

Aanbevelingen ten aanzien van secundaire preventie na TIA of herseninfarct uit de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding

Recommendations on secondary prevention after TIA or cerebral infarction from the guideline Cerebral infarction and intracranial hemorrhage

Prof. dr. R.M. van den Berg-Vos¹, dr. S.M. Zuurbier², drs. A.F.E. Verburg-Oorthuizen³

SAMENVATTING

In dit artikel worden de aanbevelingen uit de in 2018 geautoriseerde en in 2019 geamendeerde richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding besproken, in het bijzonder de medicamenteuze behandeling van patiënten met een TIA of herseninfarct middels plaatjesaggregatieremming en bloeddruk- en cholesterolverlagende therapie.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(4):141-6)

SUMMARY

This article discusses the recommendations for medical treatment for patients with TIA or cerebral infarction, which are presented in the new Dutch guideline Cerebral infarction and intracranial hemorrhage. It concerns treatment advises on antiplatelet and blood pressure and cholesterol lowering treatment.

INLEIDING

Patiënten hebben na een 'transient ischaemic attack' (TIA) of herseninfarct een vergelijkbaar risico om te overlijden als patiënten met een coronaire hartziekte. De richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding behandelt alleen de medicamenteuze behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct.¹ Voor niet-medicamenteuze adviezen wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement uit 2011 en naar de herziene versie.^{2,3} Voor medicamenteuze interventies geldt dat slechts beperkt bewijs beschikbaar is voor jonge patiënten (<50 jaar) en patiënten ouder dan 80 jaar. De beschikbare studies vinden een onverminderd effect van secundaire preventie bij oude-

ren. Bij de overweging om secundaire preventie te starten bij ouderen is in het algemeen het hanteren van een leeftijds-grens niet zinvol. Een goede inschatting van individuele karakteristieken, waaronder vasculaire risicofactoren, functionele status, kwetsbaarheid en levensverwachting dient de keuze en de gehanteerde streefwaarden te sturen.³ Achtereenvolgens zal hier de behandeling met plaatjesaggregatieremming en bloeddruk- en cholesterolverlagende therapie besproken worden. Voor adviezen over de behandeling van non-valvulair atriumfibrilleren met klassieke orale anticoagulantia of directe orale anticoagulantia (DOAC's) bij patiënten met een TIA of herseninfarct verwijzen we naar de richtlijn zelf.¹

¹neuroloog, afdeling Neurologie, OLVG locatie West, Amsterdam, en Amsterdam UMC, ²aios neurologie, afdeling Neurologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ³huisarts, Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. R.M. van den Berg-Vos, neuroloog, OLVG locatie West, Postbus 9243, 1006 AE Amsterdam, tel.: 020 510 87 80, e-mailadres: r.vandenberg-vos@olvg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Budget vanuit Federatie Medisch Specialisten ten aanzien van richtlijnontwikkeling en SKMS-project onderhoud Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding

Trefwoorden: cholesterolverlaging, herseninfarct, hypertensie, plaatjesaggregatieremming, secundaire preventie, 'transient ischaemic attack'.

Keywords: cerebral infarction, cholesterol lowering, hypertension, platelet aggregation inhibition, secondary prevention, transient ischaemic attack.

ONTVANGEN 18 JANUARI 2019, GEACCEPTEERD 6 MEI 2019.

PLAATJESAGGREGATIEREMