richtlijn is het resultaat van een lange evolutie van het afbakenen van het klinische syndroom hartfalen. Een essentieel onderdeel van het concept is nog steeds dat tekortschieten van de pompfunctie van het hart aan de basis van de pathofysiologie ligt. De nieuwe definitie stelt dan ook expliciet dat er 'objective evidence' moet zijn van structurele of functionele afwijkingen. In de praktijk komt dat erop neer dat er op zijn minst echocardiografie of MRI (Magnetic Resonance Imaging) verricht moet zijn en dat daarmee afwijkingen zijn vastgesteld. Van die twee is echocardiografie momenteel verreweg het meest toegepast.

Definities hartfalen

European Society of Cardiology (2008):

Hartfalen is een klinisch syndroom waarbij patiënten de volgende verschijnselen hebben:

- Klachten en symptomen die typisch zijn voor hartfalen (kortademigheid in rust of bij inspanning, uitputting, vermoeidheid, gezwollen enkels).

EN

- Bevindingen bij lichamelijk onderzoek die typisch zijn voor hartfalen (versnelde hartfrequentie, versnelde ademhaling, longcrepitaties, vocht in de pleuraholtes, verhoogde druk in de halsvene (vena jugularis), perifeer oedeem, vergrote lever).

EN

- Objectief bewijs van een structurele of functionele afwijking van het hart in rust (een vergroot hart, een derde harttoon, hartgeruizen, een karakteristieke afwijking op het echocardiogram, verhoogde concentraties van natriuretische peptides).

American Heart Association en American College of Cardiology (2005):

Hartfalen is gedefiniëerd als een klinisch syndroom gekarakteriseerd door specifieke klachten (kortademigheid en uitputting) en bevindingen bij lichamelijk onderzoek (oedeem, crepitaties).

Sinds enige tijd heeft in de diagnostiek ook de bepaling van natriuretische peptides een belangrijke rol gekregen: brain natriuretic peptide (BNP) en N-terminal pro BNP (NTproBNP). Verhoogde bloedwaardes bieden in veel gevallen een bevestiging van de diagnose hartfalen, en er zijn beslialgoritmes opgesteld waarin bepalingen van deze eiwitten, die (onder andere) geproduceerd worden in het hart onder invloed van druk en rek, een belangrijke plaats innemen.

Naast deze diagnostische indeling wordt voor chronisch hartfalen veel gebruikgemaakt van een indeling in stadia op basis van ernst van de ziekte. Dit is de zogenaamde NYHA (New York Heart Association)-indeling van hartfalen in vier graden van ernst (aangeduid met Romeinse cijfers I tot en met IV), die vooral veel gebruikt wordt in klinisch onderzoek. Recentelijk heeft de AHA/ACC een alternatieve indeling in vier opeenvolgende stadia voorgesteld (A, B, C, en D) die de nadruk legt op het geleidelijke ontstaan van hartfalen en zicht biedt op mogelijkheden van preventie. We komen daar in het laatste hoofdstuk uitvoeriger op terug.

Bij onderzoek naar de epidemiologie van hartfalen is het uiteraard van belang om er rekening mee te houden welke definities in de verschillende studies zijn gebruikt en op welke wijze is vastgesteld of iemand wel of geen hartfalen had.

Zo zijn in een aantal relevante studies de 'Framingham criteria' (in 1971 opgesteld) gehanteerd, en in andere de criteria van de Cardiovascular Health studie, twee bekende Amerikaanse studies (zie paragraaf 3.2). Daarbij was geen echocardiografisch bewijs van hartfalen nodig voor de diagnose. Verder heeft men zich soms gebaseerd op ICD (International Classification of Diseases)-codes bij ziekenhuisopnames, of op diagnose door een huisarts.

2.1.1 *De ejectiefractie: twee types hartfalen*

Zoals gezegd, is in de recentste definities van hartfalen de aanwezigheid van een objectief vastgesteld kenmerk een essentieel onderdeel. Inderdaad lijkt voor het nauwkeurig definiëren en vaststellen van hartfalen — en voor het op grond daarvan komen tot een preciezer inzicht in de epidemiologie — het vinden van objectieveerbare parameters onontbeerlijk.

Sinds de introductie van de echocardiografie (in de jaren 80) zijn echocardiografische karakteristieken de voornaamste standaard geworden om de diagnose mee te stellen. Lang leek de ejectiefractie van de linkerventrikel het 'geijkte' criterium te zijn. De ejectiefractie (EF) is het percentage bloedvolume in de linker kamer aan het einde van de diastole dat wordt uitgedrukt bij iedere slag. Een ejectiefractie onder een bepaalde afkapwaarde is veel gebruikt als criterium om te bepalen of er wel of geen hartfalen was. Er zijn echter in de praktijk verschillende afkapwaardes voorgesteld en gebruikt, variërend van 30% tot 55%! Voorts is de ejectiefractie als criterium herhaaldelijk ter discussie gesteld omdat het geen zuivere maat is van de functie van de linkerventrikel. De ejectiefractie hangt ook af van andere factoren dan de contractiekracht van het hart. De rol van de ejectiefractie werd nog verder gerelativeerd toen bleek dat alle verschijnselen van klinisch hartfalen zich ook kunnen voordoen bij een normale (behouden) ejectiefractie. Dat werd aanvankelijk diastolisch hartfalen genoemd (versus systolisch hartfalen), maar tegenwoordig wordt aan 'hartfalen met behouden (linker ventrikel) ejectiefractie' (*Heart failure with preserved LV ejection fraction*) de voorkeur gegeven. Het maakt ongeveer de helft van het aantal gevallen uit. Tegenover hartfalen met behouden ejectiefractie (HFbEF) staat hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFvEF).

Per definitie kan dus HFbEF niet met behulp van de echocardiografisch berekende ejectiefractie worden vastgesteld. Er is nog geen consensus over wat de geschiktste echocardiografische parameters voor de diagnose HFbEF zijn (Vasan en Levy, 2000; Richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC), 2008). Hartkatheterisatie geldt nog altijd als gouden standaard, maar dit is een invasieve methode die daardoor niet geschikt is. Er zijn internationale werkgroepen die herhaaldelijk verbeterde criteria voorstellen voor met 'tissue doppler imaging' (TDI, een vorm van echocardiografie) verkregen beelden (Paulus et al., 2007). Maar bij voorlopig gebrek aan werkelijk onderscheidende karakteristieken blijft de bepaling dus afhankelijk van het deels subjectieve oordeel van een echocardiograaf.

2.1.2 *De vergelijkbaarheid van epidemiologische onderzoeken naar hartfalen*

De 'ontdekking' dat er twee soorten hartfalen zijn, vormt een extra complicatie bij het vergelijken van epidemiologische studies. Sommige studies hebben zowel betrekking op HFbEF als op HFvEF, terwijl andere eigenlijk alleen HFvEF betreffen zonder dat expliciet te vermelden. In een review van de epidemiologie van HFbEF wijzen Hogg et al. (2004) er op dat er (in 2004) slechts twee incidentiestudies waren gedaan waarin een expliciet onderscheid werd gemaakt tussen HF met en zonder verminderde EF (Hogg et al., 2004). Dat waren de

Olmsted-studie (zie paragraaf 3.2), betrekking hebbend op het jaar 1991 (Senni et al., 1998), en de Bromley-studie (Cowie et al., 2002). Met de heterogeniteit in de gebruikte definities van HF en de wijze van opsporen van gevallen van hartfalen moet dus rekening worden gehouden (Marantz et al., 1988; Purcell en Poole-Wilson, 1999; Rutten et al., 2003). Vooral in het geval van een aantal oudere studies heeft de betrouwbaarheid daaronder te lijden gehad (Hobbs et al., 2000; Hobbs et al., 2002, Cleland et al., 2003).

Verder dient men zich te realiseren dat retrospectief epidemiologisch onderzoek overwegend afhankelijk is van een diagnose die gesteld is in het kader van de dagelijkse medische praktijk, en die via bijvoorbeeld een ICD-code (ICD-9 428) in een registratie van ziekenhuisopnames is opgespoord. Zeker wanneer de diagnose is gesteld in de eerste lijn, is het twijfelachtig of alle gevraagde diagnostische middelen zijn ingezet (Remes et al., 1991). De diagnose hartfalen in de huisartspraktijk (ICPC-code K77), en dus in huisartsenregistratiesystemen, zal vaak alleen gebaseerd zijn op anamnese, lichamelijk onderzoek met al dan niet een gunstige reactie op een proefbehandeling met diuretica, en soms een thoraxfoto of elektrocardiogram (Rutten et al., 2003).

Echter, met de introductie van duidelijke richtlijnen is de situatie waarschijnlijk sterk verbeterd.

2.2 Eén of twee ziektes?

Sinds de omschrijving van twee types hartfalen (HFbEF en HFvEF) is er een controverse over de vraag of het werkelijk om twee verschillende ziektes gaat. Die vraag is niet onbelangrijk. Als het antwoord 'ja' is kan dat betekenen dat beide vormen een verschillende prognose hebben en verschillend behandeld moeten worden. Zo zijn bij de meeste grote klinische onderzoeken naar de effecten van geneesmiddelen en andere vormen van therapie een verminderde ejectiefractie als inclusiecriterium gebruikt. Dat wil zeggen dat het effect van die therapieën alleen onderzocht is bij patiënten met een verminderde ejectiefractie. De meeste 'evidence' voor de effectiviteit van therapie heeft slechts betrekking op een deel (de helft) van de doelpopulatie. Meer recentelijk is ook een aantal studies gedaan bij patiënten met HFbEF. Daarbij is gebleken dat de effecten van een aantal behandelingen veel minder effectief zijn dan bij HFvEF.

Dit is niet de plaats om uitgebreid in te gaan op deze vrij technische discussie. De argumenten dat het om twee verschillende ziektes gaat draaien om een al dan niet bimodale verdeling van de ejectiefractie, de verschillende reactie op therapie, verschillende patronen van 'remodelling' (zie verder het laatste hoofdstuk), en andere onderliggende oorzaken. De tegenstanders van de hypothese van twee ziektes hypothese vinden juist bewijs voor een normale verdeling en zien de tweedeling als een schijneffect dat ontstaan is door de wijze waarop klinische onderzoeken worden opgezet. Bovendien zijn de tegenstanders veelal van mening dat de EF een maat is met een beperkte betekenis en dat hartfalen een complex multifactoriële syndroom is dat niet kan worden 'opgedeeld' in twee types. Dat de controverse nog niet beslecht is blijkt uit een recente 'pro-contra' discussie in het toonaangevende blad *Circulation* (De Keulenaar en Brutsaert, 2011; Borlaug en Redfield, 2011).

Een ander gevolg van de moeilijkere diagnose van HFbEF is dat een deel van de patiënten mogelijk niet wordt opgespoord en daardoor niet de nodige behandeling krijgt (Pieske, 2011).

2.3 Beperking tot 'ouderdomshartfalen'

Hartfalen is zeldzaam bij personen jonger dan 50 jaar. Wanneer hartfalen bij die groep gevonden wordt is dat vrijwel altijd het gevolg van erfelijke of verworven ziektes van de hartspier (cardiomyopathieën) of aangeboren hartafwijkingen. In dit overzicht zullen we ons richten op hartfalen zoals zich dat op oudere leeftijd manifesteert. We zullen een onderste leeftijdsgrens van 50 jaar aanhouden. Er dienen hierbij echter wel enkele kanttekeningen geplaatst te worden. Ten eerste is vanwege de sterke toename van volwassenen met aangeboren hartafwijkingen gedurende de afgelopen decennia te verwachten dat de prevalentie van hartfalen onder jongeren zal stijgen. Ten tweede zijn er aanzienlijke raciale verschillen in de leeftijd waarop hartfalen begint. Een recente studie liet zien dat onder de zwarte bevolking van de VS hartfalen op jongere leeftijd (onder de 50 jaar) verontrustend vaak voorkomt (Bibbins-Domingo et al., 2009). Ten slotte is het niet onwaarschijnlijk dat ook bij ouderdomshartfalen erfelijke factoren een rol spelen. Het onderscheid met hartfalen op jonge leeftijd door een cardiomyopathie zou dan wellicht minder scherp blijken te zijn.

2.3.1 *Waar dit rapport verder niet over gaat*

De afgelopen vijftien jaar zijn er vele ingrijpende veranderingen geweest in de behandeling van hartfalen. Zo zijn op grote schaal *disease management*-programma's ingevoerd. Daarvan zijn vele varianten en er zijn verscheidene experimenten met alternatieve nieuwe vormen. Daarnaast heeft innovatieve technologie een steeds belangrijkere rol gekregen, zoals geavanceerde pacemakers en mechanische ondersteuning van de circulatie (*ventricular assist devices*). Sommigen spreken zelfs van de aanvang van het 'bionische tijdperk', waarin de behandeling van hartfalen voorop loopt (Mudd en Kass, 2008). Dit rapport gaat echter niet over de behandeling van hartfalen nadat de klachten zijn begonnen. Opsporing van afwijkingen die voorafgaan aan het begin van de symptomen komt ter sprake in hoofdstuk 6.

3 Epidemiologie

De epidemiologische studies van voor 1995 zijn uitvoerig beschreven en samengevat door Cowie et al. (1997). Twee uitstekende vrij recente overzichten zijn (Hoes en Mosterd, 2007; Mosterd en Hoes, 2007). In het volgende zullen we hoofdzakelijk ingaan op de studies die na 1995 zijn verschenen, met enkele uitzonderingen.

Om de resultaten van epidemiologische studies in het juiste perspectief te zien, is het verhelderend om eerst iets te zeggen over de bronnen waarop de verschillende studies gebaseerd zijn.

3.1 Bronnen

Vier soorten bronnen zijn beschikbaar voor de epidemiologie van hartfalen: cohortstudies, dataverzameling op basis van ziekenhuisopnames, eerstelijns geneeskunde, en *clinical trials*.

3.1.1 Cohortstudies

Veel publicaties over de epidemiologie van hartfalen zijn ontleend aan een aantal bekende en minder bekende cohortstudies. De bekende buitenlandse cohorten zoals de Framingham- en de Olmsted County (Minnesota)-studies in Amerika, en de Schotse *general practice* databank, hebben essentiële informatie opgeleverd over de determinanten en risicofactoren die het al dan niet krijgen van hartfalen en het klinische verloop ervan beïnvloeden. Ook om nauwkeurig vast te kunnen stellen wanneer in het leven van de deelnemers aan de studie een ziekte is begonnen, om zo de leeftijdsspecifieke incidentie te kunnen schatten, zijn cohorten van groot belang. In Nederland zijn er twee cohortstudies waarbij gegevens over hartfalen zijn verzameld: de Rotterdam (ERGO)-studie en de Groningen-studie. Recentelijk is daar de Hoorn-studie aan toegevoegd, maar de resultaten daarvan kwamen te laat beschikbaar om nog volledig in dit rapport te kunnen verwerken (Van den Hurk, 2011).

Nadelen van cohort studies zijn dat de observatieperiode noodzakelijk erg lang is, dat de aantallen deelnemers relatief klein zijn, en dat ze betrekking hebben op een kleine sociaalgeografische omgeving; trends in de tijd (bijvoorbeeld een toename van incidentie bij mensen van een bepaalde leeftijd) kunnen zo ook moeilijk bestudeerd worden. Vanwege die beperkingen vormen transversale observaties (een 'dwarsdoorsnede' van een populatie op een bepaald moment) een belangrijke aanvulling op de cohortstudies.

3.1.2 Ziekenhuisontslagdiagnoses

Veel epidemiologische studies naar hartfalen zijn gebaseerd op registraties van ziekenhuisopnames. In veel landen wordt, meestal bij ontslag, van iedere ziekenhuisopname een aantal gegevens opgeslagen in een register, waaronder de gecodeerde reden van opname. Meestal wordt gebruikt gemaakt van de ICD-codering. Zo heeft in het ICD-9-systeem hartfalen de code 428. Door in databanken van zulke registraties te zoeken kunnen alle gevallen van hartfalen (geanonimiseerd) binnen een bepaalde regio en binnen een bepaalde periode opgespoord worden. Door koppeling met andere bestanden is het vaak ook mogelijk om vast te stellen of het om een eerste opname wegens hartfalen gaat of om een heropname. Het grote voordeel van zulke bestanden is dat zo vrijwel

alle gevallen die tot ziekenhuisopname hebben geleid gevonden kunnen worden, dat het een makkelijke ('desktop') methode is en dat grote aantallen gegevens binnen bereik liggen. Er zijn echter ook belangrijke nadelen. Ten eerste is de ziekte meestal begonnen vóór de eerste ziekenhuisopname. De fase tussen begin van de ziekte en eerste ziekenhuisopname blijft buiten beeld, en mensen die nooit worden opgenomen blijven grotendeels buiten de statistieken. Ten tweede is er meer onzekerheid over de juistheid van de diagnose door de afhankelijkheid van een administratief proces van codering. Om dit tweede nadeel te ondervangen is in een aantal studies van de met codes opgespoorde patiënten het medische dossier nog eens nauwkeurig tegen het licht gehouden en is bijvoorbeeld door een expertgroep (of 'adjudication panel') beoordeeld of de opgespoorde gevallen wel of niet aan de klinische criteria voldoen.

3.1.3 *Eerstelijns geneeskunde*

Over het algemeen zal de huisarts als eerste op de hoogte zijn van wanneer de eerste verschijnselen van hartfalen zich bij iemand manifesteren. Huisartsenbestanden als bron van epidemiologische informatie zijn uiteraard alleen beschikbaar in landen met een goed functionerende eerste lijn, zoals Nederland en Engeland. In Nederland maakt het RIVM gebruik van huisartsenregistraties die gebaseerd zijn op elektronische huisartsendossiers. In Engeland zijn verschillende onderzoeken gedaan in huisartsenpraktijken waarbij extra inspanningen zijn verricht om de diagnose hartfalen te verifiëren.

3.1.4 *Klinische onderzoeken*

Ten slotte zijn er de vele klinische onderzoeken naar behandelingen van hartfalen, vooral de geneesmiddelenonderzoeken, die een belangrijke bron van inzicht zijn, vooral van het verloop van de ziekte en de mortaliteit. Een voordeel van zulke onderzoeken is dat de medische conditie van de deelnemers, waaronder de diagnose, over het algemeen precies in kaart is gebracht. Ook wordt meestal de doodsoorzaak goed onderzocht. Een belangrijk nadeel is dat het om een geselecteerde groep individuen gaat.

3.2 **Incidentie**

Als (nog) ongeneeslijke ziekte is chronisch hartfalen een voorbeeld van een ziekte waarbij de drie epidemiologische kengetallen incidentie, prevalentie en mortaliteit op de eenvoudigste wijze aan elkaar gerelateerd zijn: de prevalentie wordt volledig bepaald door de incidentie (de 'inflow') en de mortaliteit ('outflow'). Als incidentie en mortaliteit nauwkeurig bekend zijn kan de prevalentie in principe uit de andere twee parameters berekend worden. In de praktijk is het makkelijker om de incidentie nauwkeurig te bepalen dan de prevalentie. Daarvoor is het nodig alle nieuwe gevallen in een bepaalde regio in een bepaald tijdsbestek op te sporen.

In wat volgt noemen we eerst studies waarin bijzondere aandacht is besteed aan een zorgvuldige opsporing van gevallen en diagnose volgens nauwkeurige principes. We geven ook een korte beschrijving van de bronnen die aan de data ten grondslag liggen, gevolgd door incidentieschattingen en de relevantste referentie(s).

3.2.1 *Framingham*

De studie die gestart is in 1948 in het plaatsje Framingham in Massachusetts, in het oosten van de VS, is ongetwijfeld de beroemdste cohortstudie naar hart- en

vaatziekten. Het is het intensiefst uitgevoerde en langstlopende onderzoek. Ook de nakomelingen van de oorspronkelijke 5209 inwoners en hun echtgenoten werden in de studie opgenomen en inmiddels is zelfs de derde generatie vertegenwoordigd.

Vanzelfsprekend is het optreden van hartfalen bij het Framingham-cohort geboekstaafd. Als onderdeel van de dataverzameling is op regelmatige tijden cardiologisch onderzoek verricht, zodat de eerste verschijnselen van hartfalen vrij nauwkeurig zijn vastgelegd. Gedurende de lange observatieperiode beginnend in 1948 zijn consequent dezelfde diagnostische criteria gebruikt. Deze Framingham-criteria bestaan uit een aantal hoofd- (*major*) en secundaire (*minor*) kenmerken, die betrekking hebben op klachten (zoals aanvallen van nachtelijke benauwdheid), verschijnselen die zijn vast te stellen bij lichamelijk onderzoek (uitgezette halsvenen, of een derde harttoon bij luisteren met de stethoscoop), een enkele objectieve maat (een vergroot hart op de röntgen foto van de thorax), of het effect van een proefbehandeling met diuretica. Echocardiografie maakte geen deel uit van de vereiste diagnostiek, wat overigens ook niet mogelijk was geweest omdat echocardiografie pas in de jaren 80 zijn intrede heeft gedaan.

Incidentie De incidentie liep op met de leeftijd van 2 per 1000 in de leeftijdsgroep 45-54 jaar tot 50-80 per 1000 bij mensen van 85 jaar of ouder. Grofweg was er een verdubbeling van de incidentie per 10 jaar veroudering. De incidentie was steeds iets lager bij vrouwen, tot de leeftijd van 85 jaar. (Kannel et al., 1988; Kannel en Belanger, 1991)

3.2.2 *Cardiovascular Health Study*

De Cardiovascular Health Study betreft een cohort (bijna 6000 individuen) uit 4 kleinere gemeenschappen verspreid over de VS, van mensen die 65 jaar of ouder waren bij aanvang. De respondenten werden gerekruteerd in 1989-1990, en een tweede groep 3 jaar later, op basis van steekproeven van Medicare (ziektelastenverzekering voor 65-plussers) lijsten. De criteria voor hartfalen verschilden enigszins van de Framingham-criteria. Hartfalen werd vastgesteld door een panel van artsen, op grond van klachten, symptomen en uitslagen van onderzoeken vermeld in het medische dossier (echo, X-thorax). Ter vergelijking werden alle gevallen die tussen 1989 en 2000 wegens hartfalen in het ziekenhuis werden opgenomen ook beoordeeld volgens de Framingham-criteria. Overeenstemming was er in slechts in iets meer dan de helft van de gevallen. De Framingham-criteria bleken duidelijk ruimer (Schellenbaum et al., 2004).

Incidentie Vanaf een leeftijd van 65 jaar steeg de incidentie met 9% per jaar tot boven de 60 per 1000 bij mensen van 85 jaar of ouder. (Kitzman et al., 2001; Arnold et al., 2005)

3.2.3 *Rochester Epidemiology Project*

Een andere belangrijke 'community based' studie in de VS is het Rochester Epidemiology project in Minnesota (waaronder Olmsted County, 100 km van Minneapolis). Binnen deze regio zijn vrijwel alle medische en bevolkingsgegevens aan elkaar gekoppeld, en die worden op uniforme wijze geregistreerd door alle zorgverleners in de regio, zodat de medische geschiedenis van zo goed als de gehele bevolking van Olmsted County centraal en geïndexeerd beschikbaar is. Analyse van alle incidente gevallen in 1991 in Olmsted County, opgespoord via de gecentraliseerde medische dossiers, had mede ten doel hartfalen in de algemene bevolking beter in kaart te brengen ten

opzichte van de klinische populatie. Het was inmiddels duidelijk geworden dat bij hartfalen onder de algemene bevolking HFbEF veel meer voorkwam dan onder de mensen die in klinische onderzoeken werden opgenomen.

Incidentie De in Olmsted gevonden incidentie liep op van rond de 10 per 1000 in de leeftijdsgroep 60-69 tot 60 per 1000 bij mensen van 80 jaar of ouder. Van de opgespoorde gevallen waarbij de ejectiefractie was bepaald had 43% HFbEF. (Senni et al., 1998; Senni et al., 1999)

3.2.4 *Londen: de Hillingdon- en Bromley-studies*

Twee min of meer identieke studies met veel aandacht voor nauwkeurige diagnostiek zijn in Londen uitgevoerd: de Hillingdon-studie, uit 1995-1996, en de latere Bromley-studie (Fox et al., 2001). In beide gevallen werd in een district in Londen (Hillingdon en Bromley) aan alle huisartsen gevraagd gedurende een periode van anderhalf jaar elke patiënt die mogelijk hartfalen had naar het ziekenhuis te verwijzen voor nadere diagnostiek, waarvoor speciale faciliteiten waren ingericht. De gebruikte criteria waren die van de ESC 1995-richtlijnen. In alle gevallen werd een echo gemaakt en de opgespoorde gevallen werden beoordeeld door een panel van cardiologen. Bovendien is steekproefsgewijs nagegaan of geen diagnoses werden gemist.

Incidentie De leeftijds- en geslachtsspecifieke incidenties liepen min of meer rechtlijnig op van 1,7 per 1000 voor mannen in de leeftijd 55-64 tot 16,8 per 1000 bij ouderen van 85 jaar of ouder. Bij vrouwen waren de corresponderende getallen 0,7 per 1000 tot 9,6 per 1000. (Cowie et al., 1999; Fox et al., 2001)

3.2.5 *De Rotterdam-studie*

Een andere studie waarin diagnosestelling en opsporing met veel zorg is uitgevoerd is de ERGO-studie uit Rotterdam. Qua opzet leek de Rotterdam-studie wat betreft hartfalen sterk op de Hillingdon-studie, met opsporing via de huisartsen in de Rotterdamse wijk Ommoord, gevolgd door uitgebreidere diagnostiek in een 'rapid access' centrum.

Incidentie De incidentie was aanzienlijk hoger dan die in Londen werd gevonden, en nam toe met de leeftijd van 2,5 per 1000 bij 55-64-jarigen, tot 43 per 1000 bij 85-plussers, voor mannen (vrouwen respectievelijk 1,8 en 44 per 1000). Volgens de auteurs was dit verschil met de Londen-studies waarschijnlijk toch te wijten aan methodologische verschillen, zoals het systematisch nagaan in de Rotterdamse studie van alle recepten die mogelijk voor hartfalen werden voorgeschreven. Dit zou impliceren dat de Rotterdamse data accurater zijn. In een latere publicatie zijn de Rotterdamse data vervolgens nog 'geüpdatet', met iets hogere incidenties als uitkomst. (Mosterd et al., 1999; Bleumink et al., 2004; Mosterd en Hoes, 2007)

3.2.6 *Groningen*

Ook een bevolkingsstudie in het noorden van het land heeft gegevens over hartfalen opgeleverd: de 'Groningen Longitudinal Aging Study'. Incidente gevallen, onder mensen van 57 jaar of ouder, werden in 1993 opgespoord in huisartsenpraktijken. Nadeel van deze studie ten opzichte van de Rotterdam- en Hillingdon-studies was dat voor het vaststellen van hartfalen werd gesteund op alleen het oordeel van de huisarts. (Van Jaarsveld et al., 2006)

De bovengenoemde studies beschouwen we als de waardevolste als het gaat om de incidentie van hartfalen onder de algemene bevolking. We benadrukken het belang van een nauwkeurige bepaling van deze leeftijdsspecieke incidentie. Niet alleen is dit een cruciale parameter die nodig is voor alle schattingen van toekomstscenario's. Het opsporen van alle incidentie gevallen is ook een noodzakelijke voorwaarde om een goed inzicht te krijgen in de mortaliteit en de overleving na het moment van diagnose.

De studies die hierna worden genoemd hebben overwegend als nadeel dat ze berusten op een opsporing van gevallen met behulp van administratieve databanken.

3.2.7 *De UK General Practice Research Database*

Zo maakten twee Engelse studies gebruik van de UK General Practice Research Database om de incidentie te bepalen. De UKGPRD komt voort uit een netwerk van huisartsenpraktijken (ongeveer 2000 huisartsen) verspreid over Engeland, met in totaal ongeveer 3 miljoen patiënten in het bestand. Uit die databank werden de individuen geselecteerd tussen 40 en 85 jaar oud zonder hartfalen, wat resulteerde in een groep van bijna 690.000 mensen. Zij werden gevolgd over een periode van 1 jaar (1996) en er werd gekeken of gedurende dat jaar in hun medische dossiers de diagnose hartfalen verscheen. Een steekproef uit de gevonden gevallen werd vervolgens bij de huisarts geverifieerd. De gemiddelde leeftijd van de mensen met een eerste diagnose van hartfalen was 72 jaar bij mannen en 74 jaar bij vrouwen.

Incidentie De incidentie in de hele groep van 4,2 per 1000 liep op van ongeveer 7 per 1000 in de leeftijdsgroep 50-54 jaar tot 31 per 1000 bij 80-84-jarigen (mannen; bij vrouwen waren de incidenties lager). In de tweede studie werd een populatie geselecteerd van 45 jaar of ouder (ruim een half miljoen) en de incidentie gevallen in 1991 werden opgespoord. De totale incidentie in deze leeftijdscategorie was 9,3 per 1000 (met de diagnose 'zeker hartfalen'; daarnaast werden 'mogelijk hartfalen' onderscheiden en 'eerste gebruik diuretica'). De gemiddelde leeftijd van incidentie was hoog: 75 jaar bij mannen en bijna 80 jaar bij vrouwen. (Johansson et al., 2001; DeGuili et al., 2005)

3.2.8 *Grote databanken: Kaiser Permanente en Medicare*

In Amerika zijn verschillende onderzoeken verricht waarbij gebruik is gemaakt van de databestanden van de Kaiser Permanente-groep, een van de grootste zorgverzekeraars en zorgaanbieders in de Verenigde Staten.

Zo is de incidentie van hartfalen geschat in Oregon, in het noordwesten van de VS. Opsporing van incidentie gevallen gebeurde op basis van een eerste ziekenhuisopname met nadere analyse van de patiëntendossiers. Het voornaamste doel van de studie was echter om de hartfalenepidemiologie over de periode 1970-1974 te vergelijken met die over de periode 1990-1994. De Framingham-criteria werden gebruikt om gevallen van hartfalen te vinden onder de ongeveer 10.000, respectievelijk 30.000, individuen van 65 jaar of ouder in het databestand.

Een recente studie onderzocht een uitzonderlijk grote dataset van Kaiser Permanente in Georgia met gegevens van ruim 350.000 personen van alle leeftijden (boven 18 jaar) over de jaren 2000 tot 2005. Ook de bestanden van Medicare, de ziektenkostenverzekering voor 65-plussers, zijn met vrucht gebruikt voor onderzoek naar hartfalen. Onder andere is een bestand met meer

dan een half miljoen verzekerden over de periode 1994-2003 geanalyseerd. Dit bestand is vooral interessant omdat gekeken is naar trends over die jaren. We komen hier later op terug.

Incidentie In Oregon werd een toename van de incidentie geconstateerd tussen de twee periodes 1970-1974 en 1990-1994 van 14%, van 10 naar 11,3 per 1000 persoonsjaren, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht (bevolking 65-plus). De incidentie nam vooral toe in de leeftijdsgroep 70-79 jaar.

In Georgia werd een incidentie gevonden van 4,24 (4,05-4,43) per 1000 bij mannen en 3,68 (3,52-3,84) bij vrouwen (bevolking 18-plus). Opvallend was dat de gemiddelde leeftijd van incidentie vrij laag was: 65,2 (15,3) bij vrouwen en 62,6 (13,3) bij mannen.

(Barker et al., 2006; Curtis et al., 2008a; Goyal et al., 2010)

3.2.9 *Overige Amerikaanse studies: De Health ABC-studie*

In Amerikaans onderzoek naar hartfalen is de laatste tijd veel aandacht voor raciale verschillen in manifestaties van de ziekte. Zo zijn er aanwijzingen dat hartfalen onder zwarten vaker voorkomt, op jongere leeftijd begint, en ernstiger verloopt. Bovendien zijn er raciale verschillen in de effectiviteit van geneesmiddelen. Hierboven werd al vermeld dat in de Cardiovascular Health Study apart is gekeken naar de incidentie bij witte en zwarte Amerikanen. De Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study, is een studie onder ruim 3000 zelfstandigwonende ouderen, 70-79 jaar bij inclusie, in twee verschillende landelijke regio's: de omgeving van Pittsburgh, Pennsylvania, en Memphis, Tennessee. Respondenten waren uitgekozen op basis van een steekproef, maar met een relatieve oververtegenwoordiging van zwarten. Incident hartfalen werd vastgesteld op basis van eerste ziekenhuisopname, bevestigd door statusonderzoek volgens dezelfde criteria als de Cardiovascular Health Study. Mediane follow-up duur was 7,1 jaar.

Incidentie De incidentie was 13,6 per 1000 persoonjaren, duidelijk groter bij vrouwen en bij zwarte Amerikanen (15,8 versus 11,7 bij mannen, respectievelijk vrouwen; 16,3 versus 11,9 voor respectievelijk zwarten en witten). (Kalogeropoulos et al., 2009)

3.2.10 *De Atherosclerotic Risk In Communities studie en NHANES*

Ook in een publicatie over de gegevens van de ARIC-studie stonden verschillen tussen bevolkingsgroepen centraal. De Atherosclerotic Risk In Communities is eveneens een Amerikaanse studie in 4 over het land verspreide lokale gemeenschappen, maar niet dezelfde als in de Cardiovascular Health-studie. Het oorspronkelijke cohort werd gerekruteerd in de periode 1987-1989 en bestond uit bijna 16.000 mensen in de leeftijd 45-65 jaar, die gevolgd zijn tot eind 2002. Incidente gevallen van hartfalen werden opgespoord op grond van een ziekenhuisopname wegens hartfalen of een doodsoorzakenverklaring. De auteurs presenteren in hun publicatie incidenties als aantallen gevallen van hartfalen per aantallen patiëntjaren blootstelling bij een gemiddelde follow-up van 13 jaar na inclusie, voor 4 groepen afzonderlijk (man versus vrouw en wit versus Afro-Amerikaans), en gestratificeerd naar leeftijd bij inclusie.

Incidentie Vergelijking tussen de verschillende groepen liet zien dat de leeftijdsgecorrigeerde incidentie bij witte vrouwen het laagst was met 3,4 per 1000 patiëntjaren, en het hoogst bij Afro-Amerikaanse mannen met 9,1 per 1000. (Loehr et al., 2008)

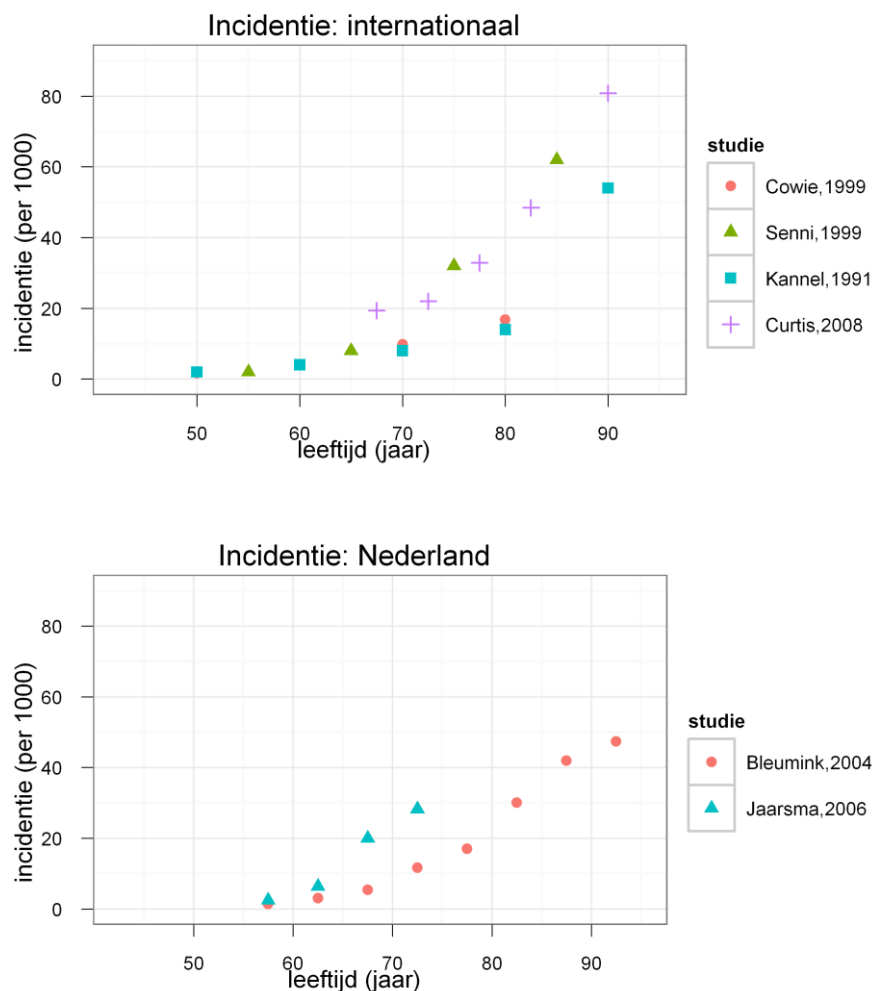
Een andere bekende Amerikaanse studie die niet onvermeld mag blijven is de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Deze studie is al gestart in de vroege jaren 60. Het is een jaarlijkse steekproef van 5000 personen die is opgezet om representatief te zijn voor de Amerikaanse bevolking. Er zijn veel gegevens over hart- en vaatziekten in relatie tot risicofactoren uit voortgekomen, maar de studieopzet is niet geschikt om de incidentie van hartfalen te schatten. Wel zullen we in het vervolg andere resultaten van de NHANES noemen.

3.2.11 *Zweden: de Multifactor Primary Prevention Study*

Ten slotte vermelden we nog een Zweedse studie. In Göteborg werd de epidemiologie van hartfalen bestudeerd in een cohort dat werd gerekruteerd in de jaren 1970-1973, en dat werd gevolgd tot 1996: de Multifactor Primary Prevention Study. Daarbij werd een steekproef genomen ter grootte van ongeveer een derde van de mannelijke bevolking geboren tussen 1915 en 1925 (dus 47-53 jaar oud bij het begin van de studie, 7594 individuen). Deze groep onderging een risicofactoreninterventie die door de onderzoekers werd geacht niet van invloed te zijn geweest op het krijgen van hartfalen.

Incidentie De gevonden incidentie, bepaald op grond van ziekenhuisopnamecodes of doodsoorzaak hartfalen, in de leeftijdsgroepen 55-64 jaar, 65-74 jaar, en 75-79 jaar waren 2,1, 9,1, en 11,5 per 1000. (Wilhelmsen et al., 2001)

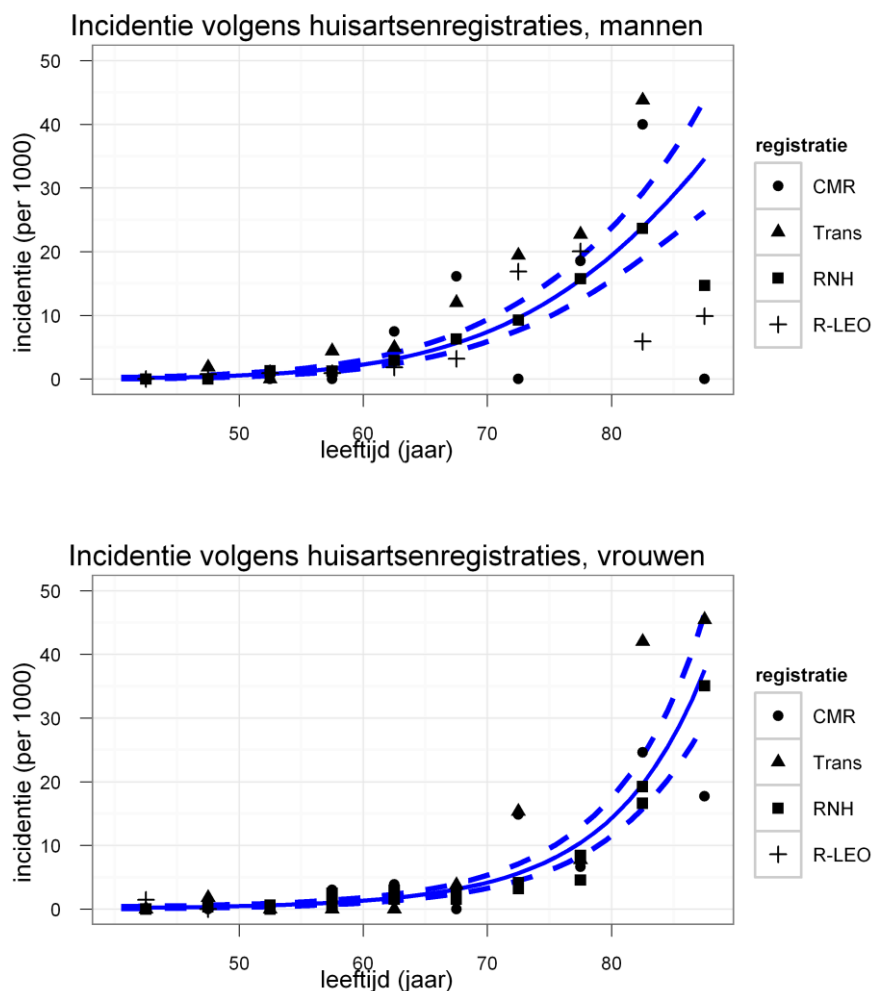
De figuur hieronder vat de belangrijkste incidentiestudies die hierboven genoemd zijn grafisch samen.



Figuur 1: Incidentie volgens literatuur

3.2.12 RIVM-schattingen

Ten slotte vormen voor Nederland de (vier) huisartsenregistraties, eerder genoemd, een belangrijke bron voor het bepalen van incidentie en prevalentie. Door de recentste gegevens van de vier registraties te combineren in een statistisch model is door het RIVM de leeftijdsspecifieke incidentie voor Nederland geschat (Van Baal et al., 2010). De resultaten staan weergegeven in de grafieken hieronder.



Figuur 2: Incidentie volgens de huisartsenregistraties

3.3 Life time risk

Naast het risico om op een bepaalde leeftijd hartfalen te krijgen (de leeftijdsspecieke incidentie) is de 'life time risk' een nuttige risicomaat: de kans om ooit hartfalen te krijgen. Meestal gaat het om de kans van een 'gemiddeld' individu, maar omdat die kans uiteraard van risicofactoren afhangt wordt soms een kans berekend afhankelijk van de aanwezigheid van risicofactoren. Om het levenslange risico te kunnen schatten zijn langlopende cohortstudies nodig waarmee de cumulatieve incidentie (het deel van de oorspronkelijke populatie dat in de loop der tijd de ziekte krijgt) bepaald kan worden. Omdat hartfalen vooral op oudere leeftijd voorkomt, volstaat het in de praktijk om het risico te bepalen vanaf, bijvoorbeeld, een leeftijd van 40 jaar. In de eerste plaats komt hiervoor de Framingham-studie in aanmerking, die immers al sinds 1948 loopt. Op grond van de Framingham-studie is dat risico geschat op 20% voor een 40-jarige man en 19% voor een 40-jarige vrouw (Lloyd-Jones et al., 2002). Schattingen uit andere studies lopen echter nogal uiteen. Uit de Rotterdam-studie lijkt het risico 1 op 3 te zijn (Bleumink et al., 2004). Een recente studie van een cohort artsen (Physicians' Health Study) kwam uit op een schatting van ongeveer 14%, waarbij aangetekend moet worden dat het een sterk

geselecteerde groep was (Djoussé et al., 2009). Verder bleek ook uit die studie dat het risico constant blijft tot 80-jarige leeftijd, en aanzienlijk hoger is bij ongunstige leefstijlfactoren.

3.4 Prevalentie

Voor het vaststellen van de prevalentie zou een representatieve steekproef uit de bevolking genomen moeten worden, waarbij alle geselecteerde individuen systematisch onderzocht zouden moeten worden op de aanwezigheid van hartfalen (inclusief echocardiografie). Het is duidelijk dat dit op praktische onuitvoerbaarheid stuit. In plaats daarvan zijn we aangewezen op dezelfde soorten bronnen als hierboven beschreven. Bij de cohortstudies kan bijvoorbeeld op ieder 'meetmoment' de prevalentie binnen het cohort bepaald worden. De vraag is dan natuurlijk wel hoe representatief het cohort is voor de bevolking waarvan het onderdeel uitmaakt. In Nederland kan ook weer voor de prevalentie gebruik worden gemaakt van de huisartsenregistraties.

3.4.1 Enkele beperkingen

Mede door de verschillen in criteria en onderzoeksmethodes variëren de getallen in de literatuur sterk. In een overzicht uit 1997 vonden Cowie en collega's bijvoorbeeld dat de gerapporteerde prevalenties uiteenliepen van 3 tot 20 per 1000 (Cowie et al., 1997). Er is vaak op gewezen dat in landen met een goed ontwikkelde eerstelijns geneeskunde een deel van de patiënten door de huisarts wordt behandeld en dat er aanzienlijke verschillen bestaan in de karakteristieken van de patiënten die door de huisarts behandeld worden en de patiënten voor wie de cardioloog de verantwoordelijkheid van de behandeling heeft (Rutten et al., 2003). Onderzoek naar de prevalentie zal uiteraard beide groepen patiënten moeten bestrijken.

Prevalentie-onderzoeken waarbij gebruik is gemaakt van een volledige beoordeling van de ventrikelfunctie (systolisch en diastolisch) zijn vrijwel niet verricht. Zelfs wanneer wel echocardiografie is verricht is dat vaak onvolledig gebeurd en wordt bijvoorbeeld alleen de ejectiefraction gerapporteerd. HFbEF is dan niet goed gedocumenteerd. Er doet zich dus de volgende onduidelijkheid voor: studies zonder resultaten van echocardiografie kunnen zowel HFbEF als HFvEF betreffen, maar zijn veel minder betrouwbaar vanwege het ontbreken van objectieve vaststellingen; van de studies met echo tellen sommige HFbEF wel mee en andere niet.

Een aantal studies heeft (mede) betrekking op asymptomatische linkerventrikeldisfunctie: er werd een verminderde ejectiefraction bij echocardiografie gevonden, maar er waren geen klachten en verdere verschijnselen van hartfalen. Asymptomatische linkerventrikeldisfunctie voldoet dus niet aan de definitie van hartfalen. We zullen uitgebreider ingaan op zulke studies in hoofdstuk 6, omdat asymptomatische echoafwijkingen relevant zijn voor mogelijkheden tot vroege opsporing en preventie.

Ten slotte merken we op dat de prevalentie natuurlijk afhangt van de leeftijdsopbouw van de bevolking die onderzocht wordt. Verwarrend is dat soms de prevalentie de gehele (volwassen) bevolking betreft en soms alleen een subgroep, zoals 65-plussers, of mensen in de leeftijdsgroep 70-79 jaar. Dit wordt niet altijd duidelijk aangegeven.

3.4.2 *Een studie uit Glasgow*

De eerste prevalentie studie waarbij de diagnose mede gesteld werd met echocardiografie was een Schotse studie uitgevoerd in Glasgow, waarvan de resultaten verontrustend waren (Cowie et al., 1997; McDonagh et al., 1997). De onderzochte 1467 personen waren deelnemers aan een eerdere *Health Survey*. Hartfalen werd gedefinieerd als een ejectiefractie van < 30% in combinatie met ofwel kortademigheid vanwege tekortschietende hartfunctie, ofwel gebruik van diuretica. De gevonden prevalentie van hartfalen was 1,5%. Dit betrof dus alleen HFvEF. Bovendien was de groep onderzochten relatief jong, met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar. Opvallend was verder dat buiten de 1,5% met hartfalen ook nog eens 1,4% van de mensen zonder symptomen een volgens de definitie disfunctionerend hart had (ejectiefractie < 30%).

3.4.3 *Rotterdam*

In Nederland is de prevalentie van hartfalen onderzocht als onderdeel van het Rotterdam-onderzoek (Mosterd et al., 1999). In Ommoord werd een subgroep van 2267 personen uit het hele cohort van 5450 onderworpen aan (M-mode) echocardiografie. Bij de overigen werd hartfalen gedefinieerd op grond van voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en (hartfalen)geneesmiddelengebruik. De op deze manier gevonden prevalenties waren bij mannen 0,7% in de groep 55-64 jaar, oplopend tot 14,4% in de groep 75-84 jaar. Bij vrouwen waren de corresponderende getallen 0,8% en 13%. Over de hele groep was de prevalentie 1,4% bij mannen en 0,5% bij vrouwen.

3.4.4 *Amerikaanse cohorten*

Voor de meeste Amerikaanse cohorten zijn ook prevalentiecijfers gepubliceerd, waaronder de Framingham-studie (Kannel en Belanger, 1991). In Olmsted County, Minnesota (zie paragraaf 3.2) is onder 2042 mensen nauwkeurig gekeken naar zowel HFbEF als HFvEF (Redfield et al., 2003). Het ging om een steekproef uit de bevolking van mensen van 45 jaar of ouder, onderzocht in de periode 1997-2000. Er werd uitgebreid echocardiografisch onderzoek verricht. De diagnose hartfalen werd gesteld op grond van de Framingham-criteria (vastgesteld op grond van het medische dossier). Onder de hele groep werd een prevalentie van hartfalen gevonden van 2,2% (1,6-2,8), oplopend van 0,7% bij personen in de leeftijdsklasse 45-54 jaar, tot 8,4% in de leeftijdsklasse 75 jaar of ouder. Bijna de helft (44%) had een normale ejectiefractie.

Binnen het kader van de Cardiovascular Health Study is de prevalentie van hartfalen in 1994-1995 bepaald, onder een groep deelnemers die 65 jaar of ouder waren (Kitzman et al., 2001). De deelnemers werden uitvoerig onderzocht, en er werd bij de meesten echocardiografie verricht. De prevalentie van hartfalen was 8,8%. Meer dan de helft (55%) van de prevalentie gevallen had HFbEF.

3.4.5 *Overige Europese studies*

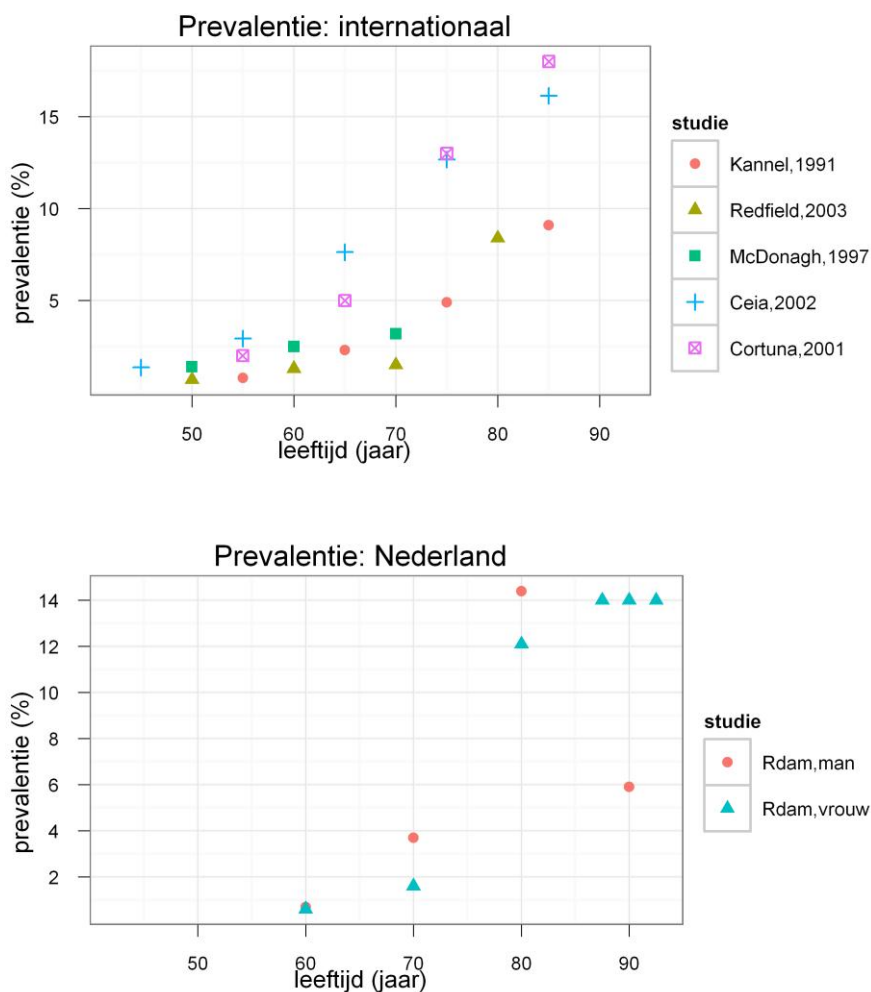
In Engeland werd de prevalentie van hartfalen bepaald in een grote, representatieve, steekproef (3960 mensen) uit individuen van 45 jaar of ouder ingeschreven bij 1 van 16 huisartsenpraktijken in de West Midlands-regio (Davies et al., 2001). De studie liep van 1995 tot 1999. Bij allen werd echo verricht. Hartfalen werd gevonden bij 2,3% deelnemers.

Ook op het Iberisch Schiereiland zijn prevalentie-onderzoeken gedaan. In Spanje is in de provincie Asturias in 1996 getracht de prevalentie te bepalen met

een steekproef uit de bevolking (Cortina et al., 2001). De prevalentie nam toe van minder dan 1% in de leeftijd 40-49 jaar tot meer dan 18% in de leeftijd 80 jaar of ouder. Ongeveer 60% had HFbEF. In Portugal is een schatting gemaakt van de prevalentie van hartfalen met een onderzoek in de eerste lijn. In een studie uit 1998 (het EPIGA-project) werden via een gestratificeerde steekproef 5434 patiënten uit huisartsenpraktijken en verzorgingshuizen geselecteerd (Ceia et al., 2002). Echo werd verricht. De berekende landelijke prevalentie op grond van deze steekproef was 4,4% (vrijwel gelijk bij mannen en vrouwen).

Een Finse studie onderzocht het voorkomen van hartfalen bij 501 individuen, uitsluitend in de leeftijd 75-86 jaar. Deelnemers waren steekproefsgewijs geselecteerd uit de bevolking van Helsinki (uit de Helsinki Ageing Study). Diagnose van hartfalen was mede op echocardiografie gebaseerd (Kupari et al., 1997). De gevonden prevalentie was 8%, waarvan 70% met HFbEF.

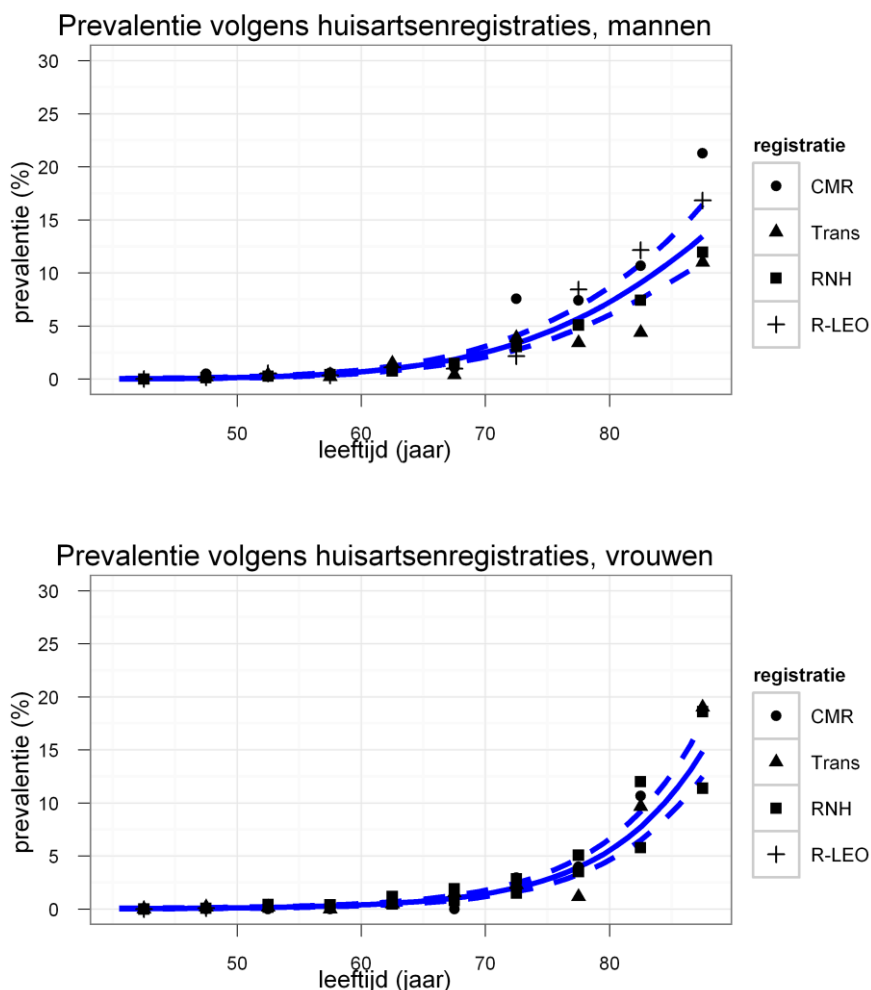
De prevalenties genoemd in de bovenstaande studies zijn samengevat in de volgende figuur. De Nederlandse gegevens zijn afkomstig van de Rotterdam-studie (Mosterd et al., 1999).



Figuur 3: Prevalentie volgens de literatuur

3.4.6 RIVM-schattingen

Hieronder volgen de prevalentieschattingen die berekend zijn op basis van de Nederlandse huisartsenregistraties, op dezelfde wijze als beschreven voor de incidentie.



Figuur 4: Prevalentie volgens huisartsenregistraties

3.5 Ziekenhuisopnames

De verontrusting over de 'hartfalenepidemie' is mede ingegeven door de sterke stijging van het aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen in de jaren 70, 80 en 90, vooral in de VS. Zoals eerder gezegd, verloopt hartfalen veelal volgens een patroon van geleidelijke achteruitgang afgewisseld met fases van acute verslechtering (decompensaties) die leiden tot ziekenhuisopname. Soms is een acute ziekenhuisopname de eerste manifestatie van hartfalen. Ook vergen sommige vormen van behandeling ziekenhuisopname. In vergevorderde stadia van hartfalen zijn soms langdurige opnames nodig, al dan niet in afwachting van harttransplantatie.

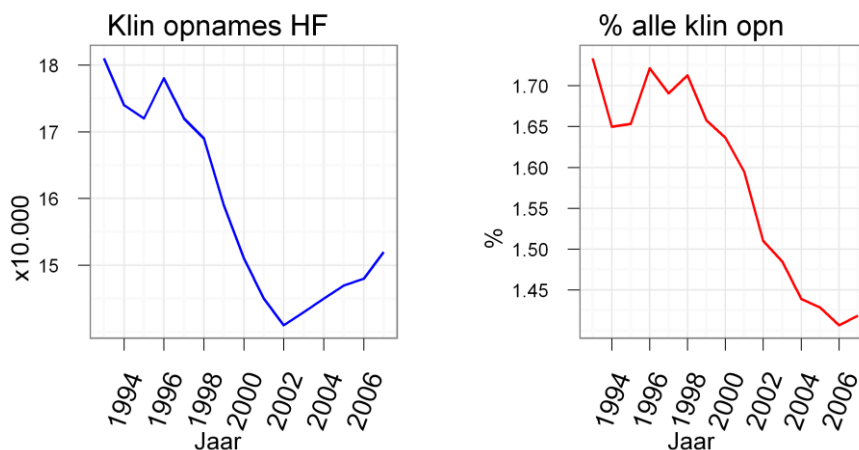
Uit de ziekenhuisopnamegegevens van het CBS blijkt dat in bijvoorbeeld 2004 bijna 25.000 ziekenhuisopnames met hoofddiagnose hartfalen plaatsvonden: 12.414 voor mannen en 12.483 voor vrouwen. Dit betreft zowel heropnames als

eerste opnames, zodat het aantal opgenomen patiënten lager is. Indirect is wel enig inzicht te verkrijgen in de verhouding eerste opnames versus heropnames op grond van heropnamegetallen. Zo vonden Reitsma et al. dat 14% van de eerste opnames binnen 6 maanden weer werd opgenomen, en 18% binnen 2 jaar (Reitsma et al., 1994; Reitsma et al., 1996). Overigens lijkt dit percentage heropnames in Nederland lager te liggen dan in andere landen. In de internationale literatuur worden percentages heropnames binnen zes maanden vermeld van 29% tot 47%. Een recente Amerikaanse studie met behulp van een grote databank van Medicare-patiënten vond dat binnen 30 dagen na een ziekenhuisopname 1 op de 4 patiënten weer was opgenomen.

Verder hangt het aantal opnames niet alleen af van de 'vraag'. Zo laten gestandaardiseerde aantallen ziekenhuisopnames een aanzienlijke regionale spreiding zien. Het aantal opnames in de GGD-regio Den Haag, bijvoorbeeld, is bijna twee keer zo groot als in de regio Noord-Kennemerland (<http://www.zorgatlas.nl>, Gezondheid en ziekte/Ziekten en aandoeningen/Hartvaatstelsel/Hartfalen).

Vooruitlopend op de sectie over trends in hartfalen, kunnen we hier observeren dat er over de tijd gezien duidelijk trendmatige veranderingen in de aantallen ziekenhuisopnames en gemiddelde opnameduur zijn waar te nemen. Tussen 1980 en midden jaren 90 was er een stijgende trend in het aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen. Gecorrigeerd voor leeftijd nam het aantal opnames van 1980 tot 1993 toe van 120 tot 180 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en van 80 tot 110 voor vrouwen, een jaarlijkse toename van 4%, respectievelijk 3% (Reitsma et al., 1996). Vanaf 1993 tot 2000 zette een dalende trend in, van naar schatting 1,5%, respectievelijk 1,0% per jaar, terwijl de gemiddelde duur van de opnames over de gehele periode sterk afnam. De oorzaken van de dalende trend in opnameaantallen zijn niet helemaal duidelijk. Enerzijds was er een afname in de beddencapaciteit; anderzijds is de behandeling, vooral de medicamenteuze therapie, verbeterd (Mosterd et al., 2002).

Uit de figuren hieronder blijkt echter dat er sinds 2002 weer een duidelijke toename is te zien in de aantallen opnames. Dit loopt synchroon met een algemene toename in de aantallen opnames; uitgedrukt als percentage van het totale aantal opnames lijkt het aantal hartfalenopnames echter nog steeds af te nemen.



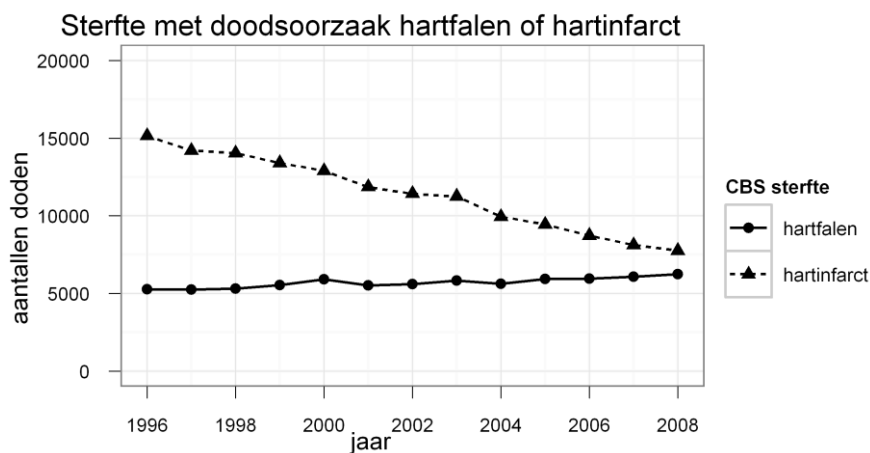
Figuur 5: Ziekenhuisopnames hartfalen in Nederland. Het verloop in de tijd van aantallen ziekenhuisopnames per 10.000 inwoners met hartfalen als hoofddiagnose. Links de absolute aantallen (per 10.000), rechts de aantallen uitgedrukt als percentage van alle opnames (alle diagnoses).

3.6 Mortaliteit en overleving

Vanwege de slechte prognose na diagnose is hartfalen wat betreft ziektelast wel vergeleken met kanker (Stewart et al., 2001b). In het Framingham-cohort bijvoorbeeld is een mediane overleving na het stellen van de diagnose van 2,1 jaar gerapporteerd (Lee et al., 2009), met sterftepercentages van 74% en 95% na respectievelijk 5 jaar en 10 jaar.

3.6.1 Hartfalen als doodsoorzaak

Op het niveau van bevolkingsstatistiek wordt hartfalen als doodsoorzaak onderschat (Murdoch et al., 1998). Ook in Nederland wordt de sterfte ten gevolge van hartfalen onderschat als alleen afgegaan wordt op doodsoorzakenstatistieken. In een recente publicatie schatten we op grond van een vergelijking van incidentie en sterfte dat er ieder jaar ruim drie keer zoveel mensen die hartfalen hebben overlijden als de omstreeks 6000 die door het CBS worden vermeld als overleden met hartfalen als primaire doodsoorzaak (Engelfriet et al., 2011). De moeilijkheid is dat de directe oorzaak van overlijden bij hartfalenpatiënten vaak een andere is dan wat strikgenomen hartfalen genoemd wordt. In het laatste geval gaat hem om progressief hartfalen, of 'pompfalen'. In de meerderheid van de gevallen gaat een andere gebeurtenis aan de dood vooraf, zoals een hartstilstand of een beroerte. De kans is dan groot dat de doodsoorzaak niet als 'hartfalen' wordt gecodeerd. Het concept van primaire doodsoorzaak biedt hier te weinig houvast. Figuur 6 hieronder laat wel zien dat de sterfte aan hartinfarcten sterk gedaald is de afgelopen 15 jaar, terwijl dat duidelijk niet het geval is voor hartfalen.



Figuur 6: Sterfte in Nederland met hartinfarct respectievelijk hartfalen als primaire doodsoorzaak

3.6.2 Overleving na begin van de ziekte

Studies waarin overleving en sterfte na het begin van de ziekte zijn geanalyseerd vallen uiteen in twee categorieën, afhankelijk van welk beginpunt is gekozen. Ten eerste zijn er studies die zijn uitgegaan van een eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen. Ten tweede zijn er studies waarbij geprobeerd is het werkelijke begin van hartfalen, meestal buiten het ziekenhuis, als uitgangspunt te nemen. Gegevens over ziekenhuisopnames zijn relatief makkelijk beschikbaar. Bovendien markeert een ziekenhuisopname een duidelijke diagnostische mijlpaal. Volgens de definitie begint hartfalen op het moment dat een teruglopende hartfunctie duidelijk klachten gaat geven. Dit gaat echter veelal geleidelijk, en er kunnen grote verschillen bestaan tussen het moment waarop iemand besluit naar de dokter te gaan, en het moment waarop de dokter erachter komt dat het hartfalen is. Bovendien moet dat moment ook vastgelegd worden om voor onderzoek beschikbaar te zijn. Toch is het, als het om de statistiek van overleving gaat, essentieel om het juiste 'beginpunt' van meting te nemen. Een ziekenhuisopname, wanneer hartfalen tot manifeste decompensatie heeft geleid, is daarvoor eigenlijk een te laat moment. Daar komt bij dat wanneer hartfalengevallen worden opgespoord via ziekenhuisregistraties, de mensen die overleden voor opname in het ziekenhuis al gauw 'gemist' zullen worden, te meer daar de doodsoorzaak vaak een andere zal zijn.

Om inzicht te krijgen in de werkelijke overlevingsduur zijn longitudinale studies onder de algemene bevolking onontbeerlijk. Dat kunnen cohortstudies zijn, zoals de Framingham-studie, waarbij de leden van het cohort met regelmatige tussenpozen zijn gevolgd, of studies waarbij mensen gevolgd zijn vanaf het moment dat een diagnose in de eerste lijn is gesteld.

Een derde categorie studies wordt gevormd door de klinische onderzoeken waarin de effectiviteit van een bepaalde behandeling is onderzocht, zoals eerder vermeld (Frazier et al., 2007; Solomon et al., 2005).

3.6.2.1 Overleving na diagnose

Als eerste dient ook hier de Framingham-studie genoemd te worden. In publicaties uit de vroege jaren 90 werd gemeld dat de mediane overleving 1,7 jaar was bij mannen en 3,1 jaar bij vrouwen. Met andere woorden: binnen

2 jaar was de helft van de mannen overleden en na 3 jaar de helft van de vrouwen. De 5-jaars overleving bij mannen was 25%. Er werd geen verbetering in de overleving gezien over deze 40-jarige observatieperiode. (Ho et al., 1993; Kannel et al., 1991; Lee et al., 2009 (een recente update van de Framingham-data)).

In Olmsted County is de mortaliteit geïnventariseerd onder de 216 mensen bij wie in 1991 een eerste diagnose hartfalen was gesteld (Senni et al., 1999). Overleving was 86% na 3 maanden, 76% na 1 jaar, en 35% na 5 jaar. Er was geen noemenswaardig verschil in overleving tussen de mensen met HFbEF (43% van de patiënten) en de mensen met HFvEF.

Een analyse van de longitudinale data van de Cardiovascular Health Study had als voornaamste doel om de mortaliteit tussen 4 groepen mensen onderling te vergelijken: mensen met en zonder linkerventrikeldisfunctie en met en zonder hartfalen (Gottdiener et al., 2002). Bij inclusie had 4,9% van de 5532 personen van 65 jaar of ouder van het cohort hartfalen, waarvan 63% HFbEF. Terwijl de mortaliteit in de groep zonder hartafl en met normale ejectiefractie 25 per 1000 persoonjaren was, vielen in de groep met HFvEF 154 doden per 1000 persoonjaren, tegen 115 bij HFbEF, en 89 bij linkerventrikeldisfunctie zonder hartfalen. De 6-jaars mortaliteit bij de hele hartfalengroep was 45%. De voornaamste conclusie van deze studie was dat ondanks het grotere sterfterisico bij de groep met HFvEF, de totale impact van HFbEF toch groter was door de aanzienlijk grotere prevalentie.

Hierboven hebben we de recente grote Amerikaanse studie genoemd die gebruikmaakte van Medicare-data (Curtis et al., 2008). Tegenover de onzekerheden die daarmee verbonden zijn wat betreft het opsporen van alle gevallen van hartfalen en een juiste bepaling van het eerste moment van hartfalen, staan de grote omvang en de landelijke representativiteit van het databestand. Over de geobserveerde periode (1994-2003) werd een lichte afname van de mortaliteit gezien. De laatste cijfers waren: 11,7% sterfte na 30 dagen, 27,6% na 1 jaar, en 62,1% was binnen 5 jaar overleden.

De West Londen-studies (Hillingdon HF study, Bromley), beschreven in paragraaf 3.2, gingen ook in op mortaliteit na het begin van hartfalen (Cowie et al., 2000). De overleving bij de 220 patiënten met incident hartfalen in 1995-1996 is beschreven tot en met anderhalf jaar na diagnose. Na 1 maand was 19% overleden, na 3 maanden 25%, na 6 maanden 30%, na 1 jaar 38% en na 18 maanden was 43% van de patiënten overleden.

Wat betreft Nederland bevestigt de Rotterdam-studie de slechte prognose van hartfalen (Mosterd et al., 2001; Bleumink et al., 2004). Na 5 jaar sinds het begin van hartfalen was 65% van de patiënten overleden. In Groningen was na 5 jaar 55% van de patiënten overleden, vergeleken met 20% bij een voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde groep van mensen zonder hartfalen.

De gerapporteerde overlevingsstatistieken na diagnose van hartfalen zijn samengevat en weergegeven in Figuur 7 hieronder.

3.6.2.2 *Overleving na een eerste ziekenhuisopname*

Er zijn aanzienlijk meer studies verschenen, met veel grotere patiëntenaantallen, die een eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen als uitgangspunt hebben genomen. De mortaliteit binnen het ziekenhuis — de mensen die overlijden tijdens de opname wegens hartfalen — is hoog. In

internationale studies ligt de gerapporteerde ziekenhuismortaliteit op ongeveer 5%. Hier zullen we ons echter verder niet bezighouden met de sterfte binnen het ziekenhuis, maar slechts met de sterfte binnen een bepaalde tijd vanaf de dag van opname in het ziekenhuis. Ziekenhuissterfte is op die manier wel inbegrepen in de totale sterfte, zoals de sterfte binnen 30 dagen, of 1 jaar. Overigens is ook de periode tot 30 dagen na ontslag een hoogrisicoperiode (Solomon et al., 2007).

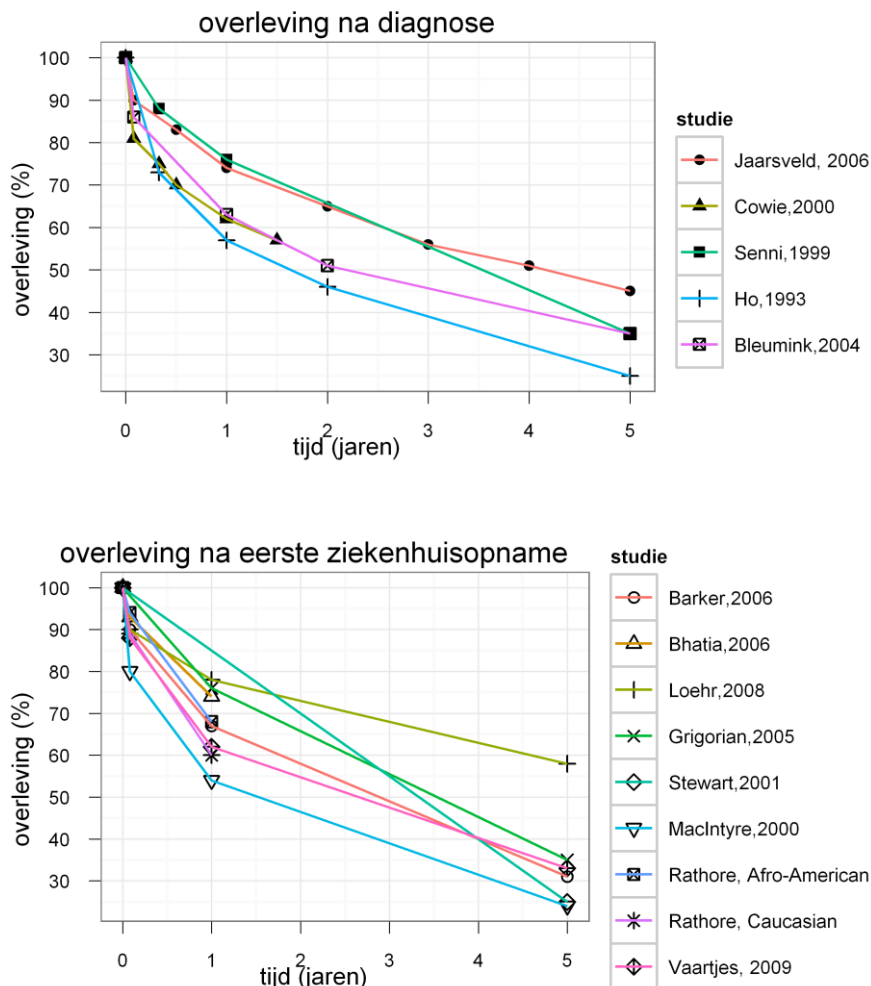
Een spraakmakende studie naar de sterfte bij hartfalen was de Schotse studie hierboven genoemd, waarin die sterfte werd vergeleken met mensen die waren opgenomen wegens een hartinfarct of kanker (Stewart et al., 2001b). De 5-jaars sterfte voor hartfalen was rond de 75% met een mediane overleving van 16 maanden, en alleen longkanker had een slechtere overleving. Gecorrigeerd voor leeftijd, was de overleving voor hartfalen slechter dan die bij colonkanker bij mannen, en borstkanker bij vrouwen. Ook een eerdere Schotse studie die betrekking had op de jaren 1986-1995 had al laten zien dat de sterfte erg hoog was: na 5 jaar was nog slechts 23% van de patiënten in leven (MacIntyre et al., 2000). De overleving na 5 en 10 jaar was slechts 23%, respectievelijk 12%, waarbij er nauwelijks verschil was tussen mannen en vrouwen. Mediane leeftijd bij eerste opname was 72 jaar bij mannen en 78 jaar bij vrouwen.

In veel van de hierboven al beschreven bronnen is naast incidentie en prevalentie ook gekeken naar de sterfte. Dat geldt ook voor de Kaiser Permanente-bestanden uit Oregon (Barker et al., 2006). Uit de ARIC-studie bleek de mortaliteit onder Afro-Amerikanen met hartfalen groter dan onder witte Amerikanen (Loehr et al., 2008).

We zullen verder niet in detail alle studies bespreken, maar verwijzen verder naar Figuur 7 hieronder waarin de belangrijkste studies grafisch zijn samengevat. Wel vestigen we hier nog de aandacht op een recente grote Nederlandse studie naar de sterfte in een periode 5 jaar vanaf een eerste opname voor hartfalen (Vaartjes et al., 2010). Hiervoor werd gebruikgemaakt van de mogelijkheid de nationale gegevens over ziekenhuisopnames van de Landelijke Medische Registratie (LMR) te koppelen aan die van de Gemeentelijke basisadministratie (GBA). Daarmee werden alle eerste ziekenhuisopnames in Nederland in 1997 respectievelijk 2000 met hartfalen als hoofddiagnose opgespoord en werd via de koppeling onderzocht welke mensen binnen 5 jaar waren overleden. In totaal werden bijna 30.000 opnames met een eerste diagnose hartfalen opgespoord, met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar. Dit 'cohort' patiënten is gevolgd tot eind 2003. De kans op sterven binnen een maand (28 dagen) na een eerste ziekenhuisopname bleek 18% te zijn. De 1-jaars sterfte was 38% bij mannen en 36% bij vrouwen. De 5-jaars sterfte was 67% voor mannen en 66% voor vrouwen.

3.6.2.3 *Verskil in prognose HFbEF en HFvEF?*

Gezien de verschillende opvattingen over het al dan niet bestaan van twee onderscheiden types hartfalen is een belangrijke vraag of er verschil in prognose is tussen de twee vormen van hartfalen. Er is vanuit die vraag onderzoek gedaan naar eventuele verschillen in sterfte. Uit de meeste van die onderzoeken blijkt dat de sterftetekans na diagnose min of meer gelijk is (Tribouilly et al., 2008).



Figuur 7: Overleving na begin ziekte

3.6.3

Vragen naar aanleiding van de sterfte statistieken

Een oppervlakkige vergelijking van de twee grafieken hierboven van de overlevingsstatistieken laat niet veel verschil zien. Dit roept vragen op. Het moment van eerste diagnose is in veel gevallen eerder dan de eerste ziekenhuisopname en in ieder geval nooit later. Het zou dus voor de hand liggen dat de overleving na eerste diagnose aanzienlijk beter zou zijn dan na eerste ziekenhuisopname. Dat dat niet het geval lijkt te zijn zou kunnen betekenen dat ofwel ziekenhuisopname meestal heel snel na diagnose plaatsvindt, of dat een aanzienlijk deel van de patiënten overlijdt voordat het tot een ziekenhuisopname is gekomen. Kennelijk is het traject tussen eerste diagnose en eerste ziekenhuisopname nog een blinde vlek in de epidemiologische kennis. Hoeveel mensen overlijden voordat ze worden opgenomen in een ziekenhuis? En was overlijden in sommige gevallen te voorkomen geweest bij een meer intensieve begeleiding?

Verder is opmerkelijk dat in de meeste studies de sterfte bij hartfalenpatiënten niet is vergeleken met de sterfte van individuen zonder hartfalen, met uitzondering van de Groningen-studie en de genoemde Schotse studie. Het gaat immers om een groep met een gemiddeld gevorderde leeftijd waarop de

overblijvende levensverwachting beperkt is en een relatief hoge sterfte te verwachten is. Daarom gaan we in de volgende paragraaf in op in hoeverre hartfalen de levensduur verkort.

3.6.4 *Simulatie: Verlies in levensverwachting*

In Tabel 1 hieronder is weergegeven hoeveel 'levenstijd' door hartfalen verloren gaat. De tabel is gebaseerd op berekeningen waarbij gebruik is gemaakt van het begrip 'oversterfte' (*excess mortality*) ten gevolge van een bepaalde ziekte, dat gedefinieerd is als het verschil in sterfte tussen mensen met die ziekte en mensen zonder die ziekte. Het zegt dus niets over de oorzaak van overlijden. Ook overlijden ten gevolge van 'co-morbiditeit' valt onder oversterfte. Het is een belangrijke parameter in het CZM. Hoe die oversterfte bepaald is en hoe daarmee het verlies in levensverwachting is berekend is elders beschreven (Engelfriet et al., 2011). In de tabel zijn tevens een aantal parameters weergegeven die voor Nederland berekend zijn voor het jaar 2008, op grond van de gegevens van de huisartsenregistraties.

Tabel 1 Hartfalen en levensloop

Epidemiologische maat	Schatting (95% BI)
Incidentie (per 1000)	2,1 (1,7 – 2,6)
Prevalentie (%)	0,8 (0,7 – 0,9)
Gemiddelde leeftijd begin ziekte	77,7 jaar (76,7 – 78,7)
Gemiddelde leeftijd patiënten	78,6 (78,1 – 79,1)
Gemiddelde ziekteduur	4,6 jaar (4,1 – 5,2)
Verloren levensjaren bij patiënten	6,9 jaar (6,0 – 7,9)
'Oversterfte'*	21.000 (16.000 – 28.000)

* Oversterfte: het aantal overleden patiënten in een jaar min het aantal onder hen dat overleden zou zijn zonder hartfalen te hebben.

4 Trends in de epidemiologie van hartfalen?

Om te kunnen schatten hoe de prevalentie van hartfalen zal veranderen, is inzicht nodig in de relevante epidemiologische trends. Zoals in de inleiding beschreven, is er sinds de jaren 90 van de vorige eeuw gewaarschuwd voor een sterke toename van de prevalentie van hartfalen (McCullough et al., 2002; Bonneux et al., 1995; et cetera). In dit hoofdstuk brengen we bij elkaar wat er in de literatuur is gerapporteerd over eventuele tijdtrends in de epidemiologische kengetallen van hartfalen.

4.1 Historische trends in de epidemiologie van hartfalen: observaties uit de literatuur

Veranderingen in het aantal mensen met hartfalen kunnen het gevolg zijn van verschillende 'mechanismen': veranderingen in de samenstelling van de bevolking of in de leeftijdsspecifieke epidemiologische parameters incidentie, prevalentie en mortaliteit.

De meest in het oog springende oorzaak voor een toename van het aantal mensen met hartfalen is de vergrijzing van de bevolking. Hartfalen is immers overwegend een ziekte van de oude dag. Aangezien het aandeel ouderen onder de bevolking voorlopig nog blijft toenemen, zal op grond daarvan de prevalentie van hartfalen ook toenemen. Projecties gemaakt met het RIVM Chronisch Ziekte Model laten dit goed zien (zie paragraaf 4.2).

Een andere hypothese is dat de toename in de prevalentie van hartfalen die de afgelopen decennia is gezien voor een deel het gevolg is van een verbeterde behandeling van, en overleving na, een hartinfarct. Een doorgemaakt hartinfarct vergroot de kans op het krijgen van hartfalen, of, met andere woorden, een hartinfarct is een belangrijke risicofactor voor hartfalen. Hartfalen zou zo de late prijs zijn die wordt betaald voor medische vooruitgang.

Ook veranderingen in de prevalentie van andere risicofactoren zouden kunnen leiden tot een toename in de leeftijdsspecifieke incidentie, zoals een toename in de prevalentie van hoge bloeddruk, of obesitas, of suikerziekte. Wanneer mensen die hartfalen krijgen langer overleven, zal de prevalentie natuurlijk ook toenemen.

We laten voorlopig buiten beschouwing wat de mogelijke oorzaken van veranderingen in leeftijdsspecifieke incidentie of sterfte zouden kunnen zijn. De belangrijkste vragen die eerst beantwoord moeten worden zijn of er überhaupt sprake is van een toename in de leeftijdsspecifieke incidentie en of de overleving verbeterd is. Trends in deze twee factoren over de tijd zijn in een aantal studies onderzocht die we in de volgende paragrafen samenvatten.

4.1.1 Trends in incidentie

Analyse van de Framingham-data laat zien dat er van 1950 tot 1970 juist een dalende incidentie was bij vrouwen, maar tussen 1970 en 1999 bleef de voor leeftijd gecorrigeerde incidentie bij mannen en vrouwen gelijk (Levy et al., 2002). Ook de Rochester-studie liet een gelijkblijvende leeftijdsgestandaardiseerde incidentie zien tussen 1979 en 2000 (Roger et al., 2004). Een eerdere publicatie over dat cohort liet echter een dalende incidentie

zien in de leeftijd 60-69 jaar, maar een stijgende in de leeftijd 70-79 jaar (Senni et al., 1999).

De studie van de Kaiser Permanente-gegevens, vermeld in paragraaf 3.2.8, vergeleek de incidentie en mortaliteit tussen de periodes 1970-74 en 1990-94, bij de bevolking van Oregon van 65 jaar en ouder (Barker, 2006). Het belangrijkste bezwaar van die studie, namelijk dat opsporing van incidentie gevallen gedaan was op basis van een eerste ziekenhuisopname, is relatief van minder belang als het gaat om een vergelijking tussen twee periodes met dezelfde methode onderzocht. Voor leeftijd gecorrigeerd, bleek de incidentie over die periode van 20 jaar toegenomen van 10 naar 11,3 per 1000, een toename van 14%. De stijging was sterker op oudere leeftijd (70-79 jaar), en bij mannen.

De eveneens eerder genomede analyse van Medicare gegevens had ook als voornaamste doel trends in incidentie en sterfte te onderzoeken (Curtis, 2008,b). Vanwege de grote omvang en landelijke representativiteit vormt de onderzochte dataset een belangrijke bron voor inzichten wat betreft de situatie in de VS. Het betrof de periode 1994-2003. De voor leeftijd gecorrigeerde incidentie nam in die periode licht af van 32 naar 29 per 1000 persoonjaren. Maar de leeftijdspecieke incidentie liet een verdeeld beeld zien: in de jongere leeftijdsgroepen nam de incidentie licht toe (in de groep 65-69 jaar van 17,5 naar 19,3 per 1000 pj); onder ouderen nam vanaf ongeveer 75 jaar de incidentie juist af (in de groep 80-84 jaar van 57,5 naar 48,4 per 1000 pj).

In Tennessee, in het zuiden van de VS, werd gezien dat over de 10-jaar periode 1997-2006 de frequentie van eerste opnames wegens hartfalen toenam van 29,3 tot 32,6 per 10.000 bewoners, waarbij er vooral een toename bij jongere leeftijdsgroepen was en bij de Afro-Amerikaanse bevolking. Een vergelijking tussen ziekenhuisopnames in de jaren 1995 en 2000 in een stedelijke regio aan de oostkust (Worcester) liet geen verschil zien in de hoge 5-jaars sterfte van 77% (Goldberg et al., 2009a).

Wat betreft Europa, is in Schotland de sterfte over de periode 1986-2003 vergeleken, op basis van een vrijwel volledige opsporing van alle eerste ziekenhuisopnames (Jhund et al., 2009). Voor leeftijd gecorrigeerde eerste opnames stegen bij mannen van 124 per 100.000 in 1986 tot 162 in 1994, en zakten daarna naar 105 in 2003. Bij vrouwen waren de corresponderende getallen 128, 160 (in 1993), en 101.

Zweedse nationale ziekenhuisontslaggegevens (voor 19 districten, die samen 80% van de bevolking bestrijken) van mensen tussen de 47 en 84 jaar zijn gebruikt om de mortaliteit en incidentie te vergelijken over de periode 1988-2000 (Schaufelberger et al., 2004). Vanaf 1993 werd een jaarlijkse afname gezien, bij mannen van 267 per 100.000 inwoners naar 237 in het jaar 2000, en bij vrouwen van 205 naar 171, een afname van ongeveer 8%, respectievelijk 6%.

4.1.2 *Trends in sterfte*

De vergelijking van Kaiser Permanente-gegevens liet een afname zien van voor leeftijd en co-morbiditeit gecorrigeerde mortaliteit, van 33% bij mannen, en 24% bij vrouwen.

In de Medicare-populatie nam de mortaliteit slechts licht af, met ongeveer 5% over de 20-jarige periode. Toch was het in de interpretatie van de auteurs te wijten aan deze gedaalde sterfte, die groter was dan de daling van de incidentie, dat de prevalentie in absolute zin toenam van 140.000 naar 200.000, en in 2003 de omvang van 12% van de Medicare (65-plus)-populatie bereikte. De toename van de prevalentie vlakke echter af en bleef vanaf 2000 constant (Curtis et al., 2008b).

In een recente analyse van de Zuid-Londen-studie (het Hillongdon-Bromleycohort, zie paragraaf 3.2) werd de sterfte 6 maanden na een eerste diagnose van hartfalen vergeleken tussen de periodes 2004-2005 en 1995-1997. De mortaliteit was 14% in 2004-2005, vergeleken bij 26% in 1995-1997 (Mehta et al., 2009).

In Zweden werd een afname gezien in de 1-jaars mortaliteit in de oudere leeftijdsgroepen met ongeveer 4% per jaar (Schaufelberger et al., 2004). Een andere Zweedse studie die de sterfte vergeleek over de periode 1987-2003 op grond van Zweedse ziekenhuisontslaggegevens (eerste opname wegens hartfalen) rapporteerde dat de sterfte afnam tussen 1987 en 1995, meer bij mannen dan bij vrouwen, maar daarna stabiliseerde. Sinds 2001 was er geen verdere afname (Shafazand et al., 2009).

Ook de grote Schotse studie van Jhund et al. onderzocht de verandering van sterfte over de periode 1986-2003 (Jhund et al., 2009). Overleving verbeterde vrij sterk over de hele periode. De 5-jaars overleving nam toe met ongeveer 20%-30% en de mediane overleving ging omhoog van 1,33 naar 2,34 jaar bij mannen, en van 1,32 naar 1,79 bij vrouwen.

Al met al zijn er aanwijzingen dat, terwijl de leeftijdsspecieke incidentie grofweg gelijk is gebleven, de mortaliteit de afgelopen 10 jaren licht gedaald is, mogelijk als gevolg van betere therapie. De daling lijkt echter vooral te hebben plaatsgevonden in de jaren voor 2000.

4.1.3 *Ziekenhuisopnames*

Een lastig te interpreteren indicator voor trends in de prevalentie van hartfalen vormen de aantallen ziekenhuisopnames. Hierboven is daar wat betreft Nederland al bij stilgestaan: een stijging in de periode 1980-1993, die daarna tot stilstand kwam. Een studie uit 2001 uit Schotland, dat een gedetailleerde ziekenhuisopnameregistratie heeft, kwam tot conclusies die overeenkomen met die van de Nederlandse studies. Een analyse van de data over de jaren 1990-1996 liet een stijgende en daarna afnemende trend (met een piek in 1993-1994) zien in (absolute aantallen) ziekenhuisopnames. De auteurs suggereerden dat de 'hartfalenepidemie' aan het afvlakken was (Stewart et al., 2001). Wel nam het aantal heropnames toe en het aantal opnames met hartfalen als secundaire diagnose nam zelfs sterk toe (bij mannen meer dan een verdubbeling). De opnameduur nam af, waardoor ook het totale aantal ziekenhuisdagen wegens hartfalen afnam. In 1996 was hartfalen verantwoordelijk voor 4,2% van alle ziekenhuisbeddagen. Overigens liggen de Schotse getallen over het algemeen iets hoger dan de Nederlandse.

Deze Schotse studie was een vervolg op een eerdere studie over de periode 1980-1990 (McMurray et al., 1993). Die studie had wel een sterke toename laten zien van 130 per 100.000 naar 212 (hartfalen als hoofddiagnose). Uit de VS zijn vergelijkbare bevindingen gerapporteerd (Haldeman et al., 1999;

Koelling et al., 2004), met het verschil dat de aantallen opnames daar substantieel hoger liggen.

Ook in Australië lijken aantallen ziekenhuisopnames wegens hartfalen te dalen. Uit een analyse van landelijke opnamegegevens uit het hele land (National Hospital Morbidity Data) over de jaren 1996-2004 bleken naar de Europese bevolking gestandaardiseerde aantallen opnames (hartfalen als hoofddiagnose) van 200 per 100.000 te zijn afgenomen naar 160 per 100.000; de absolute aantallen bleven stabiel (Najafi et al., 2007b). Hartfalen was verantwoordelijk voor ongeveer 1,5% van de beddagen.

De Zweedse studie van Schaufelberger et al. (2004) rapporteerde ook een daling in ziekenhuisopnames. Uit een analyse van Canadese nationale mortaliteit- en ziekenhuisopnamegegevens over de jaren 1994-2004 bleek dat de ziekenhuisopnames voor hartfalen afnamen met 27,2% (gestandaardiseerd) (Cujec et al., 2004). In Duitsland echter is sinds 2006 hartfalen verantwoordelijk voor de meeste ziekenhuisopnames. Landelijk verzamelde cijfers (Federale Bureau voor Statistiek), betreffende de jaren 2000-2007, laten in ons buurland een continu stijgende trend in de aantallen ziekenhuisopnames zien. Op grond van een analyse van die trend en van de ontwikkeling van de bevolkingsopbouw is een verdubbeling van het aantal hartfalenpatiënten onder 80-jarigen en ouder voorspeld (Neumann et al., 2009).

4.1.4 *Mogelijke oorzaken van verbeterde overleving*

Er zijn dus aanwijzingen dat de overleving na diagnose van hartfalen licht verbeterd is. Een spectaculaire verbetering van de overleving was ook niet waarschijnlijk, gezien het ontbreken van grote doorbraken in de behandeling. In de laatste decennia van de vorige eeuw is de overleving waarschijnlijk verbeterd door de introductie van ACE-remmers en β -blokkers. Daarna is er geen sterke verbetering meer opgetreden. De verschillende Disease Managementprogramma's hebben wel tot belangrijke verbeteringen in de behandeling geleid, maar nauwelijks tot een langere overleving.

De laatste jaren heeft geavanceerde technologie zijn intrede gedaan. Zo leveren ICD's bij geselecteerde patiënten levenswinst op. De elektrodes van een ICD (Intracardiac Cardioverter Defibrillator) die in het hart zijn ingebracht geven automatisch een stroomstoot als er een hartstilstand optreedt en voorkomen zo een belangrijke doodsoorzaak bij hartfalen. Op een andere wijze geprogrammeerd, kunnen elektrodes in het hart ook de coördinatie van de contracties van de hartkamers verbeteren. Recent gepubliceerde resultaten van klinische onderzoeken met deze zogenaamde CRT (Cardiac Resynchronisation Therapy) zijn met veel enthousiasme ontvangen.

In de laatste fasen van hartfalen staat een groeiend arsenaal aan mechanische apparaten, VAD's (Ventricular Assist Devices), ter beschikking om het falende hart te ondersteunen, meestal in afwachting van een transplantatie. Het zal duidelijk zijn dat vooralsnog deze apparaten de levensverwachting van de hele groep hartfalenpatiënten nauwelijks zal verbeteren. Van stamceltherapie en gentherapie werd veel verwacht. Maar het zal waarschijnlijk nog lang duren voordat daar werkelijk grote successen mee behaald zullen worden.

Samenvattend is het meest waarschijnlijke scenario dat voorlopig de overleving licht zal blijven verbeteren, maar niet spectaculair. Hieronder beschrijven we

een simulatie met het CZM waarbij we een dergelijke veronderstelling hebben geëxtrapoleerd naar de toekomst.

4.2 Simulaties: toename van de aantallen hartfalenpatiënten

Zoals in de inleiding vermeld is het Chronische Ziekten Model (CZM) ontworpen om de epidemiologie in de Nederlandse bevolking van een aantal chronische ziektes, waaronder hartfalen, te kunnen beschrijven.

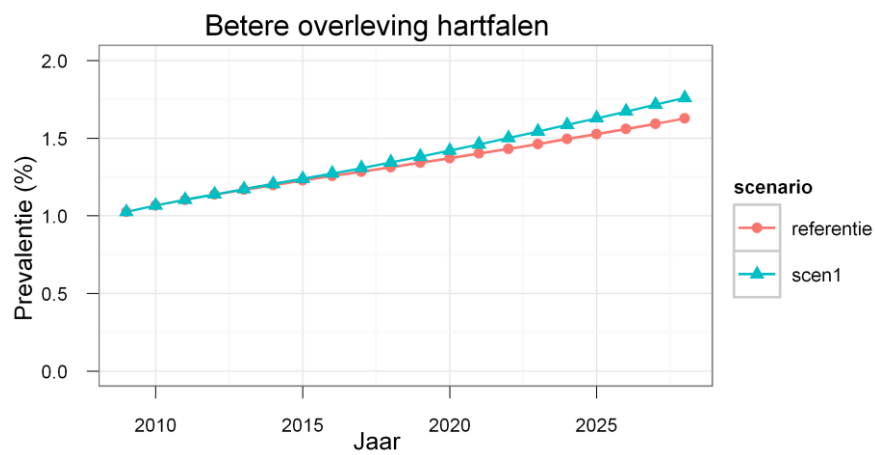
4.2.1 Referentiescenario

Een eerste vraag is hoe sterk het aantal mensen met hartfalen zal toenemen tussen nu en 2025 wanneer de relevante huidige epidemiologische parameters (leeftijdsspecifieke incidentie en sterfte) niet veranderen. Die vraag houdt geen rekening met trends, waardoor mensen met eenzelfde leeftijd bijvoorbeeld meer kans hebben om de ziekte te krijgen, of om binnen een jaar de bloeddruk van normaal naar te hoog te zien gaan. Dit houdt ook in dat het beleid ongewijzigd blijft, of in ieder geval geen effect heeft. In het vervolg wordt dit het 'referentiescenario' genoemd. De veranderingen in de prevalentie die zo gezien worden zijn dan alleen het gevolg van een verandering in de *samenstelling* van de bevolking, vooral de toename in het aandeel van de oudere leeftijdsgroepen. Het CZM reproduceert vrij nauwkeurig de bevolkingsprojecties van het CBS. Zeker op een termijn van 15 jaar kunnen die als tamelijk betrouwbaar beschouwd worden. Volgens de CBS-prognose (CBS, 2004) zal tussen 2005 en 2025 de bevolking toenemen van 16,3 miljoen tot 16,9 miljoen. Het aandeel 65-plussers zal toenemen van 14% naar 21%. De resultaten voor het referentiescenario staan samengevat in Tabel 2 aan het begin van hoofdstuk 7.

4.2.2 Trend: afnemende leeftijdsspecifieke mortaliteit

Hierboven vonden we dat er aanwijzingen zijn voor een licht verbeterende overleving. Vanaf ongeveer het jaar 2000 leek die verbeterende trend te stagneren, maar door de recente introductie van nieuwe behandelingen lijkt het aannemelijk dat de sterfte licht zal blijven afnemen. We onderzochten met simulatie de hypothetische situatie waarin de mortaliteit over de hele linie (leeftijd/geslacht) met 1% per jaar afneemt. Voor de implementatie van dit scenario is de parameter oversterfte (*excess mortality*) ten gevolge van hartfalen in het CZM aangepast.

De resultaten zijn weergegeven in Figuur 8. De prevalentie zou, als verwacht, iets meer stijgen dan in het referentiescenario.



Figuur 8: Stijgende prevalentie bij betere overleving (scen1)

5 De risicofactoren voor 'ouderdomshartfalen'

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van wat bekend is over de risicofactoren voor hartfalen. Zoals gezegd, gaat het alleen om vormen van hartfalen die zich voordoen op oudere leeftijd. In het volgende hoofdstuk gaan we in op mogelijkheden tot preventie. Daartoe zullen we ook aandacht besteden aan de onderliggende veranderingen in het hart die voorafgaan aan het begin van klachten. Het onderwerp van dit hoofdstuk is het verband tussen risicofactoren en de kans op het krijgen van hartfalen, zonder stil te staan bij de mogelijke onderliggende mechanismen.

5.1 Overzicht

Een vergelijking van de risicofactoren voor hartfalen nu met een verslag uit 1926 biedt een illustratie van de grote vooruitgang van de geneeskunde in de vorige eeuw. Toen werd meer dan de helft van het aantal hartfalengevallen veroorzaakt door reumatische afwijkingen van het hart, ontstaan als complicatie van acuut reuma. Nog eens 11% werd veroorzaakt door bacteriële endocarditis en 9% door syfilis (Katz, 2008; daar is ook de referentie te vinden voor het artikel uit 1926). Nu is leeftijd veruit de belangrijkste risicofactor en spelen de infectieuze oorzaken nog maar een kleine rol. In het volgende laten we leeftijd als risicofactor verder buiten beschouwing als onvermijdelijk.

De belangrijkste studies naar de etiologie van hartfalen en de invloed van risicofactoren daarbij zijn wederom de langlopende cohortstudies. Daarnaast is met cross-sectionele analyses getracht inzicht in de etiologie te krijgen door de verdeling van risicofactoren te onderzoeken bij hartfalenpatiënten.

De voornaamste risicofactoren voor hartfalen die in de literatuur genoemd worden zijn (afgezien van leeftijd):

- langdurige hypertensie;
- doorgemaakt hartinfarct;
- diabetes mellitus;
- afwijkingen van de hartkleppen (klepgebreken);
- overgewicht/obesitas.

In oudere studies wordt ook mannelijk geslacht als risicofactor genoemd. De verschillen tussen mannen en vrouwen zijn wat dit betreft echter veel minder duidelijk geworden. HFvEF lijkt inderdaad vaker bij mannen voor te komen. Sinds de 'erkenning' van HFbEF als net zo veel voorkomend als HFvEF is gebleken dat zich in die categorie meer vrouwen bevinden. Voor de twee vormen samen kan niet meer gezegd worden dat het risico aanzienlijk verschilt per geslacht.

Bij een schatting van het gewicht van de verschillende risicofactoren op het niveau van de algemene bevolking spelen twee parameters een sleutelrol: het relatieve risico en de prevalentie van de risicofactor. Het relatieve risico (RR) drukt uit hoeveel groter de kans is om de ziekte te krijgen wanneer de risicofactor aanwezig is (dichotoom), of in welke mate die aanwezig is (bij een continue verdeling van de risicofactor). Een begrip dat beide parameters in zich verenigt is de 'population attributable risk' (PAR), dat groter is naarmate de prevalentie groter is en/of het RR.

Gemeten naar 'population attributable risk' (PAR), namen in de data van het Framingham-cohort hypertensie en ischemische hartziekten (hartinfarct en angina pectoris) samen ongeveer driekwart van het totale aantal gevallen van hartfalen voor hun rekening (Levy et al., 1996). In de Cardiovascular Health Study namen hypertensie en coronaire hartziekten met ieder 13% een aanzienlijk lager aandeel voor hun rekening. Ook uit een recente analyse van de Olmsted-gegevens werd tot kleinere PARs geconcludeerd dan in Framingham, met elk 20% (Dunlay et al., 2009). In de NHANES-studie, ten slotte, werd 62% aan coronaire hartziekte toegewezen, en 13% aan hypertensie (He et al., 2001). Verder berekenden Dunlay et al. (2009) dat de bekende risicofactoren alles bij elkaar niet veel meer dan de helft van de hartfalenincidentie kunnen verklaren.

Hierboven hebben we roken niet genoemd. De reden is dat er nauwelijks iets bekend is over een direct effect van roken op de kans van hartfalen. Omdat coronaire hartziekten een belangrijke risicofactor vormen, en roken de kans daarop vergroot, is er zeker wel een indirect effect. Iets vergelijkbaars geldt voor cholesterol. Vanwege de relaties tussen de risicofactoren onderling kunnen analyses vanuit alternatieve gezichtspunten uitgevoerd worden. Zo onderzochten recentelijk Folsom et al. (2009) de ARIC-gegevens waarbij coronaire hartziekten niet werden 'meegerekend', maar juist wel roken en cholesterol, naast bloeddruk, diabetes en BMI. De onderzoekers berekenden dat die vijf factoren samen bijna 90% van de hartfalengevallen verklaarden.

Ook lichamelijk inactiviteit ontbreekt in de bovengenoemde lijst van belangrijkste risicofactoren. Helaas is er over de rol van lichamelijke activiteit in de kans om hartfalen te krijgen nog vrij weinig bekend. We gaan daar hieronder verder op in.

In het volgende zullen we één voor één samenvatten wat bekend is over de risicofactoren voor hartfalen.

5.2 Coronaire hartziekten

Een hartinfarct als gevolg van atherosclerose van de kransslagaders (coronair lijden) is volgens alle epidemiologische studies een van de belangrijkste oorzaken van hartfalen. Hartfalen kan optreden in de acute fase na het begin van een hartinfarct, tijdens of rond de opname. Ongeveer 30% van de patiënten met een hartinfarct heeft (een episode van) hartfalen tijdens de ziekenhuisopname (Spencer et al., 2002; Velazquez et al., 2004; Hasdai et al., 2003). Dat kan blijvend zijn, of voorbijgaand, waarna de hartfunctie zich grotendeels herstelt. Het optreden van hartfalen in deze fase vergroot de kans op overlijden in het ziekenhuis. Bij de meerderheid van de patiënten is er in de acute fase geen hartfalen. Maar de schade die ontstaat door een hartinfarct verhoogt wel de kans dat iemand op de lange termijn hartfalen krijgt.

In cohortstudies is getracht de kans op hartfalen te schatten van individuen met aandoeningen van de kransslagaders vergeleken met mensen die daar vrij van zijn. Een voorbeeld is de NHANES I-studie, waarbij meer dan 13.000 mensen werden gevolgd over een periode van 19 jaar (He et al., 2001). Mensen met coronaire hartziekten bleken een 8 keer zo grote kans te hebben (relatief risico (RR) van 8). Schattingen over het verhoogde risico na een hartinfarct lopen echter sterk uiteen, van een lichte verhoging (Cost, 2000; Ingelsson et al., 2005) tot een 20 keer zo hoog risico (Chen et al., 1999). Anderen kwamen tot schattingen daar tussen in (Levy et al., 1996). Voor een deel komen die verschillen doordat verschillende studies 'corrigeren' voor verschillende

risicofactoren (leeftijd, bloeddruk, roken, et cetera). Verder werden mensen die al hartfalen hadden bij het begin van een studie vaak uitgesloten, zodat degenen die hartfalen kregen direct in aansluiting op een hartinfarct niet werden meegerekend. Een recente studie, gebaseerd op de Framingham-data, liet zien dat na een doorgemaakt hartinfarct 1 op de 4 patiënten uiteindelijk hartfalen ontwikkelt (Velagaleti et al., 2008). In Olmsted County had ruim 6 jaar na een hartinfarct 41% van de patiënten hartfalen (Hellerman et al., 2005). Het grootste deel van de gevallen (59%) vond al binnen 30 dagen na het infarct plaats.

Overigens lijken 'stille hartinfarcten' (hartinfarcten die niet ontdekt worden) een net zo groot risico met zich mee te dragen als hartinfarcten die wel herkend worden (Leening et al., 2010).

5.2.1 *Verandering in de epidemiologie van hartinfarcten?*

In enkele recente studies uit de VS is erop gewezen dat de epidemiologie van het hartinfarct aan het veranderen is (Ford et al., 2007). Duidelijk is dat in doodsoorzakenstatistieken het aantal doden dat aan hartinfarct (Acuut Myocard Infarct (AMI)) wordt toegeschreven sterk is afgenomen. In Framingham, bijvoorbeeld, is de coronaire sterfte met 60% afgenomen tussen 1950 en 1999 (Fox et al., 2004). In Olmsted nam de sterfte van 1970 tot 2003 af met 3,3% per jaar gemiddeld (Gerber et al., 2006). Vergelijkbare bevindingen zijn gedaan in andere landen, onder andere in Canada, Italië en Zweden (Björk et al., 2009; Palmieri et al., 2010; Wijeyesundera et al., 2010).

Een afname van het aantal doden dat toegeschreven wordt aan een hartinfarct kan twee oorzaken hebben: minder hartinfarcten, of een kleiner deel hartinfarcten dat tot de dood leidt. Eenduidig bewijs dat de incidentie van het hartinfarct aan het afnemen is ontbreekt.

Een dalende incidentie werd bijvoorbeeld gevonden bij analyse van Kaiser Permanente-gegevens over de jaren 1999 tot 2008 in Noord-Californië (Yeh en Go, 2010a). Voor leeftijd en geslacht gecorrigeerd was de daling over die periode van 10 jaar 24%, dus bijna een kwart. Toch wijzen dezelfde onderzoekers er in een overzichtsartikel op dat in andere studies geen afname van de incidentie werd gezien, waaronder de Framingham-studie, de ARIC-studie en de Worcester-studie. In Minneapolis werd daarentegen wel weer een afname gevonden (Yeh en Sidney, 2010b). Een recente analyse van de Framingham-data liet zien dat in de periode 1960 tot 1999 de incidentie van het hartinfarct vrijwel constant is gebleven.

Wat inzicht in de veranderende epidemiologie niet makkelijker maakt is de invoering van een nieuwe definitie van het acute myocardinfarct. Aanpassing van de criteria voor vaststelling van een hartinfarct werd in 2000 voorgesteld door de ESC en AHA/ACC (Alpert et al., 2000). De belangrijkste wijziging van de nieuwe versie, die in 2007 werd uitgeroepen tot 'universele' definitie, was dat aantoning van het eiwit troponine in het bloed met de toen recentelijk beschikbaar gekomen sensitieve tests, tot beslissend criterium werd gekozen (Thygesen et al., 2007). Deze bepaling is al positief bij veel geringere schade aan de hartspier dan de CK-MB (creatinine kinase MB fractie)-bepaling die daarvoor de standaard was. Dat betekent dat zo ook 'kleinere' hartinfarcten kunnen worden opgespoord die volgens de oude definitie niet als hartinfarct zouden worden aangemerkt.

Uit hierboven genoemde analyse van de Framingham-data, eerst volgens de oude definitie en daarna volgens de nieuwe criteria, bleek dat het sterk afhing van de definitie van hartinfarct of er wel of geen trend zichtbaar was. Op basis van een ECG-beoordeling (een nog oudere definitie) was er over de periode 1960-1999 een afname met de helft, maar bij diagnose op basis van de nieuwe definitie was er een verdubbeling (Parikh et al., 2009; Goldberg et al., 2009). In Olmsted County werd ook gekeken naar de invloed van de nieuwe definitie op de incidentie, gemeten over de periode 1987 tot 2006 (Roger et al., 2010). Na invoering van de nieuwe definitie, voldeed ongeveer 25% van de hartinfarcten alleen maar aan het troponine criterium. Met die meegerekend bleef de incidentie gelijk; zonder was de incidentie 20% lager. Verder daalden de ST-elevatie infarcten (een ECG-kenmerk van 'ernst') sterk in incidentie, met 41%. De nonST-elevatie (NSTEMI)-infarcten namen slechts toe als de infarcten werden meegerekend waarbij alleen troponine was verhoogd.

Het lijkt er dus op dat gemiddeld genomen de ernst van de hartinfarcten is afgenomen. De relatieve afname van het aandeel hartinfarcten met ST-segmentelevatie zoals in Olmsted, werd ook gezien in de hierboven genoemde Kaiser Permanente-gegevens uit Noord-Californië (Yeh et al., 2010a). En ook in de ARIC-studie, die evenmin een afname in incidentie liet zien, was wel de ernst van de infarcten minder geworden, gemeten aan een aantal kenmerken (Myerson et al., 2009). De auteurs beschouwden dat dan ook als de verklaring voor de gedaalde mortaliteit.

Verdere aanwijzingen zijn er in het aantal ziekenhuisopnames voor hartinfarcten. In ieder geval in de VS lijken die af te nemen. Een recente analyse liet een afname zien van 23,4% over de periode 2002 tot 2007 (Chen et al., 2010). Ook de ernst van het ziektebeeld bij opname lijkt afgenomen te zijn (Goldberg et al., 2009b).

5.2.2 *Meer hartfalen door verbeterde overleving na een hartinfarct?*

Het is dus nog niet duidelijk of de afgenomen sterfte als gevolg van het hartinfarct het gevolg is van een afgenomen incidentie, of dat een kleiner deel van de patiënten overlijdt na een infarct. De tweede mogelijkheid kan ook weer meerdere oorzaken hebben: afgenomen ernst van infarcten of een betere behandeling waardoor bij gelijke ernst meer mensen overleven.

Keren we terug naar de vraag of verbeterde overleving van het hartinfarct zou leiden tot een toename in de incidentie van hartfalen. Als de verbeterde overleving uitsluitend het gevolg zou zijn van een betere behandeling en dat dus meer 'ernstige' hartinfarcten overleven, en als een groot deel van die patiënten uiteindelijk hartfalen krijgt, dan zou de prevalentie van hartfalen daardoor kunnen toenemen. Die redenering is steeds een belangrijke overweging geweest bij degenen die waarschuwen voor een 'hartfalenepidemie'. De vraag is of er aanwijzingen zijn dat een groter deel van de mensen na een hartinfarct op de lange duur hartfalen krijgt.

De ervaringen in Olmsted County bevestigen niet dat de incidentie van hartfalen na een eerste hartinfarct toeneemt (Hellerman et al., 2003). Integendeel, die gegevens, betrekking hebbend op 1537 patiënten die in de periode 1979 tot 1994 een hartinfarct kregen, lieten juist een daling zien van de incidentie van hartfalen na een doorgemaakt infarct. In totaal trad nog altijd bij 36% van de patiënten hartfalen op, maar gecorrigeerd voor leeftijd en een aantal andere factoren nam de incidentie met 2% per jaar af. Het relatieve risico voor

hartfalen na een hartinfarct in 1994 ten opzichte van 1979 was 0,72. Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd door anderen (Spencer et al., 1999; Goldberg et al., 1999). Dat beeld wordt echter niet overal bevestigd. In Australië werd geen trend gezien bij een vergelijking van de periodes 1984-1988 en 1989-1993 (Najafi et al., 2007; Najafi et al., 2008). In Framingham werd juist een duidelijk toenemende trend gezien van 1970 tot 1999 (Velagalet et al., 2008; Guidry et al., 1999). Uit de Worcester Heart Attack Studie (1975-1995), een studie van 6798 personen met een hartinfarct in de periode 1975-1995, blijkt juist weer een afname van de hartfalen incidentie na een hartinfarct (Spencer et al., 1999). Echter, een recentere update van die data liet toch weer een omkering van die trend zien (Goldberg et al., 2004).

Samenvattend kan niet geconcludeerd worden dat de incidentie van hartfalen na een hartinfarct aan het toenemen is. Achteraf gezien is de veronderstelling dat betere behandeling en overleving tot een toename in de incidentie lijden ook al bij voorbaat twijfelachtig. De grootste verbetering in de behandeling was de introductie van reperfusetherapie en de verdere ontwikkelingen daarin. Deze verbetering heeft echter twee gevolgen die een tegengesteld effect zouden hebben op de incidentie van hartfalen (Jhund en McMurray, 2008). Enerzijds zullen nu mensen overleven die anders dood zouden zijn gegaan. Ze overleven dan met ernstige schade aan de hartspier. Anderzijds heeft geslaagde tijdige reperfusie bij minder ernstige infarcten juist tot gevolg dat de schade aan de hartspier beperkt blijft. Het is dan ook voor de preventie van hartfalen belangrijk dat patiënten zo snel mogelijk na het begin van de klachten in het ziekenhuis zijn: hoe eerder zij worden behandeld, hoe minder schade aan de hartspier.

5.3 Overige cardiale risicofactoren

Zoals hierboven vermeld waren structurele afwijkingen van de hartkleppen ten gevolge van acuut reuma ooit verreweg de meestvoorkomende oorzaak van hartfalen. Acuut reuma (*rheumatic fever*) komt bijna niet meer voor in welvarende landen. In andere delen van de wereld is dat anders, en klepafwijkingen ten gevolge van acuut reuma worden elders nog veel gezien. Klepgebreken die aan atherosclerose gerelateerd zijn komen echter wel voor en kunnen hartfalen veroorzaken. Een andere cardiale risicofactor die in belang toeneemt is boezemfibrilleren.

5.3.1 Klepgebreken

In westerse landen komen op oudere leeftijd veel klepafwijkingen voor ten gevolge van ischemische hartziekten en langbestaande hypertensie, vooral aortaklepstenose (vernauwing van de uitstroom van het hart naar de aorta) en mitralisklepinsufficiëntie (niet goed afsluitende klep tussen linkerboezem en linkerventrikel, waardoor bloed terugstroomt tijdens de systole). Enigszins verrassend is dat erg weinig bekend is over de prevalentie van klepgebreken onder de algemene bevolking. Wij vonden slechts één systematisch onderzoek (Nkomo et al., 2006). Weliswaar was een van de Euro Heart Survey's gewijd aan klepgebreken, maar dat betrof per definitie patiënten met gediagnosticeerde afwijkingen (Iung et al., 2003). Wel leverde de Survey informatie over de leeftijdsopbouw van de patiëntenpopulatie en de onderliggende oorzaken. Verreweg de meest voorkomende oorzaak wordt gekarakteriseerd als 'degeneratief', wat min of meer overeenkomt met 'ten gevolge van atherosclerose of ischemische hartziekten', maar overigens niet scherp gedefinieerd is (redactioneel commentaar bij Nkomo et al., 2006). Voor de aortaklepstenose vormt een aangeboren hartafwijking, de bicuspidale

aortaklep, een belangrijke risicofactor. Een bicuspide klep (tweebladig in plaats van driebladig) komt bij 1-2% van de pasgeborenen voor, wat vaker is dan vroeger gedacht.

De studie van Nkomo en collega's betrof (onder andere) een analyse van 'gepoolde' data van deelnemers aan een van drie cohortstudies, bij elkaar representatief geacht voor de Amerikaanse bevolking, en allen prospectief gevolgd met echocardiografie (bijna 12.000). Een tweede onderdeel van de studie bestond uit een analyse van de Olmsted County-gegevens. Uit de studie bleek dat de prevalentie van matig tot ernstige klepgebreken (van aortaklep of mitralisklep) toenam met de leeftijd van 0,7% bij 18-44 jarigen tot 13,3% in de groep 75 jaar of ouder. Gestandaardiseerd naar de VS bevolking van 2000 was de prevalentie 2,5%. En gezien de verwachte toename van het aandeel ouderen in de samenleving is het ook waarschijnlijk dat de prevalentie van klepgebreken aanzienlijk zal toenemen.

Het verloop van klepafwijkingen wordt vaak gekenmerkt door een lange grotendeels klachtenvrije periode gevolgd door een vrij plotselinge verslechtering wanneer de symptomen zich eenmaal voordoen. Heeft, bijvoorbeeld, een aortaklepstenose een bepaalde ernst bereikt, dan wordt de prognose heel snel slecht, door hartinfarct, hartfalen, en/of collaps. De lange periode van geleidelijke verslechtering biedt in principe goede mogelijkheden tot operatief ingrijpen waardoor hartfalen voorkomen kan worden.

5.3.2 Boezemfibrilleren

Ook boezemfibrilleren en overige supraventriculaire ritmestoornissen verhogen de kans op hartfalen. Bij boezemfibrilleren trekken de kamers volledig onregelmatig samen. Het hart functioneert daardoor minder efficiënt. Ook de kans op boezemfibrilleren neemt sterk toe met de leeftijd en voor het overige overlappen de risicofactoren voor boezemfibrilleren weer sterk met die voor hartfalen. De prevalentie van boezemfibrilleren is aan het toenemen. Vaak blijft het lang onontdekt. Tijdige, veelal medicamenteuze, behandeling van boezemfibrilleren is dan ook zeker belangrijk bij het voorkomen van hartfalen.

5.4 Hypertensie

Langbestaande hoge bloeddruk is naast een doorgemaakt hartinfarct de belangrijkste risicofactor voor hartfalen. Dit is gebleken uit alle cohortstudies waarin het ontstaan van hartfalen is onderzocht. Uit de Framingham-studie kwam naar voren dat hypertensie onafhankelijk van de andere risicofactoren samenhangt met een twee keer zo hoog risico op hartfalen (Levy et al., 1996). Omgekeerd heeft een groot deel van de mensen met hartfalen een voorgeschiedenis van hypertensie. In de Rotterdam-studie was dat het geval bij 60% van de hartfalenpatiënten (Bleumink et al., 2004).

Hoge bloeddruk betekent dat het hart meer weerstand ondervindt bij iedere contractie. De ongunstige mechanische belasting is waarschijnlijk op de lange duur niet goed voor de hartspier. Er bestaat wel verschil van inzicht in welke bloeddrukparameter het belangrijkste is: systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, of de polsdruk (verschil systolisch-diastolisch). Ook bij mensen met een normale bloeddruk lijkt er een verband te zijn tussen de hoogte van de bloeddruk en het risico op hartfalen. Onder bijna 20.000 artsen (Physicians Health Study) zonder hypertensie bleek na 20 jaar bij mensen met een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg ruim een derde keer vaker hartfalen te zijn ontstaan dan bij mensen met een waarde van 120 mmHg of lager

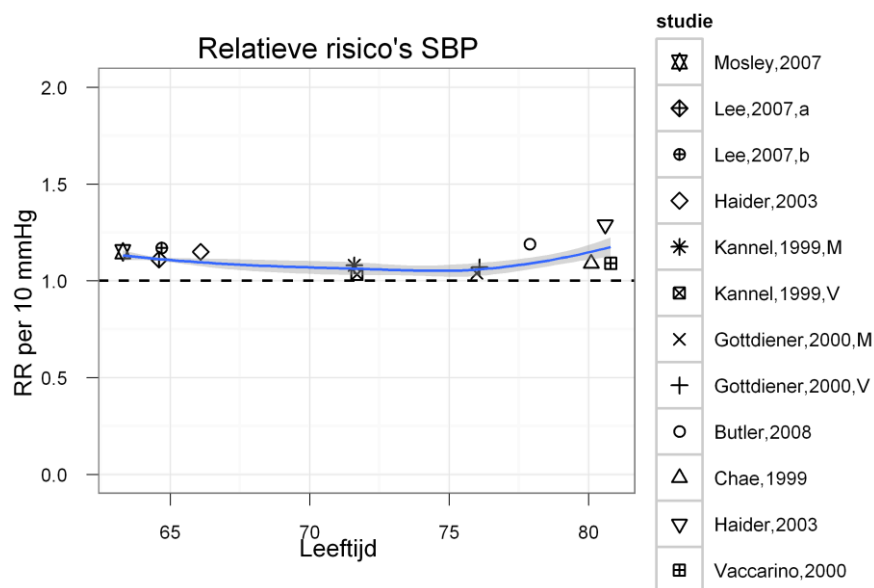
(Britton et al., 2009). Er werd over de hele 'normale bandbreedte' een lineair verband gevonden tussen de hoogte van de bloeddruk en het risico op hartfalen. In een recente analyse van de Cardiovascular Health Study en de Health ABC is bevestigd dat er een continu verband is tussen bloeddruk en risico tot bloeddrukken zo laag als 112 mmHg (Butler et al., 2011). Dit onderstreept het belang van het analyseren van bloeddruk als continue variabele.

Ook in het geval van bloeddruk als risicofactor verschillen studies onderling in de overige risicofactoren waarvoor 'gecorrigeerd' is. Om te schatten hoe sterk het verband is tussen bloeddruk en het risico op hartfalen moet er rekening mee worden gehouden hoe bloeddruk samenhangt met andere risicofactoren, zoals overgewicht en diabetes. Zo verhoogt hypertensie de kans op een hartinfarct, en een hartinfarct verhoogt de kans op hartfalen. Maar hypertensie verhoogt de kans op hartfalen ook als er geen hartinfarct optreedt. Welk deel van het risico is te wijten aan het risico op een hartinfarct, en welk deel is 'onafhankelijk' van het risico op een hartinfarct? Een ander punt dat de vergelijkbaarheid tussen studies in de weg staat is dat (zie boven) bloeddruk vaak wordt geanalyseerd als een dichotome variabele: 'hypertensie' of 'normaal'.

5.4.1 *Hoe sterk verhoogt hypertensie de kans op hartfalen?*

In Figuur 9 hieronder zijn de resultaten weergegeven van een aantal studies waarin de bloeddruk als een continue variabele is geanalyseerd. De figuur geeft schattingen weer, zoals gerapporteerd in de genoemde studies, van de sterkte van het verband tussen bloeddruk en het risico op hartfalen. Hoeveel een 10 mmHg hogere bloeddruk het risico op hartfalen verhoogt, is uitgedrukt als het relatieve risico (RR). In de meeste gevallen was dat gecorrigeerd voor de belangrijkste risicofactoren. Een RR van 1 betekent gelijk risico; van 2 dat het 2 keer zo groot is, enzovoort. De studie van Haider et al. (2003) laat bijvoorbeeld zien dat iemand met een bloeddruk van 130 mmHg ongeveer een kwart hoger risico heeft om hartfalen te krijgen dan iemand met een bloeddruk van 120 mmHg, van dezelfde leeftijd en geslacht, met vergelijkbare BMI, et cetera. De andere studies laten een geringere verhoging van het risico zien.

Doordat de gerapporteerde studies vaak verschillende leeftijdsgroepen betreffen en observatieperiodes van verschillende lengtes, is het mogelijk die studies te combineren en zo een indruk te krijgen van hoe het risico afhangt van de leeftijd. Het resultaat is weergegeven in Figuur 9. Dit illustreert tevens hoe voor de CZM-input de leeftijdsspecieke relatieve risico's voor hartfalen zijn afgeleid.



Figuur 9: Relatieve risico's bloeddruk volgens een aantal studies. De schattingen zijn weergegeven bij een leeftijd in overeenstemming met de leeftijdsrange van respectievelijke studiepopulaties. De blauwe lijn is een met LOWESS gefitte curve met populatieaantallen van de studies als 'gewichten', met als groene band een 95% betrouwbaarheidsinterval.

5.4.2

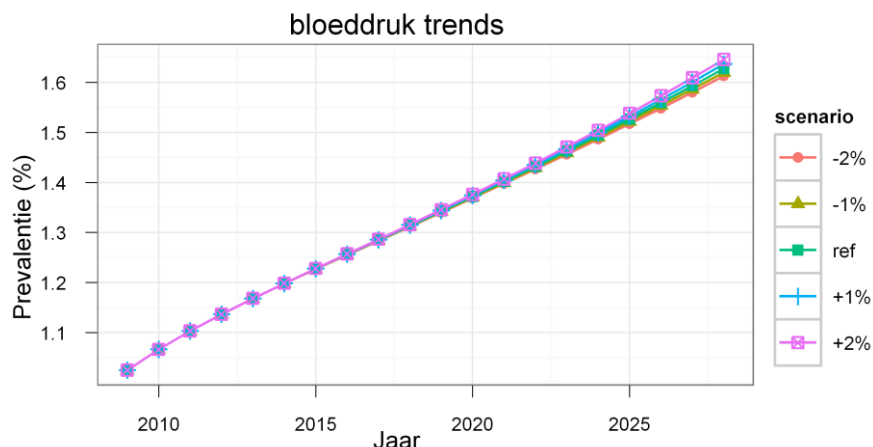
Simulatie: toename van de prevalentie van hypertensie

Gezien de grote rol die langdurige hypertensie speelt in het risico op hartfalen, is de prevalentie van hypertensie een belangrijke factor waar de incidentie van hartfalen van afhangt. Veranderingen in de prevalentie van hypertensie zouden zo samen kunnen gaan met veranderingen in het vóórkomen van hartfalen. Er zijn tekenen dat bijvoorbeeld in de VS de prevalentie van hypertensie aan het toenemen is, ondanks de betere behandelmogelijkheden (Chobanian et al., 2003). Het beeld is echter niet eenduidig. Volgens een recente studie steeg tussen 1988 en 1994 de prevalentie van hypertensie van 23,9% naar 28,5%, maar bleef daarna constant tot 2008 (Egan et al., 2010). De huidige situatie in Nederland is niet bekend.

Om een indruk te krijgen van het effect van trends in de prevalentie van bloeddruk, simuleerden we enkele mogelijke scenarios. We veronderstelden dat geleidelijk aan meer mensen in de categorieën met een te hoge bloeddruk terechtkomen doordat de jaarlijkse 'transitiekansen' naar die categorieën met 1%, respectievelijk 2% groter zijn dan nu. Met andere woorden, de kans om een jaar later in een hogere categorie te komen is hoger dan in het referentiescenario. Omdat het om een jaarlijks effect gaat komt dat 'opgeteld' over een periode van 15 jaar neer op een aanzienlijk hogere kans om in een ongunstige bloeddrukcategorie te komen, van ongeveer 16%, respectievelijk 34%. We hebben ook gekeken naar het omgekeerde: lagere transitiekansen.

De effecten op de prevalentie zijn weergegeven in Figuur 10 hieronder. De figuur laat zien dat in het referentiescenario, waarbij de transitiekansen blijven zo als die nu zijn, de prevalentie van hartfalen aanzienlijk toeneemt van rond de 1% naar 1,6%. De onderzochte trends in bloeddrukprevalentie lijken daar echter niet erg veel invloed op te hebben: een hogere prevalentie van hypertensie leidt tot een iets hogere prevalentie van hartfalen, en omgekeerd. Daarbij dient

bedacht te worden dat meer hypertensie ook leidt tot een toename van het aantal hartinfarcten en sterfte daaraan. Degenen die overlijden aan een hartinfarct krijgen geen hartfalen meer.



Figuur 10: De prevalentie van hartfalen bij verschillende mogelijke trends in bloeddruk.

5.5

Diabetes

Hartfalen is wel de vergeten ('forgotten') complicatie van diabetes genoemd (Bell, 2003). Zoals bekend is diabetes een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. De kans voor diabetici om een hartinfarct of een beroerte te krijgen is ongeveer twee keer zo groot als bij mensen zonder diabetes. Aangezien een hartinfarct het risico op hartfalen weer verhoogt is alleen al op grond van die relatie bij diabetici het risico op het krijgen van hartfalen toegenomen. Het is echter waarschijnlijk dat diabetes het risico op hartfalen ook direct verhoogt, dus zonder dat er eerst een hartinfarct plaatsvindt.

Uit analyses van de langstlopende longitudinale diabetes studie, de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), is afgeleid dat een 1% hogere waarde van het HbA1 samenhangt met een 16% verhoogd risico op hartfalen bij diabetici (Stratton et al., 2000). Dat betrof echter een relatief jonge groep, met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar bij het begin van de studie, en 63 jaar aan het einde van de observatieperiode. Bovendien was deze schatting gebaseerd op een indirecte vergelijking, aangezien de UKPDS geen controlegroep had. Dat laatste was wel het geval in een Amerikaanse studie onder mensen die verzekerd zijn bij Kaiser Permanente in de omgeving van Portland, Oregon (Nichols et al., 2004). Op grond van de medische dossiers werden ongeveer 8000 diabetici gevolgd over een periode van 6 jaar en vergeleken met een ongeveer even grote controlegroep van vergelijkbare leeftijd en geslachtsverdeling. De incidentie van hartfalen was 2,5 keer zo groot onder de diabetici. Bovendien was de leeftijd waarop hartfalen optrad ruim 5 jaar lager bij diabetici. Analyses van de NHANES I-studie wezen op een bijna 2 keer zo hoog risico op hartfalen bij diabetici, en een PAR van 8% (He et al., 2001). Ook 'prediabetici' hebben een verhoogd risico (Held et al., 2007).

Uit de verschillende studies die in de literatuur verschenen zijn, blijkt dat naast een effect via het hartinfarct er ook een onafhankelijk effect van diabetes is. De schattingen in de literatuur van de grootte van dat effect op het risico van hartfalen variëren van ongeveer een anderhalf keer verhoogd risico tot een ruim

drie keer zo hoog risico (Nichols et al., 2004; Kannel et al., 1994; Stegmayr en Asplund, 1995; Levy et al., 1996; Aronow en Ahn, 1999; Chen et al., 1999; Chae et al., 1999; Cost, 2000; Gottdiener et al., 2000; He et al., 2001; Abramson et al., 2001; Bahrami et al., 2008; Wilhelmsen et al., 2001; Cesari et al., 2003; Ingelsson et al., 2005; Goeree et al., 2009; De Simone et al., 2010).

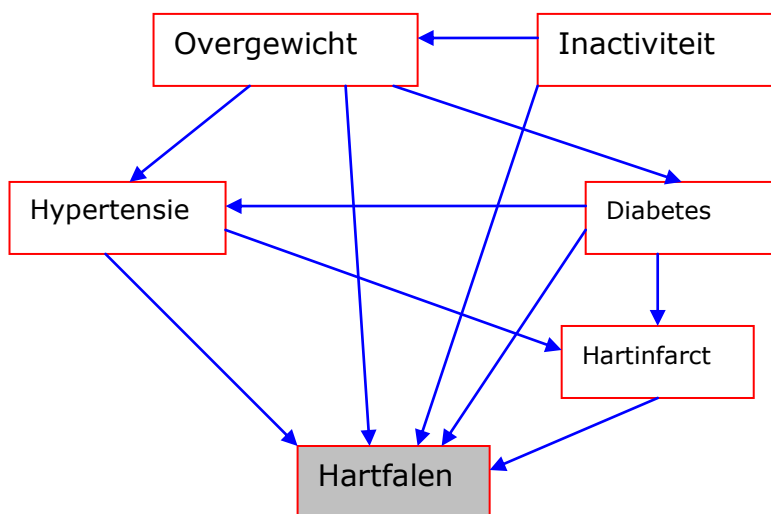
Inderdaad zijn er sterke aanwijzingen dat hartfalen bij diabetes samengaat met specifieke afwijkingen van de hartspier. Op grond van onderzoek van overledenen (autopsie) suggereerden Rubler et al. (1972) dat er een karakteristieke diabetische cardiomyopathie bestaat. Dat idee is overgenomen en bevestigd door andere onderzoekers (Factor et al., 1980; Galderisi et al., 1991; Galderisi, 2006).

Het is recent gebleken dat niet alleen diabetes een risicofactor is voor hartfalen, maar dat ook sommige soorten antidiabetesmedicatie (bloedsuikerverlagende geneesmiddelen) het risico op hartfalen waarschijnlijk vergroten, in het bijzonder de relatief nieuwe geneesmiddelen van de categorie thiazolidinediones (TZD). Zo verhoogt rosiglitazone het risico op hartfalen bij diabetespatiënten (Komajda, 2010). Verder zijn er aanwijzingen dat, omgekeerd, hartfalen diabetes verergert en insulineresistentie met zich meebrengt bij mensen die daarvoor geen diabetes hadden (AlZadjali et al., 2009). Onder hartfalenpatiënten met diabetes is de sterfte hoger (Kamlesh en Cleophas, 2009).

5.6 Overgewicht

Overgewicht betekent bijna letterlijk een zwaardere belasting voor het hart. Op de lange duur verhoogt die extra belasting het risico op hartfalen, waarschijnlijk in combinatie met stoffen die door vetweefsel geproduceerd worden, zoals adipokinen en misschien ontstekingsmedicatoren. De manier waarop overgewicht het risico op hartfalen verhoogt is echter nauw verweven met andere risicofactoren. Overgewicht gaat gepaard met een hogere kans op hypertensie (Wilson et al., 2002). Hypertensie verhoogt de kans op hartfalen zowel direct als indirect doordat het risico op een hartinfarct groter is bij hoge bloeddruk. Maar overgewicht verhoogt ook de kans op een hartinfarct onafhankelijk van de bloeddruk. En daarnaast gaat overgewicht vaak gepaard met diabetes. De wederzijdse relaties tussen de risicofactoren zijn weergegeven in het schema hieronder.

De moeilijkheid is om te schatten wat de 'bijdrage' van overgewicht aan het risico op hartfalen is. Daartoe 'corrigeren' de meeste epidemiologische studies voor andere risicofactoren. Vanuit het oogpunt van preventie is dat echter minder relevant. Dan geldt eerder dat hoe meer andere risicofactoren overgewicht beïnvloedt, hoe meer gezondheidswinst te halen is door overgewicht te verminderen.



Figuur 11: De relaties tussen risicofactoren onderlingen en tussen de risicofactoren en hartfalen

Ook voor inzicht in het verband tussen overgewicht en risico op hartfalen is de Framingham-studie van groot belang gebleken. Het gaat bij overgewicht immers veelal om een levenslange 'blootstelling'. Om het effect daarvan te beoordelen is een lange observatieperiode nodig. Uit de gegevens van die studie is gebleken dat het percentage mensen dat uiteindelijk hartfalen krijgt (de cumulatieve incidentie) groter is, in stijgende volgorde, in de groepen met een normaal gewicht, overgewicht, respectievelijk obesitas (Kenchiah et al., 2002).

Overigens zijn er aanwijzingen dat bij mensen met hartfalen overgewicht juist een beschermende factor is. In de literatuur wordt dit de 'obesitasparadox' genoemd. Of het een werkelijk effect is of dat er sprake is van statistische vertekening (bijvoorbeeld een 'overlevingseffect') is onderwerp van discussie.

In de literatuur gerapporteerde schattingen, waarin BMI als continue variabele is geanalyseerd, laten zien dat iedere kg/m² hogere BMI een 3% tot 5% hoger risico op hartfalen met zich meedraagt (Cost, 2000; Wilhelmsen et al., 2001; Kenchaiah et al., 2002; Lee et al., 2007; Kenchaiah et al., 2009; Engström et al., 2009; Ingelsson et al., 2006; Nicklass et al., 2006; Levitan et al., 2009a). In de recente studie van Kenchaiah et al. (2009) werd zelfs een 11% hoger risico per BMI eenheid gevonden, gecorrigeerd voor andere risicofactoren. In een grote Finse studie onder bijna 60.000 mensen, met een observatieperiode van gemiddeld bijna 20 jaar, werd geconcludeerd dat mannen met obesitas een twee keer zo groot risico hadden op hartfalen als mannen met een normaal gewicht (voor andere risicofactoren gecorrigeerd). Voor overgewicht was dat een kwart hoger. Bij vrouwen waren de verschillen zelfs iets groter (Wang et al., 2010).

Loehr et al. (2009) analyseerden het verband tussen overgewicht en hartfalen met behulp van gegevens van de ARIC-studie. Ze kwamen tot de conclusie dat mensen met overgewicht en obesitas een 30%, respectievelijk 150% hoger risico hebben dan vergelijkbare mensen met een normaal gewicht. Bovendien berekenden ze dat 28% van de hartfalengevallen voorkomen zouden kunnen worden als iedereen een normaal gewicht zou hebben, wat aanzienlijk meer is dan in eerdere studies geschat. Naast deze schatting van de PAR berekenden ze ook hoeveel gevallen voorkomen zouden kunnen worden bij een meer

realistische terugdringing van overgewicht en obesitas. Zo vonden ze dat een terugdringing van obesitas en overgewicht met 30%, 8,5% van de hartfalen gevallen zou kunnen voorkomen (Loehr et al., 2010). In het laatste hoofdstuk laten we vergelijkbare berekeningen zien die met het CZM zijn gemaakt.

5.7 Lichamelijke (in)activiteit

Was de relatie tussen gewicht en risico op hartfalen al complex, hoe levenslange lichamelijke activiteit het hart beïnvloedt is nog moeilijker te analyseren. Veel is dan ook nog onbekend over de relatie tussen bewegen en hartfalen. Dat ligt gedeeltelijk aan de nauwe verwevenheid met andere risicofactoren, zoals overgewicht, en voor een ander deel aan de 'ongrijpbaarheid' van bewegen als patroon in het dagelijkse leven. Anders dan bloeddruk of BMI is er geen eenvoudige maat om de hoeveelheid beweging in een getal uit te drukken.

Ondanks deze obstakels zijn er wel aanwijzingen dat voldoende beweging bescherming biedt tegen het krijgen van hartfalen. In de Finse studie hierboven al genoemd in paragraaf 5.6 is ook de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op hartfalen onderzocht (Wang et al., 2010). Van de bijna 60.000 deelnemers in de leeftijd 25-74 jaar, allemaal zonder hartfalen bij aanvang, is het beweegpatroon in kaart gebracht met vragenlijsten. Daarbij is ook beweging op, voor, en van en naar het werk nagevraagd, wat gecompliceerde analyses opleverde. De werkactiviteit werd gecategoriseerd in drie categorieën (laag, midden, hoog), evenals het vervoer naar en van het werk, en ook de vrijetijdsactiviteit. Zo geanalyseerd, bleken zowel de activiteit op het werk en de vrijetijdsactiviteit invers gecorreleerd met hartfalenincidentie. Anders gezegd, bij voldoende van die vormen van beweging leek hartfalen minder vaak voor te komen. Als alle categorieën beweging werden samengevoegd bleek dat mannen in de gunstigste categorie voor alle drie de categorieën een 31% lager risico op hartfalen hadden en vrouwen 34%.

In Framingham bleek na 20 jaar observatie van een subgroep van het cohort regelmatige intensieve lichamelijke activiteit het risico op hartfalen te verlagen met 18%, onafhankelijk van BMI (Kenchiah et al., 2009). Ook de NHANES I-studie liet zien dat lichamelijke inactiviteit een belangrijk risico is, met een PAR van 9% (He et al., 2001).

Alles bij elkaar zijn er dus slechts weinig studies waarin getracht is het verband te onderzoeken tussen lichamelijke activiteit en de kans op hartfalen. Daarnaast zijn er enkele studies waarin het effect van regelmatig bewegen op de vorm en functie van het hart bij asymptomatische mensen is gemeten. Daar wordt in het volgende hoofdstuk nader op ingegaan.

5.8 Cholesterol en andere bloedbestanddelen

Als belangrijke risicofactor voor het hartinfarct is een te hoog cholesterolgehalte in het bloed indirect ook een risicofactor voor hartfalen. Het is echter ook hier weer de vraag of deze en andere serumlipide waarden niet ook een onafhankelijk effect hebben op het risico van hartfalen. En, indien er wel een dergelijk verband is, of dat ook causaal is.

Opvallend genoeg is hier nog vrij weinig onderzoek naar gedaan, ondanks (of misschien juist dankzij) de grote belangstelling waarin cholesterol zich sinds lange tijd heeft mogen verheugen. In een recente analyse van gegevens van het Framingham en 'offspring-cohort' (samen 6860 individuen) blijkt een duidelijk verband tussen serumlipide waarden, vooral HDL-cholesterol, en het optreden

van hartfalen (Velagaleti et al., 2009). Een waarde van niet-HDL-cholesterol die 1 standaarddeviatie hoger was hing samen met een bijna 20% hoger risico op hartfalen, terwijl omgekeerd een waarde van HDL die een standaarddeviatie hoger was samenhang met een bijna 20% lager risico. Vooral opmerkelijk was dat dit verband nauwelijks werd afgezwakt door te corrigeren voor een doorgemaakt hartinfarct. Eerder waren Ingelsson et al. (2005) echter tot de conclusie gekomen dat HDL-cholesterol slechts van marginale betekenis leek in het risico op hartfalen. In plaats daarvan vonden ze uit een reeks onderzochte bloedbestanddelen een verband tussen proinsuline en verhoogde apolipoproteïne B/A-I ratio en hartfalenincidentie.

Ook het verband tussen visvetzuren en hartfalen is onderwerp van onderzoek geweest. In the Cardiovascular Health Study, bijvoorbeeld, is in 1992 het gehalte in plasma gemeten van lange-keten ω -3 vetzuren (onder andere eicosapentaenoisch zuur, docosapentaenoisch zuur, en docosahexaenisch zuur). Bij mensen met hogere waardes bleek minder vaak hartfalen op te treden in de jaren daarna (Mozaffarian et al., 2011).

Afgezien van de hierboven genoemde bloedbestanddelen is in het onderzoek naar het risico op hartfalen een hele reeks stoffen de revue gepasseerd. Hierbij moet een onderscheid gemaakt worden tussen het zoeken naar 'merkers', die kunnen dienen voor bijvoorbeeld vroegdiagnostiek, en studies waarin het doel veeleer is om een causaal verband op het spoor te komen tussen pathologische processen en het ontstaan van hartfalen. Op het zoeken naar merkers voor hartfalenrisico komen we in het volgende hoofdstuk terug. Als het gaat om een mogelijk causaal verband met mechanismen die het hart kunnen beschadigen zouden hier nog de studies genoemd kunnen worden naar eiwitten die in verhoogde concentratie voorkomen bij ontstekingsprocessen. In de MESA-studie, bijvoorbeeld, werd naast obesitas ook een verband gevonden tussen risico op hartfalen en interleukine-6, CRP en macroalbuminurie (Bahrami et al., 2008).

5.9 Leefstijl en dieet

In enkele studies is het effect van de combinatie van een aantal leefstijlfactoren onderzocht. Een recente analyse op grond van de Physicians' Health Study liet een 'collectief' effect van verschillende leefstijlfactoren zien (Djoussé et al., 2009). Gekeken werd naar beweging, roken, BMI, alcoholgebruik en consumptie van ontbijtgranen en fruit. Wie voor 4 of meer factoren tot de gunstigste categorie behoorde had een 10% risico om ooit hartfalen te krijgen (life time risk) versus 21% bij degenen die voor alle 6 factoren in de ongunstigste categorie zaten.

Hierboven is al genoemd dat een verband is gevonden tussen de 'visvetzuren' gemeten in bloed en het risico op hartfalen. Andere studies die dit indirect bevestigen zijn gebaseerd op het schatten van de visconsumptie met vragenlijsten. Uit een onderzoek onder ruim 4000 volwassenen van 65 jaar of ouder die 12 jaar werden gevolgd bleek visconsumptie (geen gebakken vis) omgekeerd gecorreleerd met incidentie van hartfalen. Het verschil in risico liep op tot meer dan 30% afhankelijk van de geconsumeerde hoeveelheid (Mozaffarian et al., 2005). De Rotterdamse studie liet echter geen effect zien. Die studie is echter bekritiseerd omdat de visconsumptie niet hoog genoeg geweest zou zijn om een effect te kunnen verwachten (Dijkstra et al., 2009). Er zijn verschillende gerandomiseerde studies naar de effecten van ω -3 vetzuren aan de gang, dus binnenkort zal over dit verband waarschijnlijk meer bekend zijn.

Een andere relatie met voeding die is gevonden betreft het DASH-dieet, dat is onderzocht in twee grote Zweedse cohorten van respectievelijk vrouwen en mannen. Uit de studies bleek een verminderd risico op hartfalen naarmate het DASH dieet meer gevolgd werd (Levitan et al., 2009a; Levitan et al., 2009b).

Zwaar alcoholgebruik verhoogt de kans op hartfalen. Matig alcoholgebruik, daarentegen, lijkt een beschermend effect te hebben (Abramson et al., 2001).

5.10 Overige risicofactoren

Een in Europa zeldzame oorzaak van hartfalen is de ziekte van Chagas. In Brazilië komt deze infectie relatief veel voor. Daar is de ziekte ook voor het eerste beschreven door Chagas in 1909 die zowel de verwekker, de parasiet *trypanosoma cruzi*, als de vector, een insect (de 'kissing bug'), ontdekte. Na de acute fase na besmetting met de parasiet volgt een langdurende chronische fase die uiteindelijk kan leiden tot hartfalen. Een probleem is dat de ziekte moeilijk is aan te tonen en dat de therapeutische mogelijkheden beperkt zijn. Op dit moment is deze ziekte in Europa nauwelijks van betekenis. Het is echter zorgwekkend dat de ziekte zich aan het verspreiden is, voorlopig voornamelijk naar de VS.

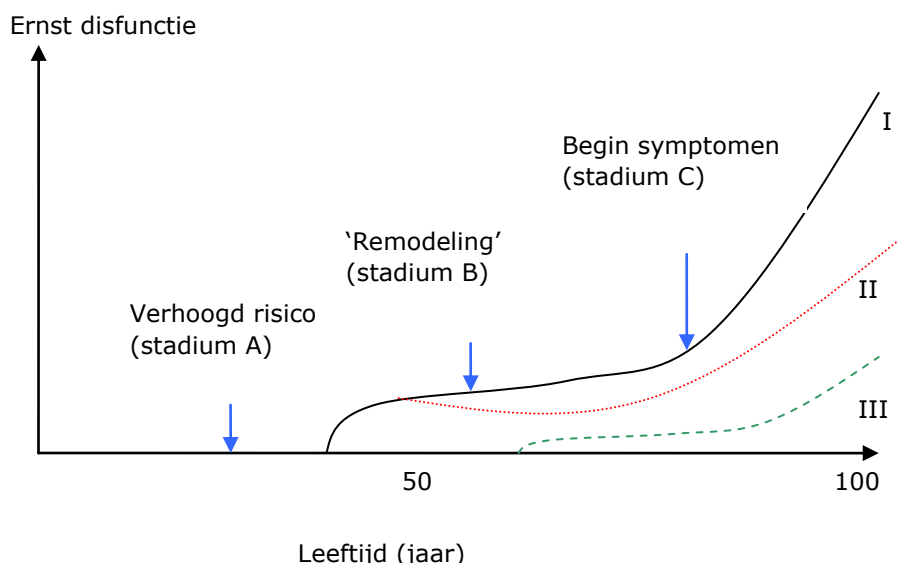
6 Mogelijkheden voor vroege opsporing en selectieve preventie van hartfalen

De risicofactoren voor hartfalen zijn grotendeels dezelfde als die voor hart-en vaatziekten in het algemeen. Algemene cardiovasculaire preventie is dus vanzelf ook preventie van hartfalen. De vraag die in dit hoofdstuk centraal staat is of er preventie denkbaar is die specifiek gericht is op hartfalen en wat daar de plaats van zou kunnen zijn. In het bijzonder zal het gaan over preventie die de voortgang van voorstadia van hartfalen naar manifest hartfalen kan vertragen, stoppen, of doen 'omkeren'. Omdat het voor gerichte vroege preventie nodig is om een verhoogd risico op hartfalen te kunnen herkennen, komen ook de ontwikkelingen op het gebied van vroege opsporing ter sprake.

6.1 Een nieuwe indeling in stadia van hartfalen

Met het toenemen van de inzichten in de processen die leiden tot hartfalen wordt primaire preventie van hartfalen in de algemene bevolking steeds meer gezien als mogelijk (Dupree, 2009). Dat optimisme wordt weerspiegeld in een nieuwe indeling van hartfalen in stadia zoals voorgesteld door de American College of Cardiology/American Heart Association (Hunt, 2005). Deze nieuwe stagering onderscheidt zich expliciet van de 'oude' indeling van de New York Heart Association (NYHA classificatie; zie hoofdstuk 1). De NYHA-classificatie is een indeling van hartfalen in vier graden en wordt algemeen gebruikt in klinische studies en behandelrichtlijnen. De invoering van de nieuwe stagering door de ACC/AHA in 2001 had mede tot doel meer nadruk te leggen op mogelijkheden van preventie en vroegdiagnostiek. De indeling is in vier chronologisch opeenvolgende stadia, A, B, C en D. Pas de laatste twee stadia worden opgevat als manifest hartfalen. Stadium A is gedefinieerd als het aanwezig zijn van een hoog risico op hartfalen. In dit stadium zijn alleen nog maar risicofactoren, zoals hypertensie, diabetes of coronair lijden. Ook in stadium B ontbreken nog klachten en verschijnselen van hartfalen, maar zijn er wel structurele afwijkingen van het hart. In stadium C manifesteren zich ook klachten en symptomen. Stadium D, ten slotte, is hartfalen dat niet meer verbetert door behandeling (*end stage*).

De indeling en het doel van vroege opsporing en preventie is schematisch weergegeven in de grafiek op de volgende bladzijde.



Figuur 12: Schematische weergave van de ontwikkeling van hartfalen volgens de nieuwe indeling in stadia van de AHA/ACC (I). Stadium D niet weergegeven. De grafiek illustreert ook wat het doel is van vroege opsporing (II) en selectieve preventie (III).

Aan deze indeling ligt een visie ten grondslag van hartfalen als een ziekte die geleidelijk ontstaat in een proces dat wellicht omkeerbaar is, of tot stilstand kan worden gebracht. In stadia A en B zouden, na opsporing, preventieve maatregelen genomen kunnen worden. In de woorden van de opstellers van de richtlijn:

'This classification recognizes that there are established risk factors and structural prerequisites for the development of heart failure and that therapeutic interventions introduced even before the appearance of left ventricular dysfunction or symptoms can reduce the population morbidity and mortality of heart failure.'

De AHA aanbevelingen voor behandeling van stadium A houden onder andere in:

- behandeling hypertensie;
- behandeling van lipiden (o.a. cholesterol) afwijkingen;
- behandeling van metabole stoornissen (diabetes en schildklierafwijkingen);
- afraden roken, excessief alcohol gebruik, en drugs;
- behandeling supraventriculaire tachycardieën (onder andere boezemfibrilleren);
- periodieke evaluatie van klachten en symptomen die kunnen duiden op hartfalen;
- echocardiografie voor bepaling van de ejectiefractie bij mensen met een familiegeschiedenis van cardiomyopathie, of bij mensen behandeld met cardiotoxische interventies.

Verder wordt in de Amerikaanse richtlijnen aanbevolen in sommige gevallen preventief ACE-remmers voor te schrijven.

6.2 Het concept 'Cardiac remodelling'

De inzichten in het ontstaan van hartfalen waar de nieuwe Amerikaanse indeling uit voortkomt draaien grotendeels om een proces van geleidelijke veranderingen in de structuur en de vorm van de ventrikels (hartkamers) dat meestal wordt samengevat in het concept van 'cardiac remodelling' (Cohn et al., 2000). Dit enigszins vage begrip verwijst naar de aanpassing van het hart aan verslechterende omstandigheden waaronder het hart zijn werk moet doen, zoals het bestaan van een hoge bloeddruk of na een hartinfarct waarbij een litteken is ontstaan in het hartspierweefsel. Bij ontbreken van een geaccepteerde Nederlandse term ('omvorming?') wordt hier verder het woord 'remodelling' gebruikt. De hypothese is dat risicofactoren dit proces van remodelling versterken en/of ongunstig beïnvloeden, waardoor de kans hartfalen te krijgen toeneemt.

6.2.1 Veranderingen met de leeftijd

Veroudering laat ook het hart niet onberoerd. Leeftijd is veruit de belangrijkste risicofactor voor hartfalen. Het hart van een zeventigjarige verschilt van dat van een twintigjarige. In de loop van het leven treden er subtiele veranderingen in het hartweefsel op. Zowel de hartspiercellen zelf, die de contractiekracht van de hartslag (systole) verzorgen, als het omhullende weefsel dat de hartspiercellen bij elkaar houdt, ondergaan de effecten van leeftijd. De hartspiercellen kunnen veranderen in aantal, in samenstelling, in vorm en in functie; in het omhullende weefsel is een toename van de hoeveelheid bindweefsel in de extracellulaire matrix misschien wel de belangrijkste verandering.

Het is onbekend hoe lang een hart goed kan blijven functioneren onder ideale omstandigheden. Als er geen andere doodsoorzaak is, faalt een hart dan uiteindelijk altijd, en na hoeveel tijd? In ieder geval is hartfalen voordat de maximale levensduur (*life span*) is bereikt waarschijnlijk deels een vermijdbare gebeurtenis. Het spreekt bijna voor zich dat een goed functionerend hart een voorwaarde is voor gezond oud worden.

Inzicht in de processen die bepalen of een hart veroudert maar goed blijft functioneren, of juist naar hartfalen neigt, is uiteindelijk ook van belang om beter te begrijpen wat preventie kan bereiken. Als bekend is wat de 'gewone' verouderingsprocessen zijn, kan ook beter herkend worden wanneer zich een afwijkend patroon voordoet. De 'gewone' processen van veroudering zijn onderwerp van veel onderzoek en hebben de afgelopen jaren tot veel nieuwe inzichten geleid (Marín-García, 2008; Lakatta, 1993).

6.2.2 Een beperkte voorraad hartspiercellen

Tot voor kort werd gedacht dat vanaf de embryonale periode hartspiercellen niet meer vervangen worden. En dat in dat opzicht het hart lijkt op de hersenen: je moet het doen met de cellen waarmee je geboren bent. Echter, een recente studie van de inbouw in DNA van radioactieve koolstofatomen (^{14}C) geproduceerd bij bovengrondse kernproeven tijdens de koude oorlog, heeft laten zien dat er ook in de loop van het leven nieuwe hartspiercellen worden gevormd. Zo werd berekend dat rond de leeftijd van 25 jaar jaarlijks 1% van de cellen vervangen wordt, wat afneemt tot 0,45% op 75-jarige leeftijd. Dit betekent dat er hartstamcellen aanwezig blijven die tot deling in staat zijn (Bergmann, 2009). Deze belangrijke bevinding is bevestigd in verder onderzoek, met het verschil dat in die studies de schatting van het percentage cellen dat in de loop van het leven vervangen wordt veel hoger was (Leri et al., 2011). Er zijn dus stamcellen in het hart die tot deling en differentiatie in staat blijven en die zorgen voor

vervanging van stervende cellen. Wel lijkt het vermogen van de voorraad stamcellen in het hart om te delen af te nemen met de leeftijd en verslechtert ook de 'kwaliteit' van die cellen (Cesselli et al., 2011). Uit autopsie-onderzoek is geschat dat bij mannen het aantal hartspiercellen met bijna een derde afneemt van de 17-jarige tot de 90-jarige leeftijd. Tegelijk neemt het volume van de overblijvende cellen toe (Olivetti et al., 1995). Opvallend genoeg bleek echter bij vrouwen het aantal cellen niet af te nemen.

6.2.3 *Vorm en grootte van het hart: remodelling*

Toename in de massa van individuele hartspiercellen is een belangrijk voorbeeld van het soort veranderingen dat gezien wordt bij *remodelling*. Remodelling is midden jaren 80 van de twintigste eeuw als concept naar boven gekomen op grond van onderzoek bij ratten (Opie et al., 2006; Katz, 2008). Na het veroorzaken van een hartinfarct door het onderbinden van een kransslagvat werd steeds gezien dat de linkerventrikel wijder werd en minder goed ging functioneren. Analyse van de processen die daaraan ten grondslag lagen leidde tot de formulering van het concept van remodelling dat sindsdien zeer veel invloed heeft gehad op het cardiologische onderzoek. Aanvankelijk werd het voornamelijk toegepast bij het verklaren van de veranderingen die zich voordoen na een hartinfarct. Sindsdien is het een centraal concept geworden om te beschrijven hoe het hart verandert bij verschillende hartziekten.

De remodelling die voorafgaat aan hartfalen is waarschijnlijk grotendeels een 'compensatieverschijnsel': een aanpassing aan een ongunstigere mechanische belasting zoals bij een hoge bloeddruk. De aanpassing resulteert in macroscopische veranderingen in de vorm van het hart. Maar het eigenlijke proces van remodelling speelt zich af op cellulair niveau. De kennis van de verschillende 'signalling pathways', veranderingen in genexpressie, en aanmaak en afbraak van eiwitten en andere stoffen die daarbij een rol spelen is enorm toegenomen in de afgelopen decennia. De hoop is dat de verworven inzichten aanknopingspunten bieden voor therapie.

Door de veranderingen op cellulair en interstitieel niveau kunnen vorm en grootte van de kamers (ventrikels) van het hart aanzienlijk veranderen in de loop van het leven. Maten waarmee vorm en grootte geanalyseerd kunnen worden zijn de massa van de ventrikelwanden, die grotendeels bestaan uit hartspierweefsel, en de afmetingen van de ventrikelholtes. De massa wordt meestal gemeten als de dikte van de wand van het ventrikel of van het tussenschot (septum) tussen de twee ventrikels. Een indruk van de ventrikelholtes wordt verkregen door de diameter te bepalen, of het volume, veelal gemeten aan het einde van de diastole als de diameter maximaal is. Ook de verhouding tussen de dikte van de wand en de doorsnede van de ventrikelholte is een maat waar veel betekenis aan gehecht wordt.

Vorm en functie van het hart zijn deels bepaald door erfelijke factoren. Dat is bijvoorbeeld het geval bij de verschillende ziektes van de hartspier, de cardiomyopathieën, die veelal leiden tot hartfalen op jonge of middelbare leeftijd. De erfelijke basis daarvan is in de afgelopen jaren voor een groot deel ontrafeld. Bijna altijd is er een afwijkend eiwit dat bepalend is voor de structuur of functie van het hart.

Maar ook de 'normale' structuur en geometrie van de ventrikels worden mede bepaald door genetische polymorfismen. Daarvoor zijn sterke aanwijzingen uit familieonderzoek (Arnett et al., 2001; Bella et al., 2004; Bielen et al., 1991;

Chien et al., 2006; Post et al., 1997). Ook zijn er verbanden gevonden met specifieke genetische loci (Arnett et al., 2004; Schunkert et al., 1994; Celentano et al., 1999; Kuznetsova et al., 2004; Jamshidi et al., 2002; Kupari et al., 1998). Uit een recente meta-analyse van 'genome wide association studies' in 5 cohorten bleken echocardiografisch gemeten linkerventrikelmassa en interne diameters geassocieerd te zijn met varianten op enkele genetische loci. De verklaarde variantie was echter niet groter dan 1%-3% (Vasan et al., 2009).

Remodelling kan resulteren in een verandering in de verhouding tussen massa en volume, waarbij de ventrikelholte groter of kleiner kan worden en de massa al dan niet kan toenemen. Als de ventrikelwand dikker wordt en de ventrikelholte juist kleiner spreekt men van concentrische verdikking. Als de ventrikelholte juist wijder wordt, is er sprake van excentrische verdikking. Ook kan het concentrische verdikking overgaan in excentrische verdikking. Er zijn aanwijzingen dat vooral het excentrische type ongunstig zou zijn (Desai et al., 2011; Mann et al., 2010). In dat geval kan de 'compensatie' juist een deel van het probleem worden.

Remodelling die het gevolg is van (onvolledige) compensatiemechanismen komt overeen met stadium B uit de nieuwe indeling. Er is dan sprake van 'structural heart disease', zonder symptomen (Goldberg en Jessup, 2006). In principe is het mogelijk om de veranderingen zichtbaar te maken en zo vast te stellen of iemand een verhoogd risico loopt op hartfalen.

6.3 Hoeveel mensen hebben verschijnselen van remodelling en asymptomatische functiestoornissen?

In verband met de introductie van de nieuwe staging is ook getracht te schatten wat de prevalentie van de verschillende stadia in de algemene bevolking is. In een steekproef in Olmsted onder mensen van 45 jaar of ouder concludeerden Ammar et al. (2007) dat 34% als stadium B geclassificeerd moest worden. Bij zulke grote aantallen, waarvan een groot deel nooit hartfalen zal krijgen, zou screening nauwelijks een reële optie zijn. Het lijkt daarom nuttig om iets uitgebreider stil te staan bij de herkenning van de voorstadia van hartfalen.

6.3.1 *Zicht op remodelling met beeldvormende technieken*

Inzicht in de vorm en grootte van het hart kan verkregen worden door beeldvormende technieken, in het bijzonder echocardiografie en MRI. Met echo moet uit twee dimensionale beelden een indruk van de werkelijke driedimensionale structuur verkregen worden. Met MRI kan in principe de werkelijke driedimensionale structuur van het hart gereconstrueerd worden. Maar MRI wordt relatief weinig toegepast vanwege de meer belastende, tijdrovende en kostbare procedures.

Met de verkregen beelden kunnen verschillende parameters gemeten worden die de vorm van het hart in getal kunnen karakteriseren, zoals de dikte van de wand van de ventrikel en de diameter van de holte. Door massa te relateren aan de binnenafmetingen (diameters) kan een onderscheid gemaakt worden tussen verschillende types remodelling.

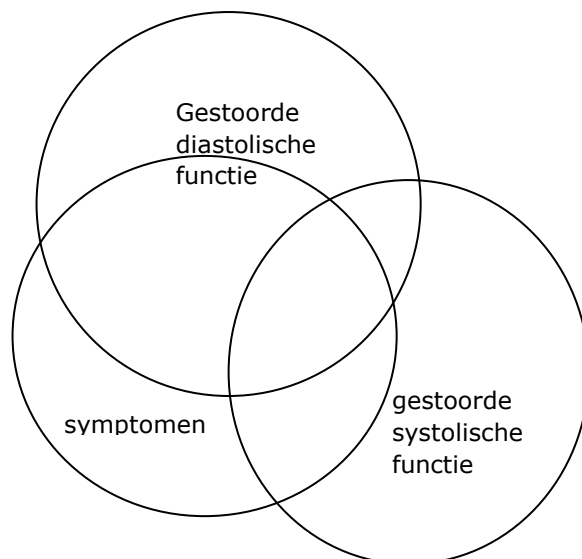
Maar uiteindelijk gaat het om de functie van het hart. Als de vorm van het hart met echo en MRI door de tijd wordt vervolgd, vooral over een cyclus van systole en diastole, wordt inzicht verkregen in de functie van het hart.

Echo wordt al sinds meer dan 30 jaar in de kliniek gebruikt. Toch is de techniek nog steeds in ontwikkeling, zowel wat betreft 'hardware' als wat betreft de 'software' voor beeldanalyse. Methoden om vorm en functie van het hart in kaart te brengen verbeteren nog steeds. En richtlijnen met afkapwaardes voor parameters waarmee de hartfunctie wordt geclassificeerd als normaal of gestoord worden steeds aangepast. In het meten van de diastolische hartfunctie, bijvoorbeeld, is de afgelopen 10 jaar veel veranderd (Paulus et al., 2007).

Zoals eerder gezegd, ontbreekt een consensus over een goede maat waarmee de systolische hartfunctie gemeten kan worden. De ejectiefractie (EF) is de meest gebruikte parameter. Maar nog afgezien van twijfels over de geschiktheid hiervan op theoretische gronden, is het onduidelijk wat een juiste afkapwaarde is omdat kwantitatieve longitudinale gegevens over het verband tussen ejectiefractie en uitkomsten grotendeels ontbreken (Brutsaert en De Keulenaar, 2006). In de praktijk varieert de gehanteerde waarde van 30% tot 55% (Wang et al., 2003a). Maar lang niet iedereen met een verminderde ejectiefractie heeft symptomen van hartfalen, terwijl van de mensen die wel klinisch hartfalen hebben maar een deel een als gestoord gekwalificeerde ejectiefractie heeft. De proportie mensen met een gestoorde ejectiefractie die symptomen heeft van hartfalen varieert, afhankelijk van de studie en de gehanteerde afkapwaarde, van ongeveer 50% tot 80%. Omgekeerd heeft van de mensen met klinisch hartfalen (symptomen en verschijnselen van hartfalen) rond de helft een normale ejectiefractie (Petrie en McMurray, 2001). Bij een groot deel van de mensen met klinisch hartfalen met behouden ejectiefractie zijn tevens diastolische stoornissen op de echo te zien. Maar ook hiervoor geldt dat diastolische functiestoornissen met echo vastgesteld vaak voorkomen zonder dat er sprake is van hartfalen (Fisher et al., 2003).

Het komt er dus op neer dat bij een aanzienlijk deel van de 'gezonde' bevolking afwijkingen in de systolische en de diastolische functie gevonden zullen worden.

De relaties tussen klinisch hartfalen (aanwezigheid van symptomen en verschijnselen), gestoorde systolische functie en gestoorde diastolische functie is hieronder in een Venndiagram weergegeven. Daaruit valt af te lezen dat er zeven mogelijkheden zijn.



Dat deze 7 verschillende mogelijkheden zich ook werkelijk voordoen bleek bijvoorbeeld in een onderzoek onder 2042 mensen van het Olmsted County-cohort (Redfield et al., 2003). Bij hen werd nauwkeurig gekeken naar zowel de systolische als de diastolische functie, met uitgebreid echocardiografisch onderzoek. Het ging om een steekproef uit de bevolking van mensen van 45 jaar of ouder. Van de 2,2% mensen met hartfalen had bijna de helft (44%) een normale ejectiefractie ($> 50\%$). Echter, vrijwel niemand in deze groep had een normale diastolische functie. Verder had 5,6% van de bevolking matige tot ernstige diastolische disfunctie met normale EF. De prevalentie van linkerventrikel systolische disfunctie was 6,0%, en bij 2,0% was dit matig tot ernstig. Maar minder dan de helft van degenen met matig tot ernstig gestoorde systolische of diastolische functie had hartfalen. Vanzelfsprekend hangt de gevonden prevalentie van linkerventrikel systolische disfunctie sterk af van de gekozen afkapwaarde voor de ejectiefractie. Afhankelijk daarvan, varieerde de prevalentie van asymptomatische linkerventrikel systolische disfunctie tussen 0,9% en 12,9%.

In een analyse en synthese van deze en andere bevindingen kwamen Goldberg en Jessup tot de conclusie dat 3-6% een redelijke schatting lijkt voor de prevalentie van systolische disfunctie onder de algemene bevolking (Goldberg en Jessup, 2006).

In een recente Belgische studie naar de prevalentie van diastolische disfunctie onder de algemene bevolking van 18 jaar of ouder (een aselechte steekproef), waarbij met echocardiografie verschillende parameters van de diastolische functie zijn gemeten, bleek bij ruim 27% van de onderzochten enige vorm van diastolisch hartfalen aanwezig (Kuznetsova et al., 2009). Bij een steekproef in Canberra, Australië, onder mensen in de leeftijd van 60 tot 86 jaar, werd een prevalentie van linkerventrikel diastolische disfunctie gevonden van bijna 35% (Abhayaratna et al., 2006).

Afgezien van echo en MRI zijn er nog enkele andere, meer geavanceerde en gedeeltelijk experimentele beeldvormingstechnieken die inzicht in de hartfunctie geven. Een voorbeeld is 'speckle-strain imaging', waarmee bij hypertensie al

vroeg subtiele afwijkingen te zien zijn (Narayanan et al., 2009). Zulke methodes worden niet routinematig gebruikt, maar zijn wel sterk in ontwikkeling.

Voorzichtig kan geconcludeerd worden dat echocardiografie het mogelijk maakt om vroege stadia van hartfalen op te sporen, maar dat sensitiviteit en specificiteit ernstig te wensen over laten. Toch biedt de mogelijkheid om een gestoorde functie op te sporen al voordat er klachten van hartfalen zijn perspectief.

6.4 Remodeling, gestoorde functie en de weg naar hartfalen

Tussen verandering van vorm (massa en volume) en het begin van manifest hartfalen ligt een lang traject waarin de functie van het hart geleidelijk achteruitgaat. Om inzicht te krijgen in de relatie tussen veranderingen in de vorm (massa en volume), stoornissen in functie, en het uiteindelijke ontstaan van hartfalen, is longitudinaal cohortonderzoek onontbeerlijk. Vooral de Framingham-studie heeft hiervoor veel informatie opgeleverd. Zo is bijvoorbeeld bij ruim 4000 deelnemers aan het cohort op 4 opeenvolgende tijdstippen verdeeld over een periode van 16 jaar een echo van het hart gemaakt. Daarmee is de ontwikkeling over de tijd van een aantal parameters gevolgd. Zo bleek de linkerventrikelmassa gemiddeld toe te nemen met de leeftijd (Cheng et al., 2010). De mate van toename was afhankelijk van geslacht, bloeddruk en het wel of niet hebben van diabetes.

6.4.1 *Determinanten van verandering van vorm*

Een recente analyse van de data van de Framingham offspring-studie (nakomelingen van het oorspronkelijke cohort), waarbij longitudinaal gekeken is naar de verandering van de linkerventrikelmassa, liet zien dat hypertensie, overgewicht en obesitas, roken, en diabetes belangrijke determinanten waren van het tempo van de toename van de linkerventrikelmassa in de tijd (Lieb et al., 2009). Dit wordt bevestigd door cross-sectioneel onderzoek (Gardin et al., 2001; Gardin et al., 1995; Lee et al., 2007; Haider et al., 2003).

6.4.2 *Vormverandering en functieverandering en risico op hartfalen*

De volgende vraag is wat het verband is tussen veranderingen in linkerventrikelmassa en -afmetingen en disfunctie zoals vastgesteld met echocardiografie. Over dit verband is betrekkelijk weinig te vinden in de literatuur.

In sommige studies is alleen gerapporteerd dat de linkerventrikelmassa geassocieerd is met algemeen HVZ-risico, dus niet specifiek hartfalen (Schillaci et al., 2000). In Framingham bleek het risico op hartfalen 1,5 keer groter voor iedere standaarddeviatietoename in de diameter van het linkerventrikel aan het einde van de diastole (Vasan et al., 1997a en b). In een nauwkeurig omschreven studie hebben Milani et al. (2011) onderzocht hoe het ruim 1000 mensen verging met concentrische linkerventrikelhypertrofie, maar met normale functie (ejectiefraction). Na een gemiddelde observatieperiode van 2 jaar was bij 13% systolische disfunctie opgetreden, waarvan bijna de helft ook een hartinfarct had doorgemaakt. De meeste deelnemers aan de studie hadden ook hypertensie.

Ook over het longitudinale verband tussen gestoorde functie en het latere optreden van hartfalen zijn niet erg veel studies verschenen die specifiek die vraag hebben onderzocht. Zoals hierboven vermeld, komen systolische en diastolische disfunctie bij een aanzienlijk deel van de 'gezonde' bevolking voor. Betekent dat ook een sterk verhoogde kans op hartfalen? Daarbij is ook inzicht

nodig in de 'normale' veranderingen van de diastolische en de systolische functie met de leeftijd (Lakatta, 1993). Uit de weinige onderzoeken die er gedaan zijn komen wel aanwijzingen dat asymptomatische linkerventrikeldisfunctie vaak overgaat in hartfalen. Bijvoorbeeld bij de placebogroep in het SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction)-onderzoek, een geneesmiddelenonderzoek waarin mensen met symptomatische of asymptomatische linkerventrikeldisfunctie een ACE-remmer (enalapril) kregen of een placebo. In de placebogroep ontstond bij de mensen die aanvankelijk geen symptomen hadden binnen 3 jaar bij 30% hartfalen (SOLVD investigators, 1992). Ook in de Framingham-studie bleek asymptomatische linkerventrikeldisfunctie met een bijna 5 keer verhoogd risico op manifest hartfalen samen te hangen (Wang et al., 2003b). In een meer recente analyse van de Framingham-gegevens, waarbij ruim 1000 mensen werden gevolgd over een periode van gemiddeld 11 jaar, werd een tweevoudig verhoogd risico gevonden. Diastolische disfunctie was verbonden met een minder sterk verhoogd risico (Lam et al., 2011).

6.5 De rol van risicofactoren

Ondanks weinig direct bewijs voor de longitudinale relatie tussen vormverandering, functieverandering, en risico op hartfalen, is remodelling volgens de huidige stand van kennis de verbindende schakel die leidt van de effecten van de belangrijkste risicofactoren naar hartfalen. De risicofactoren vormen de prikkel voor het proces van remodelling, en op de lange duur leidt dat in een deel van de gevallen tot symptomen.

6.5.1 Hypertensie

Een hoge bloeddruk leidt tot een hogere mechanische belasting van het hart tijdens de contractie (een hogere 'afterload'). Een situatie waarbij dat in veel sterkere mate het geval is, aortastenose, leidt tot sterke hypertrofie van de linkerventrikel en uiteindelijk tot hartfalen (Opie et al., 2006). In diervormen is de voortgang van hypertensie naar concentrische hypertrofie naar gedilateerd hartfalen goed bestudeerd, maar het is de vraag hoe valide die modellen zijn voor de mens. Het is echter aannemelijk dat de chronische zwaardere mechanische belasting bij hypertensie een prikkel voor de hartspier vormt om dikker te worden.

In de Framingham-studie werd een lineair verband gevonden tussen systolische bloeddruk en linkerventrikelmassa (Levy et al., 1988; Levy et al., 1990). Vooral langbestaande hoge bloeddruk is een sterke voorspeller van vergroting van de linkerventrikelmassa (Lauer et al., 1991). Er is echter veel verschil tussen individuen in welke mate en in welk tempo het proces naar ventrikelhypertrofie verloopt (Drazner, 2011). Sommige mensen met hypertensie ontwikkelen hartfalen zonder voorafgaande hypertrofie en/of hartinfarct. Mogelijk dat aan zulke verschillen belangrijke erfelijke factoren ten grondslag liggen.

Ook diastolische en systolische disfunctie komen vaker voor bij mensen met hypertensie (Wachtel et al., 2000; Wachtel et al., 2001; Wachtel et al., 2004).

6.5.2 Hartinfarct

Met of zonder hypertensie, het mechanisme via welk een doorgemaakt hartinfarct het risico op hartfalen vergroot kan ook met de term remodelling worden gekenmerkt. Zoals hierboven in paragraaf 6.2.3 beschreven, is die term het eerst gebruikt in 1985 voor de veranderingen die werden waargenomen na experimentele hartinfarcten. Alleen al doordat een deel van het spierweefsel afsterft, verandert de vorm van het hart. Het ontstane 'litteken' en de

veranderde mechanische belasting kan vervolgens weer de bron vormen voor een langduriger proces van 'remodelling'. Na een hartinfarct worden β -blokkers, ACE-remmers, aldosteron-antagonisten, en rehabilitatie aangeraden met de motivatie om remodelling tegen te gaan.

6.5.3 *BMI*

Een verband tussen BMI en de massa van de linkerventrikel is er al op jonge leeftijd. In een studie in Minnesota werden 132 gezonde kinderen op 13-jarige leeftijd onderzocht, en daarna weer toen ze 27 jaar waren (Sivanandam et al., 2006). Met echocardiografie werd de linkerventrikelmassa berekend, geïndexeerd voor lichaamslengte. Zowel op 13-jarige als op 27-jarige leeftijd was de massa gecorreleerd met de BMI, en ook de mate waarin de massa toenam hing samen met de mate waarin BMI steeg, onafhankelijk van de beginwaarde. Het ging om jongeren met een normale bloeddruk, dus de gevonden relatie kan moeilijk verklaard worden door het effect van overgewicht op bloeddruk. Ook anderen hebben een verband gevonden tussen linkerventrikelhypertrofie en overgewicht/obesitas bij jongeren (Movahed et al., 2008). Verder lijkt bij jonge mensen obesitas bij te dragen aan vroegtijdige verouderingsverschijnselen van het hart op cellulair niveau (Niemann et al., 2011).

De relatie tussen BMI en linkerventrikelhypertrofie is ook voor de volwassen leeftijd door verschillende studies bevestigd. In Framingham, bijvoorbeeld, werd gevonden dat de linkerventrikelmassa sterk correleerde met BMI, ook na correctie voor bloeddruk en andere risicofactoren (Lauer et al., 1991). De relatie was vooral sterk bij mensen met obesitas (BMI > 30). Bij mensen met extreem overgewicht is ook gebleken dat de linkerventrikelmassa toeneemt naarmate het overgewicht langer bestaat. Bij gewichtsverlies na een maagbandoperatie neemt de massa weer af (Alpert et al., 1995). De systolische en diastolische functie waren slechter naarmate het overgewicht langer bestond.

De reden voor deze relatie tussen linkerventrikelmassa en BMI is nog grotendeels onbekend. Er is een aantal verschillen in de bloedsomloop tussen obesen en mensen met een normaal gewicht. Zo is de hoeveelheid bloed die per minuut door het hart wordt uitgedrukt (de *cardiac output*) groter bij obesen, misschien omdat er gewoon meer weefsel is dat doorbloed wordt. Het is goed denkbaar dat levenslang overgewicht een permanent zwaardere belasting van het hart geeft. Het is echter niet alleen de linkerventrikelhypertrofie die bijdraagt aan het verhoogde risico op hartfalen bij overgewicht. Andere factoren zoals ontstekingsverschijnselen en metabole processen (adipokines) spelen ook een belangrijke rol.

6.5.4 *Lichamelijke activiteit en oefentherapie*

Ook over het effect van lichamelijke activiteit op hartfunctie en -vorm is nog erg weinig bekend. Dat is jammer, zeker gezien de mogelijkheid dat goed gedoseerde lichaamsbeweging over de levensloop een aantrekkelijk middel zou zijn om hartziekten, en uiteindelijk hartfalen, te voorkomen. De vraag is in het bijzonder intrigerend omdat wel het een en ander bekend is over de effecten van topsport op het hart. Vooral intensieve beoefening van duursporten heeft soms vrij extreme effecten op het hart die weer het beste omschreven kunnen worden met de term remodelling. De zogenaamde 'athlete's heart' is een hart met verwijde ventrikels en een verdikte hartspier (Marron en Pellicia, 2006; Pluim et al., 2000). Tevens klopt het opvallend traag. De harten van topsporters zijn natuurlijk veel onderzocht met behulp van echocardiografie. Ook zijn er

vergelijkingen gemaakt met niet-sporters. Een voorbeeld van zo'n type studie is er een waarbij biomechanische karakteristieken van het hart zijn vergeleken tussen gezonde vrijwilligers met een zittend leven en getrainde atleten (Arbad-Zadeh et al., 2004).

Dat een sporthart ook risico's met zich meebrengt krijgt soms veel publieke aandacht bij de plotse hartdood van een sporter, waar veelal een genetische oorzaak voor is. Voor een groot deel zijn de veranderingen door intensieve sport echter 'fysiologische' aanpassingen aan een veranderde belasting, en waarschijnlijk juist voordelig. Als de gunstige aanpassingen onderscheiden kunnen worden van de pathologische, kunnen daaruit wellicht lessen getrokken worden hoe beter te profiteren van de gezonde effecten van beweging (McMullen en Jennings, 2007).

Veel zal waarschijnlijk ook geleerd kunnen worden van de gunstige resultaten van cardiovasculaire rehabilitatie en oefentherapie. Een vast onderdeel van rehabilitatieprogramma's na een hartinfarct is regelmatige oefening, vaak bestaand uit minstens een half uur lichamelijke activiteit van een bepaalde intensiteit (Zie bijvoorbeeld de recente 'position paper' van de sectie Cardiac Rehabilitation van de ESC (Corrà et al., 2010)). De gunstige effecten daarvan op fysiologische parameters blijken uit een groeiend aantal studies. Oefentherapie wordt ook steeds meer aangeraden in de behandeling van hartfalen, en ook voor die indicatie komt er steeds meer bewijs dat het parameters van 'fitheid' verbetert. Het lijkt aannemelijk dat die gunstige effecten ook in eerdere stadia zullen optreden.

6.5.5 *Diabetes*

Naast het verhoogde risico op een hartinfarct treden bij diabetes verandering op in het hart die waarschijnlijk vooral tot diastolische disfunctie kunnen leiden. De onderliggende moleculaire processen zouden vooral effect hebben op de stijfheid van de wand van de hartspier. In het bijzonder staan de AGE's, de Advanced Glycation End-products, in de belangstelling (Van Heerebeek et al., 2008). Die term verwijst naar eiwitten die veranderd zijn door binding van suiker (glucose)-moleculen. Als dat in het myocardweefsel gebeurt, kan de ventrikelwand 'verstarren'. Andere voorgestelde mechanismen zijn onder andere veranderingen in de structuur van de interstitiële matrix, zoals een toegenomen depositie van bindweefsel, en oxidatieve stress. De meer starre wand zou vooral tijdens de diastole voor een abnormale functie zorgen. Inderdaad is uit echocardiografisch onderzoek gebleken dat bij diabetici afwijkingen die passen bij diastolische disfunctie zich als eerste manifesteren (Poirier et al., 2001; Van Heerebeek et al., 2008; Diamant et al., 2003; Kass et al., 2004). Bovendien lijken de diastolische afwijkingen een voorspellende waarde te hebben voor incident hartfalen, zoals naar voren kwam uit een recente studie onder de bevolking van Olmsted (From et al., 2010). Er is dan ook voorgesteld om bij diabetespatiënten regelmatig met echocardiografie de hartfunctie in kaart te brengen (Bell, 2003).

Door de toename in de prevalentie van obesitas op jonge leeftijd komt ook diabetes type II vaker voor bij jongeren. Shah et al. (2011) vergeleken met echocardiografie de harten van ruim 600 10-24 jarigen, waarvan sommigen slank en gezond waren, anderen obees, en een derde groep diabetes had in combinatie met obesitas. In de laatste twee groepen kwamen veel vaker afwijkingen van vorm voor. Op jonge leeftijd kunnen dus al afwijkingen geconstateerd worden.

6.5.6 *Overige risico's*

Ten overvloede zij vermeld dat niet alle determinanten van ventrikelvorm en -functie bekend zijn. Verontrustend is bijvoorbeeld dat recentelijk een verband is gevonden tussen linkerventrikelmassa en wonen in de buurt van drukke wegen (Van Hee et al., 2009). Ook waren er daarbij aanwijzingen dat erfelijke factoren de gevoeligheid daarvoor bepalen (Van Hee et al., 2010). En meer in het algemeen geldt dat de reactie van het hart op ongunstige belasting door risicofactoren onder genetische invloed staat (Horio et al., 2010).

6.6 **Kan het proces van achteruitgang vertraagd of omgekeerd worden?**

Vroege opsporing van hartfalen gevolgd door preventieve maatregelen heeft pas zin als het mogelijk is het voortschrijdende proces van achteruitgang inderdaad te vertragen of om te keren. Als de bekende risicofactoren voor hartfalen worden weggenomen of behandeld, zouden in theorie de processen die tot hartfalen leiden grotendeels tot stilstand moeten komen. Verder is het goed denkbaar dat medicatie die effectief is gebleken in de behandeling van hartfalen ook effect zou kunnen hebben in een vroeger stadium.

6.6.1 *Aanwijzingen uit geneesmiddelenstudies*

Er zijn momenteel drie soorten medicijnen waarvan aangetoond is dat ze de overleving verbeteren bij patiënten met HFvEF: β -blokkers, diuretica, en ACE-remmers. De effectiviteit van die middelen is uitvoerig onderzocht bij patiënten met HFvEF, waarbij steeds een lagere sterfte is gevonden bij de behandelde groep vergeleken bij de placebogroep. Diuretica worden gegeven om het 'vasthouden' van vocht en zout tegen te gaan dat zo karakteristiek is voor hartfalen. Het gunstige effect van β -blokkers kwam als een verrassing (Katz, 2008). Het was bekend dat β -blokkers de contractiekracht van het hart juist verminderen, en daarom lag het juist niet voor de hand dat ze de klachten van hartfalen zouden verbeteren. Waarschijnlijk berust het gunstige effect op een voordeliger energiegebruik door de hartspier.

Van de vele soorten vaatverwijders waarmee geëxperimenteerd is bleken uiteindelijk vooral de ACE-remmers, die het RAAS (Renine Angiotensien Aldosteron Systeem) onderdrukken, effectief. Maar het gunstige effect bleek mede te berusten op een directe werking op het hart (via de angiotensine II receptoren in het hart), wat remodelling zou tegengaan.

De sterfte-reducerende werking van deze groepen geneesmiddelen is geobserveerd bij mensen met hartfalen. Er zijn echter geen klinische studies uitgevoerd met preventie van hartfalen als primair doel. Indirect bewijs kan afgeleid worden uit gerandomiseerde klinische onderzoeken van de behandeling van mensen met een hoog risico op HVZ waarbij ook gekeken is naar hartfalen als een van de uitkomstmaten. Vooral onderzoeken naar het effect van geneesmiddelen zoals ACE-remmers of angiotensine II receptorantagonisten bij hoge bloeddruk zijn wat dat betreft in het bijzonder interessant. Een meta-analyse uit 2003 liet helaas geen gunstig effect zien op de incidentie van hartfalen (Turnbull, 2003). Recent zijn echter enkele grote meta-analyses gepubliceerd naar de medicamenteuze behandeling van hypertensie die wel positieve effecten op hartfalenincidentie lieten zien (Law et al., 2009; Verdecchia et al., 2009). Uit die studies blijkt dat de incidentie van hartfalen met ongeveer een kwart afneemt, waarbij ACE-remmers en β -blokkers/diuretica een duidelijk beter effect hebben en veiliger zijn. De analyse van Verdecchia et al. (2009) liet zien dat er een direct verband is met de grootte van de bloeddrukdaling: iedere 5 mmHg afname van de bloeddruk verlaagt het risico op hartfalen met 24%.

Ook bij mensen die al (asymptomatische) ventrikeldisfunctie hadden bleek behandeling met ACE-remmers de morbiditeit en sterfte aanzienlijk te doen afnemen (Jong et al., 2003; Wachtel et al., 2002a; Wachtel et al., 2002b; Solomon et al., 2010; Abdulla et al., 2007).

Samenvattend is de huidige consensus dat bij hypertensie en bij asymptomatische systolische disfunctie behandeling met ACE-remmers het risico op hartfalen doet afnemen. Bij diastolische disfunctie lijkt er op dit moment geen duidelijk effectief geneesmiddel voorhanden.

Daarnaast speelt er ook een belangrijke discussie hoe de behandeling van hypertensie verder verbeterd kan worden. Er zijn voorstanders van het verder verlagen van de streefwaarde van 140 mmHg voor de systolische druk naar 130, of zelfs 120. Een aantal onderzoeken waarin dat het doel was laat al betere resultaten zien (Simpson et al., 2010). Het is echter de vraag of er na een bepaalde leeftijd niet altijd een verhoogd risico zal blijven bestaan (een 'residual risk'), zelfs bij normalisatie van de bloeddruk (Blacher et al., 2010). Ten slotte is gebleken dat therapietrouw een belangrijke factor is in het voorkomen van hartfalen bij mensen met een hoge bloeddruk (Perreault et al., 2009).

6.6.2 *Aanpassingen van de leefstijl*

Vanuit het oogpunt van de volksgezondheid is het een relevante vraag of aanpassingen in leefstijlfactoren een direct gunstig effect kunnen hebben op de hartfunctie en het proces van remodelling. Helaas ontbreekt op deze vraag grotendeels het antwoord. Afvallen en meer gaan bewegen hebben een gunstig effect op de bloeddruk en lijken het algemene cardiovasculaire risico te verlagen. Maar de meetbare effecten op hartfunctie en -vorm van veranderingen in leefstijl zijn verder nog nauwelijks onderzocht. Ook is nog onvoldoende onderzocht of de hartfalenincidentie afneemt na leefstijlaanpassing. Bemoedigend nieuws is dat het erop lijkt dat bij jongeren met ernstige obesitas de afwijkingen in hartvorm zich weer grotendeels herstellen. Dat was ten minste het geval bij 38 jongeren van tussen de 13 en 19 jaar die maagbandchirurgie hadden ondergaan wegens hun obesitas (Ippisch et al., 2008). Een vergelijkbare observatie bij volwassenen is gedaan in de eerder geciteerde studie van Alpert et al. (1995).

6.6.3 *Diabetes*

Teleurstellend is het uitblijven van positieve effecten op hartfalen van intensieve controle van de bloedsuikerwaardes bij mensen met diabetes type II. Er zijn zelfs aanwijzingen dat enkele van de nieuwere antidiabetesmiddelen een verhoogd risico op hartfalen met zich meebrengen (Horwich en Fonarow, 2010). Dat neemt niet weg dat adequate behandeling van hoge bloeddruk en hypercholesterolemie sterk aanbevolen blijft.

6.6.4 *Resynchronisatietherapie*

Een tiental jaar geleden heeft de resynchronisatietherapie (Cardiac Resynchronisation Therapy: CRT) zijn intrede gedaan in de behandeling van hartfalen. Deze aansturing van het hart met een geavanceerde pacemaker is erop gericht de contractie van de linkerventrikel beter gecoördineerd te laten verlopen. Aanvankelijk is deze therapie toegepast bij mensen met vergevorderd hartfalen (NYHA klassen III en IV). De gebleken effectiviteit heeft er echter ook toe geleid dat klinische onderzoeken zijn opgezet bij de eerdere stadia van hartfalen, waarbij de patiënten wel aan bepaalde selectiecriteria moeten voldoen (zoals linkerventrikeldisfunctie en een QRS-duur van minimaal 120 msec). De

vermindering in sterfte is recentelijk indrukwekkend gebleken (Tang et al., 2010). Het is niet waarschijnlijk dat een zo invasieve behandeling geschikt is voor de stadia die voorafgaan aan de symptomen (hoewel een groot deel van de patiënten slechts 'minimally symptomatic' was). We noemen het hier omdat gebleken is dat onder invloed van CRT remodelling gedeeltelijk weer verbetert. Dit vormt een verdere bevestiging dat 'reverse remodelling' mogelijk is.

6.6.5 *Stamcel therapie*

De bevinding dat, in tegenstelling tot wat meer dan honderd jaar gedacht is, een groot deel van de hartcellen tijdens het leven vervangen wordt, heeft veel nieuwe hoop gegeven op succes van stamceltherapie (Leri et al., 2011). Er zijn verschillende klinische onderzoeken gestart die wellicht zullen laten zien dat met stamcellen het falende hart van extra slagkracht kan worden voorzien.

6.7 **Vroege opsporing?**

Er is dus wel enig bewijs dat adequate maatregelen bij asymptomatische ventrikeldisfunctie, zoals aanpassing van leefstijl of medicatie, gezondheidswinst opleveren. In deze paragraaf geven we een beknopt overzicht van de manieren die er zijn om hartfalen, of een verhoogd risico op hartfalen, vroeg te herkennen. We gaan ook in op recente ontwikkelingen op dit gebied.

6.7.1 *Een indeling van opsporingsmogelijkheden*

De belangrijkste mogelijkheden voor opsporing zijn:

- 1) schatting van het risico op hartfalen met behulp van een inventarisatie van risicofactoren;
- 2) bepaling van biomerkers in bloed;
- 3) beeldvormende technieken;
- 4) schatting van het risico bij groepen met een verhoogd risico, zoals mensen die een hartinfarct hebben doorgemaakt.

6.7.2 *Globale risicoschattingen*

Naar analogie van de risicoscores voor HVZ (Framingham, SCORE) is voorgesteld om speciale risicoscores voor hartfalen te ontwikkelen. Zo'n score is bijvoorbeeld ontwikkeld met behulp van de Framingham-data: de Framingham Heart Failure risicoscore (Kannel et al., 1999). Die score berekent de kans om de komende vier jaar hartfalen te krijgen en zou in de eerste lijn gebruikt kunnen worden naast een globale cardiovasculaire risicoscore (Hagège et al., 2010). Een ander risicomodel is ontwikkeld op basis van de Health ABC-studie: het Health ABC Model voor hartfalenincidentie (Butler et al., 2008). Dat model voorspelt het risico om de komende vijf jaar hartfalen te krijgen afhankelijk van leeftijd, voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, rookstatus, systolische bloeddruk, hartfrequentie, serumglucose, creatinine, albumine, en aanwezigheid van linkerventrikelhypertrofie beoordeeld op basis van een ECG. Het model is gevalideerd met behulp van andere gegevensbronnen (Kalogeropoulos et al., 2010b; Gupta et al., 2010). Recentelijk is ook in Nederland met behulp van data van de Hoorn-studie een risicoscore ontwikkeld (Van den Hurk, 2011). Het klinische nut van deze scores zal echter nog moeten blijken.

6.7.3 *Biomarkers*

Het begrip 'biomarker' omvat een scala aan verschillende tests en technieken die kunnen dienen om een ziekte of een verhoogd risico op te sporen. Er wordt wel een onderscheid gemaakt tussen moleculaire biomarkers die met laboratoriumtests aangetoond kunnen worden; functionele biomarkers, die

inzicht geven in een bepaalde fysiologische functie, zoals een ECG of een longfunctietest; en genetische biomarkers, zoals een bepaalde DNA-volgorde op een plaats in het genoom. Verder worden biomarkers onderscheiden naar het doel waarvoor ze gebruikt worden: opsporen van een verhoogd risico, opsporen van een ziekte in een vroeg stadium, als criterium voor het stellen van een diagnose, als hulpmiddel bij de staging van een ziekte, om de prognose te schatten bij een ziekte of aandoening, of voor het meten en volgen van de effectiviteit van een behandeling (Emdin et al., 2009).

Hier zijn we geïnteresseerd in manieren om de vroege stadia van hartfalen, waarin nog geen sprake is van symptomen, op te sporen. In deze paragraaf gaan we eerst in op laboratoriumtests.

Vanzelfsprekend moeten biomarkers om bruikbaar te zijn in de praktijk aan een aantal criteria voldoen. Naast goede betrouwbaarheid en validiteit, sensitiviteit en specificiteit, zijn de mogelijkheid om de test te automatiseren, beheersbare kosten, en de mogelijkheid goede referentiewaardes te bepalen essentieel.

6.7.3.1 *De natriuretische peptiden*

Veruit het meeste onderzoek is gedaan naar de natriuretische peptiden, zo genoemd omdat het bevorderen van de zout (natrium)-uitscheiding via de urine een kenmerkende eigenschap is van deze groep nauw verwante stoffen. BNP werd het eerste ontdekt, in hersenweefsel van een varken, waar de naam (brain-type natriuretic peptide) naar verwijst. BNP komt ook voor in de wand van de ventrikels van het hart. Bij schade aan het hart, of bij verhoogde druk in de ventrikels (bij 'uitrekking' van de ventrikelwand), komt er meer van de stof in het bloed. De natriuretische peptiden hebben verschillende fysiologische functies en worden beschouwd als belangrijke 'regulatoren' van de hartfunctie, de vochthuishouding en de bloeddruk.

BNP, dat uit 32 aminozuren bestaat, wordt in het hart afgesplitst van een groter eiwit: proBNP, dat uit 108 aminozuren is opgebouwd. Bij die afsplitsing (door corine of furine) blijft een stuk van 76 aminozuren over, het NTproBNP (N-terminal proBNP). Alle 3 de stoffen (BNP, proBNP, en NTproBNP) kunnen in het bloed bepaald worden. Verder produceert het hart ook ANP (atrial natriuretic peptide), maar de rol daarvan is veel minder goed bekend. Bepaling van BNP en NTproBNP is inmiddels redelijk goedkoop en goed gestandaardiseerd.

De BNP- en NT-proBNP-bepalingen zijn een standaard onderdeel geworden bij het stellen van de diagnose hartfalen (zie hoofdstuk 1). Verschillende algoritmes zijn ontwikkeld om zo efficiënt mogelijk de diagnose met behulp van echocardiografie en natriuretische peptidenbepalingen te kunnen stellen (Rosenberg et al., 2009). Ook in de *behandeling* van hartfalen heeft de bepaling van natriuretische peptiden een belangrijke plaats gekregen. Er zijn verschillende programma's opgezet om te onderzoeken of de bepalingen gebruikt kunnen worden om de therapie aan te passen op geleide van de natriuretische peptidenuitslagen.

De vraag waar het hier om gaat is of de natriuretische peptidenbepalingen een rol kunnen spelen bij het opsporen van de voorstadia van hartfalen.

In verschillende onderzoeken is gevonden dat natriuretische peptiden goede voorspellers zijn van de incidentie van hart- en vaatziekten in het algemeen. In de Framingham-studie is er een duidelijk verband gevonden tussen BNP-waardes en het risico op een hartinfarct. Een standaarddeviatie hogere

bloedwaarde bleek het risico met ongeveer 80% te verhogen, gecorrigeerd voor andere risicofactoren (Wang et al., 2004). In de Rotterdam-studie is een verband van vergelijkbare sterkte gevonden tussen het risico op hart- en vaatziektes en NTproBNP-waardes (Rutten et al., 2010). Uit meer gedetailleerde analyse van die gegevens bleek NTproBNP bovendien een goede voorspeller van hartfalen afzonderlijk.

Ook in een aantal andere studies is specifiek de waarde van natriuretische peptidebepalingen als voorspeller van hartfalen onderzocht. Voor een studie in San Diego werden mensen die verwezen waren voor een echo verdeeld in twee groepen op grond van een BNP-afkapwaarde. Een hoge waarde, bij mensen in AHA stadium A of B, bleek sterk samen te hangen met een slechte uitkomst (Daniels et al., 2010). Ook in Olmsted werd gevonden dat bij mensen in stadium A/B hogere NTproBNP-waardes een grotere kans op hartfalen betekenden (stadium C/D) (McKie et al., 2010).

Als natriuretische peptiden inderdaad een goede voorspeller zijn van het risico op hartfalen, is het ook interessant om te weten wat het verband is tussen natriuretische peptiden en de prevalentie van voorstadia van hartfalen, in het bijzonder linkerventrikelhypertrofie, systolische disfunctie en diastolische disfunctie. Uit sommige studies blijkt duidelijk dat de concentraties van natriuretische peptiden een goede sensitiviteit en specificiteit hebben voor het vaststellen van linkerventrikelhypertrofie of disfunctie (Mueller et al., 2004). Ook voor het vaststellen van diastolische disfunctie is NTproBNP nuttig gebleken (Tschöpe et al., 2005). In Olmsted werd gevonden dat proBNP een goede maat was voor linkerventrikeldisfunctie, met goede sensitiviteit en specificiteit. Een nog betere maat was de verhouding proBNP/NTproBNP (Macheret et al., 2011).

Een onderzoek in Dallas, Texas, onder bijna 2.500 overwegend jonge en gezonde mensen had tot doel om de waarde te beoordelen van BNP en NTproBNP voor screening van de algemene bevolking. Een sterk punt van deze studie is dat gebruik werd gemaakt van MRI. Zo kon tevens onderzocht worden wat de normaalwaarden van de natriuretische peptiden zijn als MRI als gouden standaard wordt geaccepteerd. Het bleek dat de waarde van beide stoffen sterk correleerde met de aanwezigheid van linkerventrikelhypertrofie of disfunctie. Toch was het moeilijk om op grond van de uitslag mensen met linkerventrikelhypertrofie of disfunctie te onderscheiden van mensen zonder. De NTproBNP-test 'presteerde' daarbij iets beter. De onderzoekers concludeerden dat de waarde van deze bepalingen voor screening vergelijkbaar is aan die van prostaatspecifiek antigeen in de opsporing van prostaatkanker (De Lemos et al., 2009).

Op grond van een meta-analyse van de waarde van het vaststellen van hartdisfunctie bij ouderen van 75 jaar of ouder concludeerden Vaes et al. (2009) echter dat BNP-bepaling slechts van beperkte waarde was.

Onder andere gezien de kosten en noodzaak tot bloedafname, lijkt het niet erg waarschijnlijk dat bepaling van natriuretische peptiden ooit zal worden ingezet in screening van de algemene bevolking. Een meer reële toepassing zou zijn de methode te gebruiken om een beter inzicht te krijgen in de hoogte van het risico bij mensen die al een verhoogd risico hebben. In het bijzonder zou de bepaling van natriuretische peptiden een veelbelovend middel kunnen zijn om mensen met een hoge bloeddruk te kunnen volgen, ten einde bij die groep individuen te kunnen opsporen met een verhoogd risico op ongunstige uitkomsten, waaronder hartfalen. Een aantal onderzoeken heeft zich dan ook specifiek op die groep

gericht. De resultaten lopen echter nogal uiteen. In één studie is bij patiënten met hypertensie een goed verband gevonden tussen NTproBNP en linkerventrikelhypertrofie (Mouly-Bertin et al., 2008). In andere studies werd echter gevonden dat BNP weinig waarde had voor het opsporen van linkerventrikelhypertrofie (Vasan et al., 2002; Nakamura et al., 2003). In Italië bleek NTproBNP-bepaling vooral waardevol te zijn bij het uitsluiten van linkerventrikeldisfunctie bij mensen met hypertensie en/of diabetes (Betti et al., 2009).

Ondanks de tegenstrijdige bevindingen wat betreft het vaststellen van vroege afwijkingen die tot manifest hartfalen leiden is er in een recent overzicht op gewezen dat natriuretische peptiden bij hoge bloeddruk wel een goede voorspellende waarde voor coronaire *events* hebben, met toegevoegde waarde ten opzichte van de klassieke risicofactoren (Bricca en Lantelme, 2011; Olsen et al., 2006; Paget et al., 2011). Op grond van die voorspellende waarde bevelen de auteurs van het overzicht toch aan om NTproBNP-bepalingen frequenter te gebruiken bij mensen met een hoge bloeddruk. Het doel daarbij is om het risico beter in kaart te brengen en de therapie daaraan aan te passen. Wellicht zou deze merker ook kunnen dienen om het effect van de therapie te meten.

6.7.3.2 *Troponine*

Troponine is een eiwit dat uit beschadigde hartspiercellen naar het bloed 'lekt'. Het bestaat uit een complex van drie eiwitten, TnC, TnI en TnT, die deel uitmaken van het apparaat dat voor de mechanische contractie van het hart zorgt. De eiwitten komen ook voor in skeletspieren. De 'versies' uit het hart worden aangeduid met een kleine letter c: cTnI, et cetera.

Metten van een verhoging van de hoeveelheid troponine in het bloed is de gevoeligste test voor schade aan de hartspier. Sinds een aantal jaren is het de gouden standaard voor het vaststellen van een hartinfarct. Omdat bij hartfalen ook schade aan hartspiercellen optreedt, lag het voor de hand om troponinebepaling (cTnT) te overwegen als biomarker voor hartfalen, zeker sinds het op de markt komen van hooggevoelige bepalingen.

Uit een aantal onderzoeken onder de algemene bevolking is gebleken dat cTnT een goede voorspellende waarde heeft voor hartfalen. Een voorbeeld is een onderzoek onder ruim 4000 gezonde deelnemers aan de Cardiovascular Health Study (DeFilippi et al., 2010). De voorspellende waarde bleek echter nauwelijks beter dan de traditionele risicofactoren. Ook in de Dallas Heart Study in Texas is de voorspellende waarde van cTnT onderzocht, maar niet specifiek voor hartfalen (De Lemos et al., 2010). Het ging om deelnemers in de leeftijd 30-65 jaar, een relatief jonge groep dus. Er was een zeer duidelijk verband tussen de cTnT-waarde en de prevalentie van linkerventrikelhypertrofie: van 7,5% in het laagste quintiel tot 48,1% in het hoogste quintiel. Er was ook een duidelijk verband met sterfte. Sundström et al. (2009) vonden dat onder ruim 1000 asymptomatische mannen zonder linkerventrikelhypertrofie in de algemene bevolking degenen met een cTnI-waarde groter dan 0,03 µg/L een ruim 5 keer grotere kans op hartfalen hadden dan mensen met een waarde van onder 0,01 µg/L. Overigens is het nog niet duidelijk wat geschikte afkapwaardes zijn. Er is grote variatie gevonden naar gelang van leeftijd en geslacht (Clerico et al., 2008).

In een andere Zweedse studie onder 70-jarige inwoners van Uppsala bleek 21,8% van de deelnemers een verhoogde waarde te hebben, gedefinieerd als een waarde boven > 0,01 µg/L (Eggers et al., 2008). De verhoogde waarde hing

samen met de aanwezigheid van toegenomen linkerventrikelmassa en een gestoorde functie. De onderzoekers concludeerden dat cTnI-bepaling waardevol zou kunnen zijn voor screening.

6.7.3.3 *Merkers van ontsteking*

Een andere groep stoffen die al lang sterk in de belangstelling staat vanwege hun rol in de pathologie van hart- en vaatziekten zijn de eiwitten die duiden op ontstekingsprocessen. In enkele onderzoeken is ook gekeken naar een verband met hartfalen. Zoals in het vorige hoofdstuk genoemd, is in de MESA-studie een verband gevonden tussen hogere interleukine-6 waardes en een aantal maten van 'regionale' systolische disfunctie (Yan et al., 2010a). In dezelfde studie werd ook een verband gevonden tussen plasmafibrinogeen met linkerventrikeldisfunctie (Yan et al., 2010). Een verhoogde concentratie van die stof, die een centrale rol speelt in de bloedstolling, is tevens een (aspecifieke) merker van ontsteking. Er is ook een verband gevonden met een verhoogd risico op hartfalen (Engstrom et al., 2009; Bahrami et al., 2008). Ook andere ontstekingsmerkers, waaronder myeloperoxidase dat wordt uitgescheiden door geactiveerde neutrofiële granulocyten (cellen die bij ontstekingsprocessen zijn betrokken), zijn onderzocht (Tang et al., 2009).

Hoewel deze bevindingen wellicht relevant zullen zijn voor inzicht in de pathologie van hartfalen lijken ze voor vroegopsporing niet bijzonder geschikt omdat de verbanden niet erg sterk zijn.

6.7.3.4 *Merkers van bindweefselprocessen*

Veroudering, en zeker ook de processen die tot hartfalen leiden, gaan gepaard met veranderingen in het bindweefsel dat de hartspiercellen omgeeft. In potentie zijn merkers die daar de weerslag van zijn dan ook belangrijk. Het is echter de vraag in hoeverre de relevante stoffen in het bloed zijn terug te vinden.

De zogenaamde matrix-metalloproteïnases zijn stoffen in het bindweefsel die betrokken zijn bij afbraak en omvorming van de extracellulaire matrix. In de Zweedse studie in Uppsala is onderzocht of er een verband was tussen MMP-9 en TIMP-1 en vorm en functie van de linkerventrikel (Hansson et al., 2009). De onderzoekers vonden een relatie tussen verhoogde waardes in het bloed van TIMP-1 en linkerventrikelmassa en gestoorde functie.

Ook collageen, wat aan bindweefsel zijn 'stevigheid' geeft, staat recentelijk in de belangstelling. Afbraakproducten van collageen, waarvan er verschillende bekend zijn, blijken in het bloed aantoonbaar te zijn, en er is een verband gevonden met verhoogde waardes en HFpEF (Mak et al., 2009; Martos et al., 2009; Barasch et al., 2009). Een stof die recentelijk veel aandacht trekt en die betrokken is bij bindweefselprocessen (en vele andere) is galectin-3 (De Boer et al., 2010).

6.7.3.5 *Nieuwe wegen*

Bij vooralsnog ontbreken van een optimale biomarker is getracht om de waarde van combinaties van stoffen te bepalen. Zo testten Velagaleti et al. (2010) een panel van verschillende stoffen. Daaruit kwam een combinatie van BNP in het bloed gemeten met de verhouding in de urine van albumine en creatinine als de beste voorspeller van hartfalen bij de algemene bevolking te voorschijn.

Ook de nieuwe technieken van 'proteomics' zijn op hartfalen toegepast. Zo identificeerde een recente bloedanalyse bij mensen met een hoge bloeddruk

leucine-rich α 2-Glycoprotein als beste merker voor linkerventrikeldisfunctie (Watson et al., 2011). Wellicht zullen deze methodes spoedig bruikbare tests opleveren.

6.7.4 *'Zakformaat' echocardiografie en (overige) functionele tests*

Hierboven is al uitgebreid ingegaan op echocardiografie en MRI om systolische en diastolische disfunctie vast te stellen. Ook andere parameters dan systolische of diastolische disfunctie zijn onderzocht, zoals het volume van het linker atrium als voorspeller van hartfalenincidentie (Takemoto et al., 2005). Voor routinematige screening is echocardiografie (en MRI uiteraard) niet geschikt. De benodigde apparatuur is duur en de expertise om echo's te maken en te beoordelen schaars. Dat kan echter op spectaculaire wijze veranderen als echocardiografie met een 'zakformaatapparaat' de hoge verwachtingen waarmaakt.

Er zijn inmiddels verschillende modellen op de markt van echoapparaten die het formaat hebben van een mobiele telefoon. De beelden daarmee gemaakt kunnen eventueel draadloos verzonden worden en elders gelezen en geïnterpreteerd. Zo is het mogelijk om bij iemand thuis een echo te maken en die in het ziekenhuis te beoordelen. Dat zou eenvoudige screening letterlijk binnen handbereik brengen, zeker als het leren beoordelen van zulke echo's onderdeel wordt van de basale medische opleiding. Voorwaarde is natuurlijk wel dat de beelden van vergelijkbare kwaliteit zijn. De eerste onderzoeken daarnaar laten ruimte voor twijfel, hoewel het erop lijkt dat de ejectiefractie wel goed geschat wordt (Liebo et al., 2011). Interessant te vermelden is dat de auteurs van het geciteerde artikel erop wijzen dat zo'n apparaat meer in aanmerking komt voor de naam stethoscoop (letterlijk: kijken in de borst) dan de traditionele stethoscoop, waarmee geluisterd wordt naar geluiden in de borst.

6.7.4.1 *ECG*

Het elektrocardiogram is, naast het lichamelijke onderzoek en de stethoscoop, het oudste diagnostische hulpmiddel in de cardiologie. Al lang geleden is dan ook vastgesteld dat linkerventrikelhypertrofie vaak op het ECG herkenbare afwijkingen geeft. Een van die kenmerkende afwijkingen is een verlenging van het QRS-complex, dat samenvalt met de elektrische activatie van de ventrikels die de contractie in gang zet. Bij mensen met hypertensie is de duur van het QRS-complex een goede voorspeller gebleken van hartfalen (Okin et al., 2009). Het is verder van belang dat verlenging van het QRS-complex boven 120 ms een criterium is om te starten met CRT bij patiënten met symptomatisch hartfalen.

Hoewel een ECG voor een patiënt niet erg belastend is, wordt het toch altijd beschouwd als een ongeschikte methode voor min of meer routinematige screening. Voor de beoordeling van een ECG is (dure) expertise en tijd nodig. Dat zou echter kunnen veranderen als ECG's digitaal afgelezen kunnen worden en automatisch beoordeeld.

6.7.4.2 *Pulse wave velocity*

Er bestaat een tak van onderzoek van het hartvaatstelsel die teruggaat op een lange traditie: de analyse van de drukgolf die zich bij iedere hartslag verplaatst door het vaatstelsel. Die golf wordt geregistreerd bij het meten van de bloeddruk, meestal aan de binnenkant van de elleboog, en bij het voelen van de pols. Deze in de periferie gemeten druk is echter niet een simpele weerspiegeling van de 'centrale druk' in de grote vaten (aorta) en het hart, die

voor de hartfunctie het meest relevant is. De centrale druk wordt onder andere ook bepaald door 'weerkaatsingen' van de drukgolf bij vertakkingen, en door de snelheid van voortplanting. De snelheid waarmee de drukgolf zich verplaatst wordt beïnvloed door eigenschappen van de vaatwand, in het bijzonder de 'stijfheid'.

Er zijn in de loop der tijd veel methodes ontwikkeld om de verplaatsing van de drukgolf te analyseren. De laatste tijd is er een hernieuwde belangstelling voor dit fenomeen (Williams en Lacy, 2010). Een groeiende hoeveelheid studies onderzoekt de waarde van zulke metingen bij het voorspellen van cardiovasculair risico. Ook bij hartfalen, vooral ook omdat veroudering daarbij zo'n belangrijke rol speelt, zouden meer verfijnde metingen van nut kunnen zijn bij het opsporen van een verhoogd risico. De vraag is of zulke technieken een meerwaarde hebben ten opzichte van het simpele meten van de bloeddruk.

Een relatief eenvoudige maat voor de stijfheid van arteriën is de Enkel Arm Index (Ankle Brachial Index). Ix et al. (2000) vonden een verband tussen een hoge waarde van de index ('stijve vaten') en de linkerventrikelmassa, ook gecorrigeerd voor andere risicofactoren. In Framingham is gekeken naar de relatie tussen een aantal parameters die de voortplanting en weerkaatsing van de drukgolf beschrijven, en het optreden van cardiovasculaire *events*. Gevonden werd dat een hoge *pulse wave velocity* samenhangt met een 48% hoger risico (Mitchell et al., 2010). Ook in de Health ABC-studie bleek er een relatie te zijn tussen de *pulse wave velocity* en cardiovasculaire events, inclusief hartfalen (Sutton-Tyrrell et al., 2005).

6.7.5 *Overige hoogrisicogroepen: vroegopsporing bij diabetespatiënten en patiënten met een hartinfarct*

Naast mensen met een hoge bloeddruk, is selectieve preventie en vroege opsporing van afwijkingen een te overwegen mogelijkheid bij andere hoogrisicogroepen. In de eerste plaats komen daarvoor patiënten in beeld die een hartinfarct hebben gehad.

Een hartinfarct vergroot het risico op hartfalen door de schade aan het hart die het gevolg is van het infarct. Het ligt dan ook voor de hand om te veronderstellen dat hoe 'groter' het infarct is hoe groter de kans op hartfalen. De grootte alleen is echter niet het enige aspect; ook bijvoorbeeld de locatie van het infarct is belangrijk. Meer in het algemeen geldt dat het moeilijk is om de ernst van een infarct te definiëren (een 'elusive concept'; Roger et al., 2009). Er zijn verschillende criteria en 'scores' in gebruik. De gemeten kenmerken kunnen betrekking hebben op de situatie bij opname (of 'presentatie') of op het verloop in de acute fase. Bij opname is het van belang of de patiënt in (cardiogene) shock is en hoe ernstig de ECG-afwijkingen (ST-segmentelevatie) zijn. Het optreden van ECG-afwijkingen tijdens de opname (Q-golven) is eveneens een teken van ernst. Ook de hoogte van biomarkers (de enzymen creatinine kinase en troponine die in het bloed verschijnen als gevolg van de weefselschade) zijn een essentieel onderdeel van het schatten van de ernst. Verder zijn er scores ontwikkeld, die de ernst van een hartinfarct in een getal uitdrukken.

Er zijn inderdaad enkele studies verricht om enige tijd na een hartinfarct patiënten te kunnen opsporen met een verhoogd risico op hartfalen. Ook is specifiek bij deze groep de waarde onderzocht van troponine en andere biomarkers. Zo bleek een hoge waarde van BNP en aantoonbaar cTnI te duiden op linkerventrikelremodelling (Fertin et al., 2010). Scores die gebruikt worden

om de ernst van een hartinfarct te classificeren lijken ook een voorspellende waarde te hebben voor het ontwikkelen van hartfalen op de lange termijn (Truong et al., 2009).

Tevens is onderzocht of echocardiografische kenmerken houvast bieden. In een recente studie bleek er een verband te bestaan tussen enkele echocardiografische karakteristieken en een verhoogd risico (Kruszevski, 2010). Ook andere kenmerken zijn gevonden, zoals aantallen neutrofiele granulocyten in het bloed (Arruda-Olson et al., 2009).

Met geschikte biomarkers zouden patiënten met een hoog risico intensiever begeleid kunnen worden. Bijvoorbeeld zou bijtijds erkend kunnen worden dat zich (weer) ischemische verschijnselen voordoen, die behandeld zouden kunnen worden. Of rehabilitatie en oefentherapie zouden met meer urgentie nagestreefd kunnen worden.

Ook patiënten met diabetes zouden in aanmerking komen voor intensievere begeleiding met het doel hartfalen in een vroeg stadium te kunnen opsporen. Zo is een Nederlandse studie gestart om de kosteneffectiviteit te bepalen van het opsporen van ongediagnosticeerd hartfalen onder mensen met diabetes (Boonman-de Winter et al., 2009).

7 Preventie van hartfalen gesimuleerd: een verkenning van mogelijke gezondheidswinst

Zoals in eerdere hoofdstukken besproken, zal alleen al door de vergrijzing de prevalentie van hartfalen aanzienlijk stijgen. In het vorige hoofdstuk zijn we ingegaan op de mogelijke aangrijpingspunten van preventie en de perspectieven voor vroege opsporing. In dit laatste hoofdstuk onderzoeken we de potentiële effecten van preventieve maatregelen gericht op de risicofactoren. Met behulp van computersimulatie schatten we wat de mogelijke gezondheidswinst daarvan kan zijn. De simulaties zijn uitgevoerd met het op het RIVM ontwikkelde Chronische Ziekten Model (CZM). Een beknopte beschrijving van het CZM wordt gegeven in de Appendix. Kort samengevat is het een epidemiologisch model, wiskundig geformuleerd en geïmplementeerd in software, waarmee het verloop van de meestvoorkomende chronische ziekten – waaronder hartfalen – onder de Nederlandse bevolking kan worden nagebootst. Een centraal doel van het ontwikkelen van het model was om de relatie tussen het voorkomen van risicofactoren en de incidentie van ziekte en sterfte weer te kunnen geven. Iedere simulatie start met de huidige opbouw en verdeling van ziekte en risicofactoren in de Nederlandse bevolking. In tijdstappen van een jaar berekent het voor ieder jaar het aantal nieuwe ziektegevallen, de sterfte, en het vóórkomen van risicofactoren. Door de inputparameters te variëren is het mogelijk verschillende scenario's te onderzoeken. Zo kan bijvoorbeeld een interventie op het gebied van publieke gezondheid worden gesimuleerd waarbij de verdeling van risicofactoren verandert.

De inputparameters van het CZM bestaan wat betreft hartfalen uit enerzijds de leeftijdsspecifieke incidentie van hartfalen en sterfte bij hartfalenpatiënten, en anderzijds uit de relatieve risico's voor hartfalen die samenhangen met risicofactoren voor hartfalen. Hoe die parameters zijn afgeleid is beschreven in de voorgaande hoofdstukken.

We gaan telkens uit van een zogenaamd referentiescenario. Dat is de situatie waarin wordt uitgegaan van de huidige verdeling van risicofactoren en ziekte onder de Nederlandse bevolking. Verder wordt ervan uitgegaan dat er niets verandert aan de kans om op een bepaalde leeftijd een bepaalde ziekte te krijgen, of aan de kans op blootstelling aan een nieuwe risicofactor. We vergelijken telkens de uitkomsten van het referentiescenario, in het bijzonder het jaarlijkse aantal nieuwe gevallen van hartfalen, met een scenario waarbij de risicofactoren een wijziging in gunstige zin ondergaan. We benadrukken dat het referentiescenario uitgaat van een stijging van het aantal hartfalenpatiënten in de toekomst. De verschillen van de overige scenario's met het referentiescenario betreffen dus verschillen ten opzichte van die verwachte stijging!

7.1 Scenario's

Zoals gezegd, kunnen door een aantal parameters aan te passen met het CZM verschillende scenario's worden gedefinieerd en onderzocht. Als uitgangspunt voor een vergelijking dient altijd het basisscenario of referentiescenario. Dit beschrijft de ontwikkeling van risicofactoren, ziekten en sterfte onder de Nederlandse bevolking vanaf het heden tot een te kiezen jaartal in de toekomst, uitgaande van een ongewijzigde situatie (gelijkblijven van de inputparameters). In deze analyses is gekozen voor het jaar 2025 als tijdshorizon. De uitkomsten

waar we in geïnteresseerd zijn bij het referentiescenario zijn weergegeven in Tabel 2 hieronder. Een scenario wordt gedefinieerd door een wijziging aan te brengen in de inputparameters: bijvoorbeeld een andere verdeling van risicofactoren, of gewijzigde transitiekansen. Deze wijzigingen kunnen het effect weergeven van een werkelijke of hypothetische interventie, of ze kunnen een trend weerspiegelen. De veranderde parameters hebben tot gevolg dat de uitkomsten zoals hierboven genoemd anders zullen zijn dan bij het basisscenario.

Tabel 2 Referentiescenario

Jaar	2008	2015	2025
Prevalentie*		1,23%	1,53%
Cumulatieve incidentie**	39.500	264.000	721.000
Cumulatieve kosten HF**	450 miljoen	4,4 miljard €	10,0 miljard €

* De prevalentie onder de volwassen bevolking. Dat betekent in absolute aantallen dat er in 2008 ongeveer 120.000 mensen met hartfalen waren in Nederland. Er kwamen dat jaar bijna 40.000 nieuwe patiënten bij. De prevalentie van 1,53% in 2025 komt overeen met 195.000 patiënten.

** Incidentie en kosten zijn hier cumulatief weergegeven: het totale aantal nieuwe gevallen en de totale kosten vanaf begin 2008. Het eerste getal (voor 2008) geeft dus een indruk van de jaarlijkse kosten.

7.2 Risicofactoren voor preventie

Hier beschrijven we kort hoe de belangrijkste risicofactoren die aan hartfalen gerelateerd zijn in het CZM zijn geïmplementeerd.

Bloeddruk

In het CZM is bloeddruk opgedeeld in 4 categorieën: normale systolische druk (< 120 mmHg), licht verhoogd, maar nog geen hypertensie (120-140 mmHg), matige hypertensie (140-160 mmHg), en matige tot ernstige hypertensie (> 160 mmHg). Daarnaast is er nog een indeling naar behandelstatus (wel of niet behandeld met bloeddrukverlagers).

7.2.1 Gewicht (BMI)

Overgewicht en obesitas als risicofactoren zijn in het CZM gedefinieerd op basis van BMI (eenheid: kg/m²), met grenswaarden van 25 en 30. De bronnen die gebruikt zijn voor het schatten van de verdeling van de bevolking over deze klassen (in percentages) zijn beschreven in het rapport 'Kosten-effectiviteit en gezondheidswinst van behalen beleidsdoelen bewegen en overgewicht. Onderbouwing Nationaal Actieplan Sport en Bewegen' (Wendel-Vos et al., 2005).

7.2.2 Beweging

De hoeveelheid lichaamsbeweging is gecategoriseerd in drie klassen: normactief, matig actief en inactief. Uitgangspunt voor deze indeling is de Nederlandse Norm Gezond Bewegen (NNGB).

Tabel 3 Norm bewegen

Leeftijd	Nederlandse Norm Gezond Bewegen
< 18	Iedere dag minimal 1 uur matig intensieve (≥ 5 MET*) lichamelijke activiteit
18-55	Minimaal 30 minuten matig intensieve (≥ 4 MET) lichamelijke activiteit op minstens 5 dagen per week
> 55	Minimaal 30 minuten matig intensieve (≥ 3 MET) lichamelijke activiteit op minstens 5 dagen per week

*MET: Metabolic Equivalent Task. Een maat voor de stofwisseling in rust.

Met deze norm als referentie zijn de drie klassen als volgt gedefinieerd:

- Inactief: geen enkele dag voldoen aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen.
- Normactief: minimaal 5 dagen per week minstens een half uur matig-intensief bewegen.
- Matig actief: de restgroep.

Schattingen van de verdelingen van de bevolking over deze categorieën zijn ontleend aan de Monitor Bewegen en Gezondheid van TNO Kwaliteit van Leven, aangevuld met gegevens zoals die door het CBS zijn verzameld in het kader van het Permanent Onderzoek LeefSituatie (POLS; zie ook www.cbs.nl) en een onderzoek dat door het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP) en TNO is uitgevoerd ('Kinderen in Nederland'; Zeijl et al., 2005).

De bronnen voor het schatten van de percentages in iedere categorie zijn beschreven in het hierboven genoemde rapport (Wendel-Vos et al., 2005). In de huidige versie van het CZM is er geen direct verband tussen inactiviteit als risicofactor en hartfalen: aan de drie bewegingscategorieën zijn geen verhoogde relatieve risico's voor hartfalen verbonden. Indirect is er wel een verband: de categorieën matig actief en inactief zijn gekoppeld aan hogere relatieve risico's voor hartinfarct en diabetes, die op hun beurt weer hogere relatieve risico's voor hartfalen hebben.

7.3 Preventiescenario's

We beschrijven hieronder de scenario's die we hebben gesimuleerd. We maken een onderscheid tussen zuiver hypothetische scenario's die uitgaan van een 'wegdenken' van de betreffende risicofactoren, en min of meer realistische scenario's die gebaseerd zijn op resultaten van uitgevoerde experimenten.

7.3.1 Theoretisch maximaal haalbare effecten

Een bovengrens aan de winst die behaald kan worden met preventie is het aandeel van de betreffende ziekte dat toegeschreven kan worden aan risicofactoren die, volgens de kennis van nu, door preventie beïnvloed kunnen worden. Daarbij dient bedacht te worden dat de huidige Nederlandse bevolking het uitgangspunt is. De parameters van het model zijn gebaseerd op observaties bij een heterogene bevolking die al een 'geschiedenis' van blootstelling aan risicofactoren achter de rug heeft.

Om een indruk te krijgen van dit theoretische maximum kan met het CZM een scenario gesimuleerd worden waarbij risicofactoren zijn uitgeschakeld door te veronderstellen dat iedereen in de bevolking in de gunstigste categorie(ën) terechtkomt. We zullen dit hier eerst doen voor een aantal aan hartfalen gerelateerde risicofactoren afzonderlijk, en daarna zullen we een 'maximaal

preventiescenario uitwerken waarin de hele bevolking in de gunstigste categorieën is ingedeeld voor alle risicofactoren in het CZM. Ten overvloede zij benadrukt dat alleen hartfalen als uitkomstmaat is genomen. Effecten op andere ziekten, zoals hartinfarcten worden hier niet genoemd.

7.3.1.1 *Maximaal preventiescenario 1: normale bloeddruk*

Iedereen in de gesimuleerde bevolking bevindt zich in de gunstigste (systolische) bloeddrukcategorie (< 120 mmHg; onbehandeld).

7.3.1.2 *Maximaal preventiescenario 2: normaal gewicht*

Idem voor gewicht.

7.3.1.3 *Maximaal preventiescenario 3 optimaal risicofactorenprofiel*

Dit is de situatie waarin iedereen voor alle CZM risicofactoren zich in de gunstigste categorie bevindt.

7.3.2 *Realistische interventies*

Er zijn relatief weinig op populatie niveau uitgevoerde interventies in Nederland waarvan de effecten (en kosten) goed gemeten zijn.

7.3.2.1 *Hartslag Limburg*

De nauwkeurigst onderzochte interventie is Hartslag Limburg, een 5-jarig programma op lokaal niveau, met 1998 als startjaar. Het ging om een wijkinterventie met als hoofddoel het terugdringen van hart- en vaatziekten in Maastricht en omstreken. Werkgroepen van vrijwilligers werden opgezet, met ondersteuning door de gemeenten in de regio en professionele zorg- en hulpverleners, om de algemene bevolking aan te sporen gezonder te eten, te stoppen met roken en meer te bewegen. De werkgroepen zetten vervolgens verschillende concrete activiteiten op.

Hoewel Hartslag Limburg een lokaal/regionaal project was, is het voorstelbaar dat een vergelijkbare interventie op grote schaal zou worden 'uitgerold', en bijvoorbeeld op landelijk niveau zou worden uitgevoerd. In ieder geval geven de ervaringen van Hartslag Limburg een schatting van de winst die haalbaar is met populatie-interventies. Voor het eerste gesimuleerde interventiescenario hebben we ons een 'Hartslag Nederland' voorgesteld, waarbij 90% van de Nederlandse bevolking wordt bereikt met een pakket maatregelen en methodes vergelijkbaar met die van Hartslag Limburg. Uit de oorspronkelijke studie bleek een relatief gemiddeld gewichtsverlies haalbaar van 0,2 kilo over een periode van 5 jaar. Met relatief wordt hier bedoeld: ten opzichte van de controlegroep, die bestond uit deelnemers van de Doetinchem-studie (Schuit et al., 2006). Door deze gemiddelde effecten toe te passen op een referentieverdeling is berekend tot wat voor verschuiving in verdeling over BMI- en lichamelijkeactiviteitscategorieën deze effecten zouden leiden. Het bleek erop neer te komen dat het aantal obesen afnam met 1%punt, en dat het aantal mensen met een normaal gewicht toenam met 1%punt (Wendel-Vos et al., 2005). De effecten op lichamelijke activiteit waren van vergelijkbare grootte. Berekend is dat op landelijk niveau het aantal inactieven zou dalen met 1-2%punten. Er was geen toename in de gunstigste categorie (normactieve): de effecten betroffen licht intensieve activiteiten.

Een op landelijk niveau uitgevoerde 'Hartslag Limburg interventie' is in het CZM geïmplementeerd door de bovengenoemde verschuivingen in verdeling toe te

passen. Er is van uitgegaan dat de verschuivingen geleidelijk (lineaire toename) optreden over een periode van 5 jaar.

7.3.2.2 *Gecombineerde individuele leefstijlinterventie (GLI)*

Naast interventies gericht op (een deel van) de bevolking bieden programma's 'op maat' de mogelijkheid om doelgericht alleen de mensen te bereiken voor wie hulp het dringendst is. Een voorbeeld daarvan is de beweeg- en dieetadvisering bij mensen met een hoog risico op diabetes.

Mede in het licht van de discussies over de mogelijkheid gecombineerde leefstijladvisering aan risicogroepen op te nemen in het verzekerde pakket, is recent door het RIVM uitvoerig onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van gerichte leefstijlbegeleiding (Bemelmans et al., 2008; Bogers et al., 2010). Uit dat onderzoek kwam naar voren dat er veel bewijs is dat gecombineerde leefstijlbegeleiding op maat kosteneffectieve zorgverlening is. Volgens de criteria van het College voor zorgverzekeringen bestaat de doelgroep daarvoor uit 4 miljoen Nederlanders in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met obesitas, of overgewicht en ten minste één bijkomende risicofactor of co-morbiditeit (Milder et al., 2010; Van der Meer et al. (CVZ), 2010). De RIVM berekeningen gingen uit van verschillende varianten, samengesteld uit een combinatie van interventies die op grond van de literatuur als effectief beschouwd kunnen worden. Het kan gaan om, bijvoorbeeld, consulten bij een leefstijladviseur samen met een beweegprogramma.

Hier hebben we gebruikgemaakt van de bevindingen van de analyses die in het rapport Bemelmans worden beschreven. Om de consequenties van dergelijke programma's voor hartfalen te onderzoeken, hebben we de te verwachten effecten op beweeggedrag en gewicht overgenomen. Ook nemen we als uitgangspunt dezelfde inschatting van de omvang van de doelgroep en het te verwachten bereik van de interventies (inclusief de respons). De volgende gegevens zijn ontleend aan het rapport Bemelmans.

- 4 miljoen individuen komen in aanmerking voor de interventie (35% van de bevolking tussen 18-70 jaar);
 - de helft hiervan is daadwerkelijk bereid deel te nemen;
 - waarvan 70% ook echt een leefstijladviseur bezoekt.
- Een gemiddeld effectieve variant is gekozen met de volgende effecten:
 - gemiddeld gewichtsverlies van 5,5% na 1 jaar;
 - daarvan blijft 50% behouden na 5 jaar;
 - toename in beweegactiviteit na 1 jaar van 35 minuten per week;
 - daarvan blijft 80% behouden.
- Dit leidt tot de volgende verschuivingen (Bemelmans e.a., (2008), p. 66):
 - van obees naar overgewicht: 21%;
 - van overgewicht naar normaal: 26%;
 - van inactief naar semi-actief: 21%;
 - van semi-actief naar normactief: 17%.

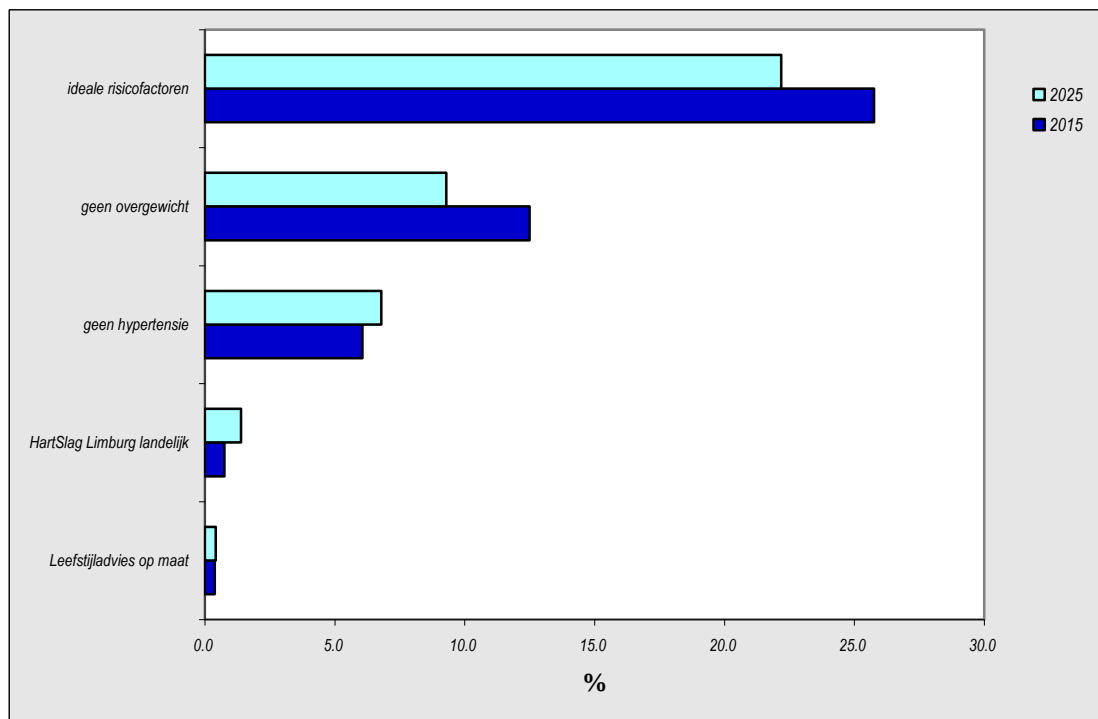
7.4 Levensloop perspectief

Naast simulaties waarin de Nederlandse bevolking als uitgangspunt wordt genomen biedt het CZM ook de mogelijkheid de levensloop van een individu te simuleren. Op die manier kan enig inzicht worden verkregen in wat levenslange blootstelling aan risicofactoren voor consequenties heeft voor de kans op hartfalen en de levensverwachting: hoeveel korter is iemands leven door

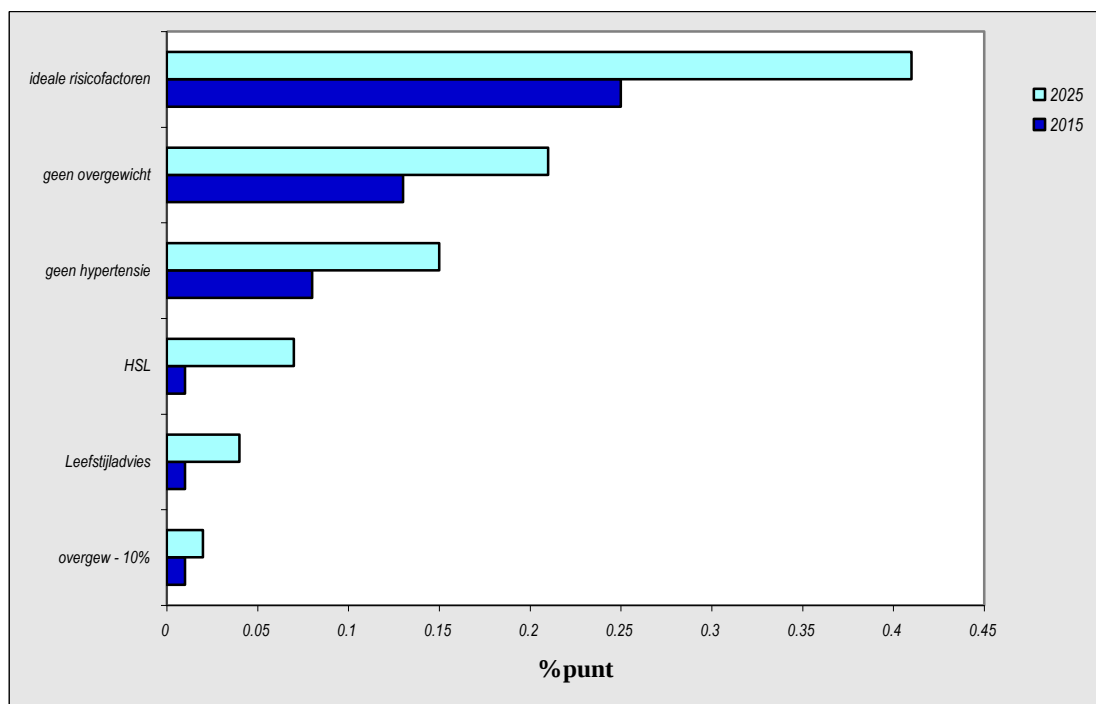
hartfalen, hoeveel van de laatste levensjaren worden getekend door hartfalen, en in hoeverre hangt dat af van risicofactoren. Natuurlijk valt daar slechts iets in 'gemiddelde' zin over te zeggen. In het CZM kan daar enig licht op geworpen worden door als aanvangspopulatie in plaats van de gehele bevolking een cohort van, bijvoorbeeld 1000, individuen te nemen, die binnen het model allemaal hetzelfde zijn: dezelfde leeftijd, en hetzelfde risicoprofiel, bijvoorbeeld alleen een hoge bloeddruk. We zijn hier uitgegaan van groepen van 1000 20-jarigen, waarbij we telkens het effect van een risicofactor hebben onderzocht: hypertensie, overgewicht en inactiviteit. Het model is zo ingesteld dat voldoende tijdstappen werden doorlopen om zeker te stellen dat er geen 'overlevenden' meer resteerden. Daarna zijn de aantallen gevallen van hartfalen geteld (wat een indruk geeft van het levenslange risico ('lifetime risk')), en is berekend wat de gemiddelde leeftijd was waarop hartfalen optrad. Dat is vergeleken met de resultaten voor een cohort met een ideaal risicoprofiel, wat een schatting oplevert voor het aantal verloren levensjaren dat te wijten is aan blootstelling aan de risicofactor. Overigens is dit een andere situatie dan die waarvan Tabel 1 in Hoofdstuk 3 de weerslag is. Daar ging het om het verlies in levensjaren bij mensen die hartfalen kregen (d.w.z. conditioneel op het krijgen van hartfalen). Hier gaat het om het gemiddelde verlies aan levensjaren dat een 20-jarige te verwachten heeft.

7.5 Resultaten en discussie scenario's

De resultaten van de verschillende bevolkingsscenario's zijn weergegeven in de Figuren 13 en 14.



Figuur 13: Cumulatieve incidentie (totale aantal nieuwe gevallen). Verschil (in percentages) met het referentiescenario. De aantallen van het referentiescenario zijn: 264.000 voor 2015 en 721.000 voor 2025.



Figuur 14: Prevalenties. Weergegeven zijn de verschillen (in %punten) met het referentiescenario. De prevalenties in het referentiescenario zijn 1,23% in 2015 en 1,53% in 2025.

Bij ongewijzigde leeftijdsspecifieke incidenties en risicofactortransitiekansen (de kans om van leeftijd a naar $a+1$ in een andere risicofactor klasse te komen) zal door veroudering van de bevolking de publieke ziektelast ten gevolge van hartfalen aanzienlijk toenemen. De prevalentie onder de volwassen bevolking stijgt van ongeveer 1% in 2008 naar 1,5% in 2025, en over die periode van 17 jaar zullen zich ruim 700.000 nieuwe gevallen van hartfalen voordoen, gemiddeld zo een 47.000 per jaar. Dit zijn de resultaten van het referentiescenario, samengevat in Tabel 2 hierboven. Veranderingen in risicofactorgereleerd gedrag, door beleid of anderszins, en veranderingen in behandelingsmogelijkheden, kunnen binnen dit model resulteren in verschillen met het referentiescenario.

De 'ruimte' die er is voor gezondheidswinst door gunstige beïnvloeding van een risicofactor is begrensd. De bovengrens wordt met het CZM geschat door uit te gaan van de ideale omstandigheden dat iedereen zich vanaf heden in de meest gunstige risicocategorie zou bevinden. Op die manier zou ongeveer een kwart van het totale aantal gevallen hartfalen voorkomen kunnen worden. Dit kan geïnterpreteerd worden als het maximaal haalbare effect dat met interventies gericht op bekende risicofactoren bereikt kan worden. Het komt overeen met het aantal hartfalengevallen onder de bevolking dat kan worden toegeschreven aan het totaal van de risicofactoren die in het CZM zijn opgenomen ('*population attributable risk*').

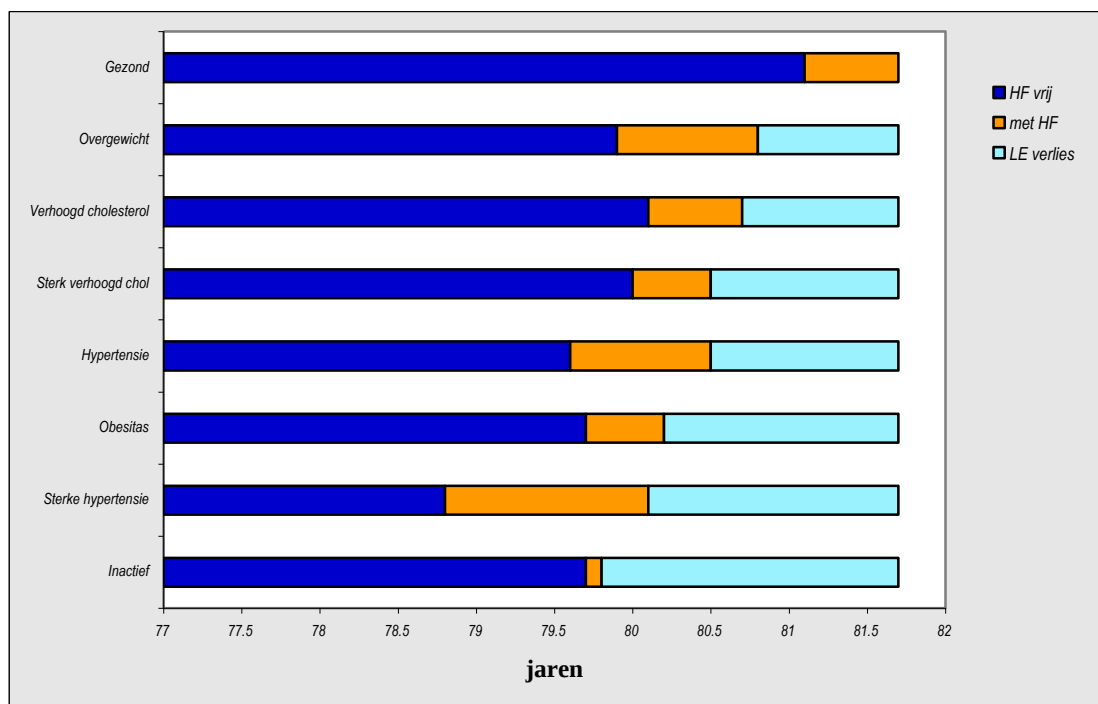
Misschien valt de maximaal haalbare winst tegen. Het is echter zo dat leeftijd nog altijd de voornaamste risicofactor voor hartfalen is. Bovendien zijn de parameters van het model gebaseerd op epidemiologisch onderzoek onder feitelijke populaties. In de realiteit dragen die al een geschiedenis van

blootstelling aan risicofactoren met zich mee. Het 'signaal' van mensen met een optimaal risicofactorprofiel is daarin zwak. Wat de risico's op hartfalen zouden zijn als iedereen vanaf de geboorte niet zou blootstaan aan risicofactoren is erg moeilijk te onderzoeken. Daar komt bij dat het van continu verdeelde risicofactoren zoals bloeddruk en BMI niet bekend is wat de optimale waarden zijn. In ieder geval houden in het CZM mensen altijd een kans groter dan nul om hartfalen te krijgen.

Bij vergelijking van de risicofactoren is opmerkelijk dat BMI bijna twee keer zoveel 'gewicht' in de schaal lijkt te leggen als bloeddruk: het aantal voorkomen gevallen als iedereen een normaal gewicht zou hebben is bijna het dubbele. Er dient echter benadrukt te worden dat hier alleen naar hartfalen is gekeken, en niet naar hartinfarcten en beroertes. Dat neemt niet weg dat leefstijlinterventies gericht op afvallen een veelbelovende strategie lijken te zijn. De 'uitrol' over heel Nederland van een experiment als Hartslag Limburg zou meer dan 2% nieuwe gevallen weten te voorkomen.

De relatief kleine effecten van het individuele leefstijladvies, op bevolkingsniveau, lijken op het eerste gezicht enigszins onverwachts, gezien het feit dat uit eerdere analyses is gebleken dat het een veelbelovende en kosteneffectieve strategie is. Met het individuele leefstijladvies wordt echter slechts een vrij klein deel van de bevolking bereikt. Daar zijn ook relatief lage kosten aan verbonden. Bovendien bestreken onze simulaties een periode van minder dan 20 jaar, wat kort is gezien het feit dat hartfalen pas op oudere leeftijd begint. Ten slotte is er, zoals hierboven opgemerkt, in het huidige CZM geen direct verband tussen lichamelijke activiteit en hartfalen via verhoogde relatieve risico's. Hier wrekt zich een gebrek aan wetenschappelijk onderzoek op dit gebied, hoewel daar de laatste paar jaren een toegenomen aandacht voor is. In volgende versies van het CZM zal een synthese van het bewijs dat recentelijk beschikbaar is gekomen voor de gunstige effecten van beweging in het voorkomen van hartfalen zeker verwerkt worden.

Een belangrijke beperking van de hierboven gevolgde benadering is dat het geen zicht biedt op een negatief effect van risicofactoren dat ernstig belastend is, namelijk de tendens dat ziektes op gemiddeld jongere leeftijd beginnen. Dat effect wordt wel naar voren gebracht met de levensloopbenadering die met het model is uitgevoerd. Figuur 15 hieronder illustreert hoe hartfalen op gemiddeld jongere leeftijd begint bij levenslange blootstelling aan risicofactoren, en met hoeveel tijd het leven bekort wordt.



Figuur 15: Verlies aan levensjaren. De balkjes zijn even lang en geven de levensverwachting weer van een 20-jarige met een levenslang optimaal risicofactorenprofiel. De mintgroene gedeeltes tonen de verloren levensjaren door de genoemde risicofactoren; de oranje stukjes representeren de jaren geleefd met hartfalen.

Ondanks het feit dat hartfalen over het algemeen pas op gevorderde leeftijd optreedt, is het verlies in levensjaren bij mensen die hartfalen krijgen aanzienlijk. Hoewel maten van ziektelast die levensverwachting in betrekking nemen al gauw een hogere 'score' opleveren voor ziekten die op relatief jonge leeftijd beginnen, telt hartfalen door de hoge prevalentie en hoge mortaliteit ook in dit opzicht volop mee.

Dankwoord

De volgende collega's hebben gedeelten van het rapport gelezen en van commentaar voorzien: Boukje van Gelder, Susan Picavet, Mattijs Lambooy, en Wanda Bemelmans. We zijn hen dankbaar voor de waardevolle suggesties.

Literatuur

- Abdulla J, Barlera S, Latini R, Kjoller-Hansen L, Sogaard P, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C (2007). 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. *Eur J Heart Fail* 9, 129-35.
- Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG (2006). Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 92, 1259-64.
- Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V (2001). Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 285, 1971-7.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36, 959-69.
- Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, Terry BE, Cohen MV, Massey CV, Hashimi MW, Mukerji V (1995). Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 76, 1194-7.
- Alzadjali MA, Godfrey V, Khan F, Choy A, Doney AS, Wong AK, Petrie JR, Struthers AD, Lang CC (2009). Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53, 747-53.
- Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ (2007). Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 115, 1563-70.
- Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, Thomas JD, Palmer D, Levine BD (2004). Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 110, 1799-805.
- Arnett DK, Hong Y, Bella JN, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Rao DC, Devereux RB (2001). Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. Hypertension Genetic Epidemiology Network. *Am J Hypertens* 14, 1226-30.
- Arnett DK, De Las Fuentes L, Broeckel U (2004). Genes for left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 6, 36-41.
- Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Manolio TA, Fried LP, Robbins JA, Kronmal RA (2005). Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 53, 211-8.
- Aronow WS, Ahn C (1999). Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 115, 867-8.
- Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL (2009). Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2, 656-62.
- Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JA (2008). Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 51, 1775-83.

- Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, Kitzman DW, Han J, Kop WJ, Tracy RP (2009). Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2, 303-10.
- Barker WH, Mullooly JP, Getchell W (2006). Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 113, 799-805.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ (2008). Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358, 1887-98.
- Bell DS (2003). Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 26, 2433-41.
- Bella JN, Maccluer JW, Roman MJ, Almasy L, North KE, Best LG, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB (2004). Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J Hypertens* 22, 281-6.
- Bemelmans WJE, Wendel-Vos GCW, Bogers RP, Milder IEJ, de Hollander EL, Barte JCM, Tariq L, Jacobs-van der Bruggen MAM (2008). Kosteneffectiviteit beweeg- en dieetadvisering bij mensen met (hoog risico op) diabetes mellitus type 2. Literatuuronderzoek en modelsimulaties rondom de Beweegkuur. RIVM rapport 260401005. Bilthoven.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisen J (2009). Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 324, 98-102.
- Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, Messeri G, Gheorghiade M, Maisel A, Zuppiroli A (2009). The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. *J Card Fail* 15, 377-84.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006). Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355, 260-9.
- Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB (2009). Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 360, 1179-90.
- Bielen E, Fagard R, Amery A (1991). The inheritance of left ventricular structure and function assessed by imaging and Doppler echocardiography. *Am Heart J* 121, 1743-9.
- Björk L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S (2009). Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 30, 1046-56.
- Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrieres J, Bingham A, Yarnell J, Haas B, Montaye M, Ruidavets JB, Ducimetiere P (2010). Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens* 24, 19-26.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH (2004). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 25, 1614-9.
- Bogers RP, Barte JCM, Schipper CM, Vijgen SM, de Hollander EL, Tariq L, Milder IE, Bemelmans WJ (2010). Relationship between costs of lifestyle interventions and weight loss in overweight adults. *Obesity reviews* 11:51-61.

- Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ (1994). Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 84: 20-28.
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Liem AH, Landman MJ, van Stel HF, de Wit GA, Rutten GEHM, van Hessen PAW, Hoes AW (2009). Early recognition of heart failure in patients with diabetes type 2 in primary care. A prospective diagnostic efficiency study (UHFO-DM2). *BMC Public Health* 9: 479.
- Borlaug BA, Redfield MM (2011). Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 123: 2006-2014.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345, 861-9.
- Bricca G, Lantelme P (2011). Natriuretic peptides: Ready for prime-time in hypertension? *Arch Cardiovasc Dis* 104, 403-9.
- Britton KA, Gaziano JM, Djoussé L (2009). Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 11, 1129-34.
- Brutsaert DL (2006). Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis* 49(3): 153-156.
- Brutsaert DL, De Keulenaer GW (2006). Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 21(3): 240-248.
- Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Belue R, Rodondi N, Garcia M, Bauer DC, Satterfield S, Smith AL, Vaccarino V, Newman AB, Harris TB, Wilson PW, Kritchevsky SB (2008). Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. *Circ Heart Fail* 1, 125-33.
- Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos V, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, Harris TB, Kritchevsky SB, Lloyd-Jones DM, Newman AB, Psaty BM (2011). Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart* 97: 1304-11.
- Casiglia E, Zanette G, Mazza A, Donadon V, Donada C, Pizziol A, Tikhonoff V, Palatini P, Pessina AC (2000). Cardiovascular mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A controlled study among 683 diabetics and 683 age- and sex-matched normal subjects. *Eur J Epidemiol* 16, 677-84.
- CBS, Centraal Bureau voor de Statistiek (2004). A. de Jong. Bevolkingsprognose 2004-2050: maximaal 17 miljoen inwoners. *Bevolkingstrends* 53(1): 12-18.
- Ceja F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira A (2002). Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 4, 531-9.
- Celentano A, Mancini FP, Crivaro M, Palmieri V, Ferrara LA, De Stefano V, Di Minno G, De Simone G (1999). Cardiovascular risk factors, angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 83, 1196-200.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M (2003). Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 108, 2317-22.
- Cesselli D, Beltrami AP, D'aurizio F, Marcon P, Bergamin N, Toffoletto B, Pandolfi M, Puppato E, Marino L, Signore S, Livi U, Verardo R, Piazza S, Marchionni L, Fiorini C, Schneider C, Hosoda T, Rota M, Kajstura J, Anversa P, Beltrami CA, Leri A (2011). Effects of age and heart failure on human cardiac stem cell function. *Am J Pathol* 179, 349-66.

- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH (1999). Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281, 634-9.
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Drye EE, Schreiner GC, Krumholz HM (2010). Recent declines in hospitalizations for acute myocardial infarction for Medicare fee-for-service beneficiaries: progress and continuing challenges. *Circulation* 121, 1322-8.
- Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM (1999). Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 106, 605-12.
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS (2010). Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation* 122, 570-8.
- Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT (2006). Heritability and major gene effects on left ventricular mass in the Chinese population: a family study. *BMC Cardiovasc Disord* 6, 37.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42, 1206-52.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J (2003). The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24, 442-63.
- Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, Prontera C, Zucchelli GC, Emdin M (2008). Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 46, 804-8.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000). Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35, 569-82.
- Corrà U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, Mcgee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP (2010). Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 31, 1967-74.
- Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, Vara J, Torre F (2001). Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 87, 1417-9.
- Cost B (2000). Heart failure in the elderly. Thesis, Erasmus University Rotterdam.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood A, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE (1997). The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18(2): 208-25.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC (1999). Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20(6): 421-8.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC (2000). Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 83(5): 505-10.

- Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Sutton GC (2002). Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 23, 877-85.
- Cujec B, Jin Y, Quan H, Johnson D (2004). The province of Alberta, Canada avoids the hospitalization epidemic for congestive heart failure patients. *Int J Cardiol* 96, 203-10.
- Curtis LH, Whellan, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, Schulman KA (2008a). Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994-2003. *Arch Intern Med* 168(4):418-424.
- Curtis LH, Greiner MA, Hammill BG, Kramer JM, Whellan DJ, Schulman KA, Hernandez AF (2008b). Early and long-term outcomes of heart failure in elderly persons, 2001-2005. *Arch Intern Med* 168, 2481-8.
- Daniels LB, Clopton P, Jiang K, Greenberg B, Maisel AS (2010). Prognosis of stage A or B heart failure patients with elevated B-type natriuretic peptide levels. *J Card Fail* 16, 93-8.
- Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, Wosornu D, Lancashire RJ (2001). Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 358, 439-44.
- De Boer RA, Yu L, Van Veldhuisen DJ (2010). Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 7, 1-8.
- De Filippi CR, De Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. (2010). Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 304(22): 2494-2502.
- De Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA (2005). Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail* 7, 295-302.
- De Keulenaar GW, Brutsaert DL (2011). Diastolic and systolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 123: 1996-2005.
- De Lemos JA, Mcguire DK, Khera A, Das SR, Murphy SA, Omland T, Drazner MH (2009). Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J* 157, 746-53 e2.
- De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, Mcguire DK (2010). Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 304, 2503-12.
- De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Lee ET, Galloway JM, Barac A, Panza JA, Howard BV (2010). Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens* 28, 353-60.
- Desai RV, Ahmed MI, Mujib M, Aban IB, Zile MR, Ahmed A (2011). Natural history of concentric left ventricular geometry in community-dwelling older adults without heart failure during seven years of follow-up. *Am J Cardiol* 107, 321-4.
- Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, De Roos A, Radder JK (2003). Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 42, 328-35.
- Dijkstra SC, Brouwer IA, Van Rooij FJ, Hofman A, Witteman JC, Geleijnse JM (2009). Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and the incidence of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur J Heart Fail* 11, 922-8.

- Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM (2009). Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA* 302, 394-400.
- Drazner MH (2011). The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 123(3): 327-334.
- Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL (2009). Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 122: 1023-8.
- Dupree CS (2009). Primary prevention of heart failure: what is the evidence? *Curr Opin Cardiol* 24(2): 142-7.
- Egan BM, Zhao YZ, Axon RN (2010). US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-2050.
- Eggers KM, Lind L, Ahlström H, Bjerner J, Ebeling Barbier C, Larsson A, Venge P, Lindahl B (2008). Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J* 29(18): 2252-2258.
- Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A (2009). Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 11, 331-5.
- Engelfriet PM, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, van Baal PH (2011). To die with or from heart failure: a difference that counts. *Eur J Heart Fail* 13(4):377-83.
- Engström G, Hedblad B, Tyden P, Lindgarde F (2009). Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 202, 617-22.
- European Society of Cardiology (2008). ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
- Fertin M, Hennache B, Hamon M, Ennezat PV, Biaisque F, Elkohen M, Nogue O, Tricot O, Lamblin N, Pinet F, Bauters C (2010). Usefulness of serial assessment of B-type natriuretic peptide, troponin I, and C-reactive protein to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (from the REVE-2 study). *Am J Cardiol* 106, 1410-6.
- Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Doring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003). Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24, 320-8.
- Folsom AR, Yamagishi K, Hozawa A, Chambless LE (2009). Absolute and attributable risks of heart failure incidence in relation to optimal risk factors. *Circ Heart Fail* 2, 11-7.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S (2007). Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 356, 2388-98.
- Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D (2004). Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110, 522-7.
- Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC (2001). Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 22, 228-36.
- Fox KM. (2003). 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). *Lancet* 362(9386): 782-8.
- Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, Cohn J, Goldstein S, Douglas PS (2007). Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol* 49, 1450-8.

- From AM, Scott CG, Chen HH The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 55, 300-5.
- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D (1991). Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 68, 85-9.
- Galderisi M (2006). Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 48(8): 1548-51.
- Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, Wong ND, Manolio TA (1995). Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Circulation* 92, 380-7.
- Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, Wong ND, Smith VE, Gottdiener J (2001). M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 87, 1051-7.
- Gerber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, Weston SA, Killian JM, Roger VL (2006). Secular trends in deaths from cardiovascular diseases: a 25-year community study. *Circulation* 113, 2285-92.
- Goeree R, Lim ME, Hopkins R, Blackhouse G, Tarride J-E, Xie F, O'Reilly O (2009). Excess risk of mortality and complications associated with newly diagnosed cases of diabetes in Ontario Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 33: 93-104.
- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM (1999). A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 33, 1533-9.
- Goldberg RJ, Spencer FA, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE (2004). A 25-year perspective into the changing landscape of patients hospitalized with acute myocardial infarction (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 94, 1373-8.
- Goldberg LR, Jessup M (2006). Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 113: 2851-60.
- Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J (2009a). Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 119, 1211-9.
- Goldberg RJ, Darling C, Joseph B, Saczynski J, Chinali M, Lessard D, Pezzella S, Spencer FA (2009b). Epidemiology of decompensated heart failure in a single community in the Northeastern United States. *Am j Cardiol* 104(3): 377-82.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC (2000). Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 35, 1628-37.
- Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA (2002). Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 137, 631-9.
- Goyal A, Norton CR, Thomas TN, Davis RL, Butler J, Ashok V, Zhao L, Vaccarino V, Wilson PW (2010). Predictors of incident heart failure in a large insured

- population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail* 3(6): 698-705.
- Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Varela Roman A, Garcia Acuña JM, Virgós Lamela A (2005). The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J* 26(21): 2251-8.
- Group A (2002). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288(23): 2981-97.
- Guidry UC, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF, Murabito JM, Levy D (1999). Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 100(20): 2054-9.
- Gupta S, Berry JD, Ayers CR, Matulevicius SA, Peshock RM, Patel PC, Markham DW, Drazner MH (2010). Association of Health Aging and Body Composition (ABC) Heart Failure score with cardiac structural and functional abnormalities in young individuals. *Am Heart J* 159, 817-24.
- Hagège AA, Demil N, Errieau G, Aupetit JF, Dievart F, Mourad JJ (2010). First evaluation using a validated scale of the risk of congestive heart failure among hypertensive patients treated by general practitioners (O-PREDICT survey). *Arch Cardiovasc Dis* 103, 176-83.
- Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D (2003). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138, 10-6.
- Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A (1999). Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 137, 352-60.
- Hansson J, Lind L, Hulthe J, Sundstrom J (2009). Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16, 297-303.
- Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, Battler A, Harrington RA, Vahanian A, Ohman EM, Granger CB, Van De Werf F, Simoons ML, O'connor C M, Holmes DR, Jr. (2003). Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J* 145, 73-9.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK (2001). Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 161, 996-1002.
- Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I (2001). Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 22, 676-83.
- Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, Sleight P, Teo K (2007). Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 115, 1371-5.
- Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Yawn BP, Roger VL (2003). Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol* 157, 1101-7.
- Hellermann JP, Jacobsen SJ, Redfield MM, Reeder GS, Weston SA, Roger VL (2005). Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail* 7, 119-25.

- Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D (1993). Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88, 107-15.
- Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R (2000). European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J* 21, 1877-87.
- Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE (2002). Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 324, 1498.
- Hoes AW, Mosterd A (2007). Epidemiologie: prevalentie, incidentie en prognose. In: A.A.Voors, J.H.Kirkels (red.). *Leerboek hartfalen*. Tweede editie. Houten: Bohn, Stafleu, Van Loghem, 2007.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004). Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 317-27.
- Hoogenveen RT, van Baal PH, Boshuizen HC (2010). Chronic disease projections in heterogeneous ageing populations: approximating Multi-state models of joint distributions by modeling marginal distributions. *Math Med Biol* 2010;27:1-19.
- Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Matayoshi T, Yoshihara F, Nakamura S, Tokudome T, Miyata T, Kawano Y (2010). Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 24, 320-6.
- Horwich TB, Fonarow GC (2010). Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes. Relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 55: 283-93.
- Hunt SA. (2005). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 46(6): e1-82.
- Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, Zethelius B, Vessby B, Lind L (2005). Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 46, 2054-60.
- Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J (2006). Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 92, 1409-13.
- Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, Glascock BJ, Garcia VF, Kimball TR (2008). Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 51, 1342-8.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24, 1231-43.
- Ix JH, Katz R, Peralta CA, De Boer IH, Allison MA, Bluemke DA, Siscovick DS, Lima JA, Criqui MH (2010). A high ankle brachial index is associated with greater left ventricular mass MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 55, 342-9.
- Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, Staels B, World MJ, Doering A, Erdmann J, Hengstenberg C, Humphries SE, Schunkert H, Flavell DM (2002). Peroxisome proliferator--activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation* 105, 950-5.

- Jhund PS, McMurray JJ (2008). Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure? *Circulation* 118(20): 2019-21.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ (2009). Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 119, 515-23.
- Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA (2001). Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 3, 225-31.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI (2003). Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 361, 1843-8.
- Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, Rodondi N, Satterfield S, Bauer DC, Bibbins-Domingo K, Smith AL, Wilson PW, Vasani RS, Harris TB, Butler J (2009). Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 169, 708-15.
- Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J (2010a). Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 55, 2129-37.
- Kalogeropoulos A, Psaty BM, Vasani RS, Georgiopoulou V, Smith AL, Smith NL, Kritchevsky SB, Wilson PW, Newman AB, Harris TB, Butler J (2010b). Validation of the health ABC heart failure model for incident heart failure risk prediction: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail* 3, 495-502.
- Kamalesh M, Cleophas TJ. (2009) Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. *J Cardiac Fail* 15: 305-9.
- Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA (1988). Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 115, 869-75.
- Kannel WB, Belanger AJ (1991). Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 121(3 Pt 1): 951-7.
- Kannel WB, Ho K, Thom T (1994). Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 72 (Suppl): S3-9.
- Kannel WB, D'agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D (1999). Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 159, 1197-204.
- Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ (2004). What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 94, 1533-42.
- Katz AM. (2008). The 'modern' view of heart failure. How did we get here? *Circ Heart Fail* 1: 63-71.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasani RS (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347, 305-13.
- Kenchiah S, Sesso HD, Gaziano JM (2009). Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation* 119, 44-52.
- Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, Marino EK, Lyles M, Cushman M, Enright PL (2001). Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 87, 413-9.
- Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K (1997). The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 3, 249-54.

- Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalman J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ, Jr., Berkowitz R, Moskowitz R, Soni A, Mancini D, Bijou R, Sehhat K, Varshneya N, Kukin M, Katz SD, Sleeper LA, Le Jemtel TH (2004). Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 43, 1432-8.
- Koek HL, Grobbee DE, Bots ML (2004). Trends in cardiovasculaire ziekte en sterfte in Nederland, 1980-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 148:27-32.
- Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'italien GJ, Eagle KA (2004). The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J* 147, 74-8.
- Komajda M, McMurray JJ, JBeck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD (2010). Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 31(7): 824-31.
- Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R (1997). Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 241, 387-94.
- Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, White PC (1998). Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 97, 569-75.
- Kuznetsova T, Staessen JA, Thijs L, Kunath C, Olszanecka A, Ryabikov A, Tikhonoff V, Stolarz K, Bianchi G, Casiglia E, Fagard R, Brand-Herrmann SM, Kawecka-Jaszcz K, Malyutina S, Nikitin Y, Brand E (2004). Left ventricular mass in relation to genetic variation in angiotensin II receptors, renin system genes, and sodium excretion. *Circulation* 110, 2644-50.
- Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, Gonzalez A, Herregods MC, Fagard RH, Diez J, Staessen JA (2009). Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail* 2, 105-12.
- Lakatta EG (1993). Cardiovascular regulatory mechanisms in old age. *Physiol Rev* 73(2): 413-67.
- Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM (2007). Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 115, 1982-90.
- Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Redfield MM, Pieske BM, Benjamin EJ, Vasan RS (2011). Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 124, 24-30.
- Lauer MS, Andersson KM, Kannel WB, Levy D (1991). The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 266: 231-36.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009). Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, b1665.
- Lee DS, Massaro JM, Wang TJ, Kannel WB, Benjamin EJ, Kenchaiah S, Levy D, D'agostino RB, Sr., Vasan RS (2007). Antecedent blood pressure, body mass index, and the risk of incident heart failure in later life. *Hypertension* 50, 869-76.
- Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D (2009). Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart

- study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 119, 3070-7.
- Leening MJ, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Witteman JC (2010). Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *Heart* 96, 1458-62.
- Leri A, Kajstura J, Anversa P (2011). Role of cardiac stem cells in cardiac pathology: a paradigm shift in human myocardial biology. *Circ Res* 109: 941-61.
- Levitan EB, Wolk A, Mittleman MH (2009a). Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol* 104(10): 1416-20.
- Levitan EB, Wolk A, Mittleman MH (2009b). Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med* 169(9): 851-7.
- Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA (2009c). Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J* 30, 1495-500.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP (1988). Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 108, 7-13.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322, 1561-6.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK (1996). The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275, 1557-62.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS (2002). Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347, 1397-402.
- Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasan RS (2009). Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation* 119, 3085-92.
- Liebo MJ, Israel RL, Lillie EO, Smith MR, Rubenson DS, Topol EJ. (2011) Is pocket mobile echocardiography the next-generation stethoscope? A cross-sectional comparison of rapidly acquired images with standard transthoracic echocardiography. *Ann Intern Med* 155: 33-38.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S (2002). Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359, 1004-10.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (2002). Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068-72.
- Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE (2008). Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 101, 1016-22.
- Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, McNeill AM, Chang PP, Deswal A, Folsom AR, Heiss G (2010). The potentially modifiable burden of incident heart failure due to obesity: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 172, 781-9.
- Macheret F, Boerrigter G, Mckie P, Costello-Boerrigter L, Lahr B, Heublein D, Sandberg S, Ikeda Y, Cataliotti A, Bailey K, Rodeheffer R, Burnett JC, Jr.

- (2011). Pro-B-type natriuretic peptide(1-108) circulates in the general community: plasma determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 57, 1386-95.
- Macintyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ (2000). Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 102, 1126-31.
- Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, Phelan DM, Dawkins IR, Murphy NF, Patle AK, Baugh JA, McDonald KM (2009). Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol* 54, 1674-82.
- Mann DL, Bogaev R, Buckberg GD (2010). Cardiac remodelling and myocardial recovery: lost in translation? *Eur J Heart Fail* 12, 789-96.
- Marantz PR, Alderman MH, Tobin JN (1988). Diagnostic heterogeneity in clinical trials for congestive heart failure. *Ann Intern Med* 109, 55-61.
- Marín-García J (2008). *Aging and the Heart*. New York: Springer.
- Marron BJ, Pelliccia A. (2006) The heart of trained athletes. Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 114: 1633-41.
- Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'loughlin C, Murphy NF, Conlon C, Patle A, Donnelly SC, McDonald K (2009). Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 11, 191-7.
- McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD (2002). Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 39, 60-9.
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ (1997). Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 350, 829-33.
- McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD, Martin FL, Redfield MM, Bailey KR, Rodeheffer RJ, Burnett JC, Jr. (2010). The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects. *J Am Coll Cardiol* 55, 2140-7.
- McMullen JR, Jennings GL (2007). Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34(4): 255-262.
- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ (1993). Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 14, 1158-62.
- Mehta PA, Dubrey SW, McIntyre HF, Walker DM, Hardman SM, Sutton GC, McDonagh TA, Cowie MR (2009). Improving survival in the six months after diagnosis of heart failure in the past decade: population-based data from the UK. *Heart*.
- Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ, Morin DP, Ventura HO (2011). Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 108, 992-6.
- Milder IEJ, Veldwijk J, Verschuren WMM, Blokstra A, Uiters AH, Bemelmans WJE. Gecombineerde leefstijlbegeleiding bij overgewicht. Om hoeveel mensen gaat het in Nederland? Bilthoven: RIVM, 2010.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ (2010). Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 121, 505-11.
- Morgan S, Smith H, Simpson I, Liddiard GS, Raphael H, Pickering RM, Mant D (1999). Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction

- among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 318, 368-72.
- Mosley WJ, 2nd, Greenland P, Garside DB, Lloyd-Jones DM (2007). Predictive utility of pulse pressure and other blood pressure measures for cardiovascular outcomes. *Hypertension* 49, 1256-64.
- Mosterd A, Hoes AW, De Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE (1999). Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20, 447-55
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, De Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE (2001). The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 22, 1318-27.
- Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE (2002). Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 87, 75-6.
- Mosterd A, Hoes AW (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93(9): 1137-46.
- Mouly-Bertin C, Bissery A, Milon H, Dzudie A, Rabilloud M, Bricca G, Vincent M, Lantelme P (2008). N-terminal pro-brain natriuretic peptide--a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women. *Arch Cardiovasc Dis* 101, 307-15.
- Movahed MR, Martinez A, Greaves J, Greaves S, Morrell H, Hashemzadeh M (2008). Left ventricular hypertrophy is associated with obesity, male gender, and symptoms in healthy adolescents. *Obesity* 17: 606-10.
- Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS (2005). Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 45, 2015-21.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Spiegelman D, Sacks FM, Rimm EB, Siscovick DS (2011). Circulating long-chain omega-3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Ann Intern Med* 155, 160-70.
- Mudd JO, Kass DA (2008). Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 451(7181): 919-28.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2004). Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 341, 41-8.
- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ (1998). Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 19, 1829-35.
- Murphy NF, Macintyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ (2006). Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 27, 96-106.
- Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC, Jr. (2009). Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 119, 503-14.
- Najafi F, Dobson AJ, Hobbs M, Jamrozik K (2007a). Temporal trends in the frequency and longer-term outcome of heart failure complicating myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 9, 879-85.
- Najafi F, Dobson AJ, Jamrozik K (2007b). Recent changes in heart failure hospitalisations in Australia. *Eur J Heart Fail* 9, 228-33.
- Najafi F, Dobson AJ, Hobbs M, Jamrozik K (2008). Late-onset heart failure after myocardial infarction: trends in incidence and survival. *Eur J Heart Fail* 10(8): 765-71.

- Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ (2009). Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail* 11: 472-9.
- Nakamura M, Tanaka F, Yonezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K (2003). The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am J Hypertens* 16, 1025-9.
- Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA (2009). Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 382-90.
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R (2009). Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 106, 269-75.
- Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB (2004). The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 27, 1879-84.
- Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW, Kritchevsky SB, Ding J, Newman A, Kitzman DW, Kanaya AM, Pahor M, Harris TB (2006). Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 54, 413-20.
- Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S (2011). Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol* 57, 577-85.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368, 1005-11.
- Okin PM, Devereux RB, Kjeldsen SE, Edelman JM, Dahlöf B (2009). Incidence of heart failure in relation to QRS duration during antihypertensive therapy: the LIFE study. *J Hypertens* 27, 2271-7.
- Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P (1995). Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26, 1068-79.
- Olsen MH, Wachtell K, Nielsen OW, Hall C, Wergeland R, Ibsen H, Kjeldsen SE, Devereux RB, Dahlöf B, Hildebrandt PR (2006). N-terminal brain natriuretic peptide predicted cardiovascular events stronger than high-sensitivity C-reactive protein in hypertension: a LIFE substudy. *J Hypertens* 24, 1531-9.
- Opasich C, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Albanese MC, Cacciatore G, Maggioni AP (2000). Comparison of one-year outcome in women versus men with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 86, 353-7.
- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA (2006). Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 367: 356-67.
- Paget V, Legedz L, Gaudebout N, Girerd N, Bricca G, Milon H, Vincent M, Lantelme P (2011). N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a powerful predictor of mortality in hypertension. *Hypertension* 57, 702-9.
- Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S (2010). Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 100: 684-92.
- Parikh NI, Gona P, Larson MG, Fox CS, Benjamin EJ, Murabito JM, O'donnell CJ, Vasan RS, Levy D (2009). Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart study. *Circulation* 119, 1203-10.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus

- statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539-50.
- Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A (2009). Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med* 266, 207 - 18.
- Petrie M, McMurray J (2001). Changes in notions about heart failure. *Lancet* 358 (9280): 432-4.
- Pieske B (2011). Heart failure with preserved ejection fraction—a growing epidemic or ‘The Emperor’s New Clothes’?. *Eur J Heart Fail* 13: 11-13.
- Pluim BM, Zwinderman AH, Van Der Laarse A, Van Der Wall EE (2000). The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 101, 336-44.
- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG (2001). Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 24, 5-10.
- Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D (1997). Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 30, 1025-8.
- Purcell IF, Poole-Wilson PA (1999). Heart failure: why and how to define it? *Eur J Heart Fail* 1(1): 7-10.
- Redfield MM (2002). Heart failure – an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 347(18): 1442-4.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003). Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194-202.
- Reitsma JB, Mosterd A, Koster RW, Van Capelle FJ, Grobbee DE, Tijssen JG (1994). [Increase in the number of admissions due to heart failure in Dutch hospitals in the period 1980-1992]. *Ned Tijdschr Geneesk* 138, 866-71.
- Reitsma JB, Mosterd A, De Craen AJ, Koster RW, Van Capelle FJ, Grobbee DE, Tijssen JG (1996). Increase in hospital admission rates for heart failure in The Netherlands, 1980-1993. *Heart* 76, 388-92.
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A (1991). Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary care. *Eur Heart J* 12(3): 315-21.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ (2004). Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 292, 344-50.
- Roger VL. (2009). Severity of myocardial infarction: new insights on an elusive construct. *Circulation* 119(4): 489-491.
- Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, Bell MR, Kors J, Yawn BP, Jacobsen SJ (2010). Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation* 121, 863-9.
- Rosenberg J, Shou M, Badskjaer J, Hildebrandt P (2009). Prognostic threshold levels of NT-proBNP testing in primary care. *Eur Heart J* 30(1): 66-73.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A (1972). New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 30, 595-602.
- Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW (2003). Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice. *Eur J Heart Fail* 5, 337-44.
- Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW (2005). Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 26, 1887-94.

- Rutten JH, Mattace-Raso FU, Steyerberg EW, Lindemans J, Hofman A, Wieberdink RG, Breteler MM, Witteman JC, Van Den Meiracker AH (2010). Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: the Rotterdam study. *Hypertension* 55, 785-91.
- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A (2004). Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 25, 300-7.
- Schellenbaum GD, Rea TD, Heckbert SR, Smith NL, Lumley T, Roger VL, Kitzman DW, Taylor HA, Levy D, Psaty BM (2004). Survival associated with two sets of diagnostic criteria for congestive heart failure. *Am J Epidemiol* 160, 628-35.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F (2000). Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 35, 580-6.
- Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y (2008). Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 117, 2544-65.
- Schuit AJ, Wendel-Vos GCW, Verschuren WMM, Ronckers ET, Ament A, Van Assema P, Van Ree J, Ruland EC (2006). Effect of 5-year community intervention Hartslag Limburg on cardiovascular risk factors. *Am J Prev Med* 2006;30:237-42.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA (1994). Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 330, 1634-8.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM (1998). Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 98, 2282-9.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM (1999). Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 159, 29-34.
- Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A (2009). Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J* 30, 671-8.
- Shafazand M, Rosengren A, Lappas G, Swedberg K, Schaufelberger M (2011). Decreasing trends in the incidence of heart failure after acute myocardial infarction from 1993-2004: a study of 175,216 patients with a first acute myocardial infarction in Sweden. *Eur J Heart Fail* 13, 135-41.
- Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, Ippisch HM, Urbina EM, Daniels SR, Kimball TR (2011). The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia* 54: 722-30.
- Simpson HJ, Gandy SJ, Houston JG, Rajendra NS, Davies JJ, Struthers AD (2010). Left ventricular hypertrophy: reduction of blood pressure already in the normal range further regresses left ventricular mass. *Heart* 96, 148-52.

- Sivanandam S, Sinaiko AR, Jacobs DR, Steffen L, Moran A, Steinberger J (2006). Relation of increase in adiposity to increase in left ventricular mass from childhood to young adulthood. *Am J Cardiol* 2006;98: 411-5.
- Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA (2005). Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 112, 3738-44.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA (2007). Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 116, 1482-7.
- Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ (2010). Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 122, 985-92.
- SOLVD Investigators (1992). Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327(10): 685-691.
- Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, Yarzebski J, Hatton M, Lessard D, Gore JM (1999). Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 34, 1378-87.
- Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ (2002). Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 105, 2605-10.
- Stegmayr B, Asplund K (1995). Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 38(9): 1061-8.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV (2001a). More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 3(3): 315-22.
- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC, Bailey AEM, Capewell S, McMurray JJV (2001b). Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 22(3): 209-17.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405-12.
- Sundström J, Ingelsson E, Berglund L, Zethelius B, Lind L, Venge P, Arnlov J (2009). Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 30, 773-81.
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A (2005). Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 111, 3384-90.
- Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, Bailey KR, Tsang TS (2005). Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients $\geq$ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 96, 832-6.
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL (2010). Cardiac-

- resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 363, 2385-95.
- Tang WH, Katz R, Brennan ML, Aviles RJ, Tracy RP, Psaty BM, Hazen SL (2009). Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. *Am J Cardiol* 103, 1269-74.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van Der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N (2007). Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116, 2634-53.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M, Slama M, Massy Z (2008). Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 29, 339-47.
- Truong QA, Cannon CP, Zakai NA, Rogers IS, Giugliano RP, Wiviott SD, McCabe CH, Morrow DA, Braunwald E (2009). Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Index predicts long-term mortality and heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction in the TIMI 2 clinical trial. *Am Heart J* 157, 673-9 e1.
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP (2005). The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 26, 2277-84.
- Turnbull F. (2003). Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362(9395): 1527-1535.
- Vaartjes I, Peters RJG, Dis SJ van, Bots ML (2007). Hart- en vaatziekten in Nederland 2007, cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting.
- Vaartjes I, Bots ML (2008). Hartfalen, cijfers en feiten. Den Haag: Nederlandse Hartstichting.
- Vaartjes I, Hoes AW, Reitsma JB, De Bruin A, Grobbee DE, Mosterd A, Bots MI (2010). Age- and gender-specific risk of death after first hospitalization for heart failure. *BMC Public Health* 10, 637.
- Vaes B, De Ruijter W, Gussekloo J, Degryse J (2009). The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: a systematic review. *Age Ageing* 38, 655-62.
- Van Baal PH, Hoogenveen RT, Engelfriet PM, Boshuizen HC (2010). Indirect estimation of chronic disease excess mortality. *Epidemiology* 21(3): 425-6.
- Van den Hurk K (2011). *Diabetes and the Heart*. Thesis, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Van der Meer FM, Couwenbergh BTLE, Enzing JJ, Ligtenberg G, Staal PC (2010). De gecombineerde leefstijlinterventie: kosten, opbrengsten en de praktijk. College voor zorgverzekeringen. Rapportnr. 2010047390, 2010.
- Van Hee VC, Adar SD, Szpiro AA, Barr RG, Bluemke DA, Diez Roux AV, Gill EA, Sheppard L, Kaufman JD (2009). Exposure to traffic and left ventricular mass

- and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 179:827-834.
- Van Hee VC, Adar SD, Szpiro AA, Barr RG, Roux AD, Bluemke DA, Sheppard L, Gill EA, Bahrami H, Wassel C, Sale MM, Siscovick DS, Rotter JI, Rich SS, Kaufman JD (2010). Common genetic variation, residential proximity to traffic exposure, and left ventricular mass: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Environ Health Perspect* 118, 962-9.
- Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, Borbely A, Van Der Velden J, Stienen GJ, Laarman GJ, Niessen HW, Paulus WJ (2008). Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 117, 43-51.
- Van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Kempen GI, Coyne JC, Van Veldhuisen DJ, Sanderma R (2006). Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged > or = 57 years: incidence and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 8, 23-30.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D (1997a). Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 336, 1350-5.
- Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ (1997b). Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 96, 1863-73.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D (2002). Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 288, 1252-9.
- Vasan RS, Glazer NL, Felix JF, Lieb W, Wild PS, Felix SB, Watzinger N, Larson MG, Smith NL, Dehghan A, Grosshennig A, Schillert A, Teumer A, Schmidt R, Kathiresan S, Lumley T, Aulchenko YS, Konig IR, Zeller T, Homuth G, Struchalin M, Aragam J, Bis JC, Rivadeneira F, Erdmann J, Schnabel RB, Dorr M, Zweiker R, Lind L, Rodeheffer RJ, Greiser KH, Levy D, Haritunians T, Deckers JW, Stritzke J, Lackner KJ, Volker U, Ingelsson E, Kullo I, Haerting J, O'donnell CJ, Heckbert SR, Stricker BH, Ziegler A, Reffelmann T, Redfield MM, Werdan K, Mitchell GF, Rice K, Arnett DK, Hofman A, Gottdiener JS, Uitterlinden AG, Meitinger T, Blettner M, Friedrich N, Wang TJ, Psaty BM, Van Duijn CM, Wichmann HE, Munzel TF, Kroemer HK, Benjamin EJ, Rotter JI, Witteman JC, Schunkert H, Schmidt H, Volzke H, Blankenberg S (2009). Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data. *JAMA* 302, 168-78.
- Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS (2008). Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 118, 2057-62.
- Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D (2009). Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation* 120, 2345-51.
- Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Selhub J, Jacques PF, Meigs JB, Toftler GH, Vasan RS (2010). Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation* 122, 1700-6.
- Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'connor CM, White HD, Henis M, Rittenhouse LM, Kilaru R, Van Gilst W, Ertl G, Maggioni AP, Spac J, Weaver WD, Rouleau JL, McMurray JJ, Pfeffer MA, Califf RM (2004). An international perspective on heart failure and left ventricular

- systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 25, 1911-9.
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Gattobigio R, Gentile G, Staessen JA, Reboldi G (2009). Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 30, 679-88.
- Wachtell K, Smith G, Gerdts E, Dahlof B, Nieminen MS, Papademetriou V, Bella JN, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB (2000). Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Losartan Intervention For Endpoint. Am J Cardiol* 85, 466-72.
- Wachtell K, Rokkedal J, Bella JN, Aalto T, Dahlof B, Smith G, Roman MJ, Ibsen H, Aurigemma GP, Devereux RB (2001). Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (The LIFE Study). *Losartan Intervention For Endpoint. Am J Cardiol* 87, 54-60.
- Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlöf B, Aalto T, Gerdts E, Devereux RB (2002a). Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 105:1071-1076.
- Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Gerdts E, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Dahlof B, Aurigemma GP, Devereux RB (2002b). Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) Study. *Circulation* 106, 227-32.
- Wachtell K, Papademetriou V, Smith G, Gerdts E, Dahlof B, Engblom E, Aurigemma GP, Bella JN, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB (2004). Relation of impaired left ventricular filling to systolic midwall mechanics in hypertensive patients with normal left ventricular systolic chamber function: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 148, 538-44.
- Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Leroy EC, Vasan RS (2003a). Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 108, 977-82.
- Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS (2003b). The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 138, 907-16.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS (2004). Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350, 655-63.
- Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Antikainen R, Mahonen M, Katzmarzyk PT, Hu G (2010). Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to heart failure among finnish men and women. *J Am Coll Cardiol* 56, 1140-8.
- Watson CJ, Ledwidge MT, Phelan D, Collier P, Byrne JC, Dunn MJ, McDonald KM, Baugh JA (2011). Proteomic analysis of coronary sinus serum reveals leucine-rich alpha2-glycoprotein as a novel biomarker of ventricular dysfunction and heart failure. *Circ Heart Fail* 4, 188-97.
- Wendel-Vos GCW, Ooijendijk WTM, van Baal PHM, Storm I, Vijgen SMC, Jans M, Hopman-Rock M, Schuit AJ, de Wit GA, Bemelmans WJE (2005). Kosteneffectiviteit en gezondheidswinst van behalen beleidsdoelen bewegen en overgewicht. *Onderbouwing Nationaal Actieplan Sport en Bewegen. RIVM-rapport 260701001. Bilthoven.*
- Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van Der Velde G, Tu JV, Lee DS, Goodman SG, Petrella R, O'flaherty M, Krahn M, Capewell S

- (2010). Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA* 303, 1841-7.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G (2001). Heart failure in the general population of men--morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 249, 253-61.
- Williams B, Lacy PS (2010). Central haemodynamics and clinical outcomes: going beyond brachial blood pressure? *Eur Heart J* 31, 1819-22.
- Wilson PW, D'agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 162, 1867-72.
- Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, Rosen BD, Mcclelland RL, Bluemke DA, Lima JA (2010). Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J* 31, 875-82.
- Yan RT, Fernandes V, Yan AT, Cushman M, Redheuil A, Tracy R, Vogel-Claussen J, Bahrami H, Nasir K, Bluemke DA, Lima JA (2010). Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 160, 479-86.
- Yeh RW, Go AS (2010a). Rethinking the epidemiology of acute myocardial infarction: challenges and opportunities. *Arch Intern Med* 170(9): 759-64.
- Yeh RW, Sidney S (2010b). Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 362(23): 2155-65.
- Zeijl E, Crone M, Wiefferink K, Keuzenkamp S, Reijneveld M (2005). Kinderen in Nederland. SCP, Sociaal Cultuur Planbureau, Den Haag.

Woordenlijst

Atherosclerose

Slagaderverkalking. Plaatselijke ophoping van bloedplaatjes, bloedcellen en cholesterol in de vaatwand waardoor een vernauwing in het bloedvat ontstaat. Ook kan van zo'n ophoping een stukje losscheuren en verderop in het bloedvat een verstopping veroorzaken.

Body Mass Index (BMI)

Een veelgebruikte maat die de verhouding weergeeft van iemands gewicht (in kilo's) tot iemands lengte (in m²). Een getal groter dan 25) betekent dat iemand te zwaar is.

Diabetes

Diabetes mellitus is een stofwisselingsziekte waarbij het hormoon insuline onvoldoende functioneert. Insuline is nodig voor de opname van glucose (bloedsuiker) in de lichaamscellen, waar de glucose verbrand wordt en zo het lichaam voldoende energie geeft. Bij gezonde mensen zorgen cellen in de alvleesklier er voor dat er altijd precies genoeg insuline in het bloed vrijkomt om de hoeveelheid glucose in het bloed te verwerken. Bij mensen met diabetes zijn de lichaamscellen minder gevoelig voor insuline terwijl de alvleesklier te weinig insuline maakt om dat te compenseren. Het lichaam krijgt dan te weinig energie en er blijft te veel glucose in het bloed. Het lichaam probeert de glucose via de nieren kwijt te raken: men krijgt daardoor vaak enorme dorst en moet veel plassen. En te veel glucose in het bloed is op de lange duur schadelijk. Het kan leiden tot complicaties, bijvoorbeeld aan het hart, de nieren, de ogen of de voeten. De behandeling van mensen met diabetes is gericht op het verminderen van de klachten, het verbeteren van de bloedsuikerregulatie, de kwaliteit van leven, en het voorkómen van complicaties. Diabetes is (nog) niet te genezen.

Diastole

Zie Systole

Diastolische disfunctie

Zie Systolische disfunctie

Diuretica

Geneesmiddelen die de wateruitscheiding via de urine bevorderen: plaspillen. Omdat hartfalenpatiënten meestal 'vocht vasthouden', wat de klachten verergert, is het voorschrijven van diuretica een standaard onderdeel van de behandeling.

Echocardiografie

Beeldvormende techniek waarbij met de weerkaatsing door de weefsels in het lichaam van ultrakorte geluidsgolven inwendige structuren, waaronder die van het hart, zichtbaar gemaakt kunnen worden.

Ejectiefractie

De fractie, of het percentage, bloed dat bij een hartslag (samentrekking van de kamers) uit de kamer (ventrikel) geperst wordt.

Hartaanval

Zie Hartinfarct.

Hartfalen

De functie van het hart is het rondpompen van bloed (zie onder Hartfunctie). Bij verschillende hartziektes (zie onder Hartziektes) kan het hart deze functie niet meer goed uitvoeren, met andere woorden: de pompfunctie is verminderd. Dit heeft twee gevolgen. Ten eerste krijgen de cellen, organen en spieren in het hele lichaam niet voldoende zuurstof en voedingsmiddelen meer. Dit geeft eerst bij inspanning en later zelfs in rust verschijnselen als kortademigheid en niet meer in staat zijn een inspanning te leveren. Ten tweede 'hoopt bloed zich op achter het hart': in de vaten die bloed toevoeren naar het hart bevindt zich te veel bloed, waardoor vocht uit de bloedbaan wordt gedrukt. Daardoor komt er vocht in de longen en in de benen.

De combinatie van verschijnselen die het gevolg zijn van de tekortschietende pompfunctie noemt men hartfalen. Het is een chronische ziekte die langzaam erger wordt, maar die soms ook plotseling sterk kan verslechteren.

Hartfunctie

De werking van het hart. Het hart werkt als een pomp die ongeveer 60-70 keer per minuut samentrekt en zo het bloed via de bloedvaten door het lichaam pompt. Alle spieren, cellen en organen in het lichaam hebben de zuurstof en de voedingsstoffen nodig die door het bloed worden aangevoerd. Iedere hartslag wordt ingeleid door een elektrisch signaal. Het hartritme wordt bepaald door deze elektrische signalen.

Hartinfarct (hartaanval)

Afsterven van een deel van de hartspier, ten gevolge van blijvend zuurstoftekort door een afsluiting van een kransslagader. Het woord 'hartaanval' wordt meestal gebruikt als synoniem voor hartinfarct. In feite is het echter een ruimer begrip en omvat ook de plotse dood ten gevolge van een fatale hartritmestoornis.

Hartziekte

Verzamelnaam voor alles waardoor de functie van het hart wordt bedreigd. Dit kunnen afwijkingen zijn van de vorm van het hart, of van het 'elektrische systeem', van de hartkleppen, of van de kransslagaderen (de bloedvaten die het hart zelf van bloed voorzien). De hartziekte die het meest voorkomt is het hartinfarct (zie daar).

Hypercholesterolemie

Te veel cholesterol in het bloed. Dit vergroot het risico op hart- en vaatziekten.

Hypertensie

Een te hoge bloeddruk. Meestal wordt een systolische (zie daar) bloeddruk van hoger dan 140 (mmHg) als te hoog beschouwd.

Incidentie

Het aantal nieuwe ziektegevallen van een bepaalde ziekte per periode (meestal een jaar). Meestal uitgedrukt in een getal dat het aantal per jaar per 1000 mensen in de bevolking weergeeft. Als een groep over langere tijd gevolgd wordt is het gebruikelijk de incidentie uit te drukken als aantal nieuwe gevallen per persoonjaar (*person-year*).

MRI

Afkorting voor Magnetic Resonance Imaging. Beeldvormende techniek waarbij de patiënt in een sterk magneetveld wordt gebracht, waarna met behulp van signaalanalyse door een computer een dynamische driedimensionaal beeld

(eigenlijk vierdimensionaal, met de tijd meegerekend) van het hart gevormd kan worden.

Obees/obesitas

Obesitas is sterk overgewicht. Meestal wordt iemand met een BMI (zie Body Mass Index) van 30 of hoger obees genoemd.

Prevalentie

Het totale aantal mensen met een bepaalde ziekte dat op een gegeven moment in de bevolking aanwezig is. Meestal uitgedrukt als een percentage (aantal per 100 mensen in de bevolking).

QALY

Een voor kwaliteit van leven 'gecorrigeerd' levensjaar (een acroniem uit het Engels: Quality Adjusted Life Year). Dit is gebaseerd op het idee dat een jaar leven met een ziekte minder waard is dan een leven in gezondheid. Het is een getal tussen 0 en 1, waarbij 1 een jaar in gezondheid betekent, en een heel klein getal een jaar met een ernstige ziekte.

Systole

Iedere hartslag met de daaropvolgende pauze tot de volgende hartslag bestaat uit een systole en een **diastole**. De systole is het samentrekken van de spierwand van de hartkamers (ventrikel) waarbij het bloed in de ventrikels in de levensslagader (aorta) geperst wordt. Na de samenstrekking ontspannen de ventrikels zich weer en begint de diastole, waarbij de ventrikels weer volstromen met bloed. Tijdens dit proces openen en sluiten de kleppen tussen aorta en linkerventrikel, tussen de longslagader en de rechterventrikel, en tussen de boezems en kamers zich volgens een vast patroon.

Systolische bloeddruk

Ook 'bovendruk' genoemd. De bloeddruk vlak na een hartslag, wanneer het hart net heeft samengetrokken en een nieuwe hoeveelheid bloed in de aderen heeft geperst. Het is de hoogste druk. Daar tegenover staat de diastolische druk ('onderdruk'): de druk vlak voor de volgende hartslag.

Systolische disfunctie

De verminderde of gestoorde functie van het hart wordt gewoonlijk onderscheiden naar de fase van de hartcyclus waarin de stoornis zich voordoet: systole of diastole. Bij een systolische disfunctie is de uitdrijving van het bloed uit de ventrikels minder dan normaal. Bij een **diastolische disfunctie** verloopt de vulling van de ventrikels met bloed tijdens de diastole niet goed. Het onderscheid wordt gemaakt met behulp van echo- of MRI-beelden. Voorts wordt een onderscheid gemaakt naar gelang de harthelft waar de storing zich voordoet: linkerventrikel of rechterventrikel.

Bijlage 1 Het Chronische Ziekten Model

De berekeningen en modelsimulaties zijn uitgevoerd met het Chronische Ziekten Model. Uitvoerige beschrijvingen van dit model zijn elders gegeven. Hier vatten we de voornaamste kenmerken samen.

Chronisch Ziekten Model

Het CZM is ontworpen en ontwikkeld om een belangrijk deel van de gezondheidstoestand en gezondheidsrisico's van de Nederlandse bevolking te beschrijven (Hoogenveen et al., 2010). In de vorm van simulaties kunnen verschillende mogelijke ontwikkelingen en scenario's onderzocht worden. De simulaties zijn gebaseerd op de verdeling van risicofactoren en (chronische) ziekten onder de Nederlandse bevolking en op de grootte van het risico op ziekten, dat samenhangt met de afzonderlijke risicofactoren.

Input

De 'input' van het model bestaat uit getallen die weergeven hoe bij aanvang van de simulatie de verdelingen zijn van de risicofactoren en ziekten, de incidenties van de verschillende ziekten, de jaarlijkse sterftcijfers, de relatieve risico's die het verband uitdrukken tussen risicofactor en kans op ziekte en sterfte, en de jaarlijkse kansen om in een ongunstigere (of juist gunstigere) risicofactorklasse terecht te komen. Al deze getallen zijn gespecificeerd naar leeftijd en geslacht. De bronnen waar deze schattingen van zijn afgeleid zijn divers. Steeds is de geschiktste bron gekozen. Vijf Nederlandse huisartsenregistraties zijn gebruikt voor schattingen van prevalentie en incidentie van de ziekten. CBS-statistieken zijn gebruikt voor bevolkingsaantallen en sterftcijfers. De verdeling van risicofactoren is grotendeels gebaseerd op Nederlandse bevolkingsonderzoeken, in het bijzonder de MORGEN-studie. Literatuurstudies zijn gedaan om waardes voor de relatieve risico's te schatten. Ten slotte zijn ook de kosten van ziekten per persoon en per ziekte, evenals 'gewichten' die kwaliteit van leven aanduiden elementen van input.

Simulaties

De kenmerken die vastliggen aan het begin van een simulatie zijn het aantal mensen (verdeeld naar leeftijd en geslacht), de verdeling van risicofactoren en de aanwezigheid van chronische ziekten. De aan hartfalen gerelateerde risicofactoren zijn de body mass index (BMI), bloeddruk, en een doorgemaakt hartinfarct. Vanwege dat laatste verband zijn ook cholesterol, diabetes, lichamelijke activiteit en een aantal voedingsfactoren indirect aan hartfalen gerelateerd. Uitgaande van een zo vastgelegde beginsituatie, bepalen overgangskansen (transities) de toekomstige ontwikkelingen, die verlopen in stappen van 1 jaar. Iedereen heeft bij elke stap een bepaalde kans om een specifieke ziekte te krijgen, zoals kanker, een hartinfarct of hartfalen. De kansen op ziekte en sterfte hangen af van leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van risicofactoren. De met hartfalen samenhangende risicofactoren bepalen dus de kans om in het volgende jaar hartfalen te krijgen. Mensen met een chronische ziekte hebben vervolgens een grotere kans om (in de volgende 1-jaars tijdstap in het model) te overlijden dan mensen zonder ziekten. Simulaties vervolgen dus het vóórkomen van risicofactoren, ziekten, en sterfte over de tijd in stappen van 1 jaar. Met deze gesimuleerde gegevens is vervolgens een aantal uitkomsten te berekenen, zoals totale aantallen ziektegevallen, gewonnen levensjaren, kosten, QALY's en (gezonde) levensverwachting.

Scenario's

Een scenario wordt gedefinieerd door een wijziging aan te brengen in de inputparameters: bijvoorbeeld een andere verdeling van risicofactoren, of gewijzigde transitiekansen. Deze wijzigingen kunnen het effect weergeven van een werkelijke of hypothetische interventie, of ze kunnen een trend weerspiegelen. De veranderde parameters hebben tot gevolg dat de uitkomsten zoals hierboven genoemd anders zullen zijn dan bij het basisscenario.

Risicofactoren

Een beschrijving van de voor hartfalen relevante risicofactoren in het CZM is in de hoofdtekst gegeven.

Toekomstprojecties

In dit rapport is als tijdshorizon het jaar 2025 gekozen. Het CZM reproduceert vrij nauwkeurig de bevolkingsprojecties van het CBS. Zeker op een termijn van 15 jaar kunnen die als tamelijk betrouwbaar beschouwd worden. Volgens de CBS-prognose (CBS, 2004) zal tussen 2005 en 2025 de bevolking toenemen van 16,3 miljoen tot 16,9 miljoen. Het aandeel 65-plussers zal toenemen van 14% naar 21%.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl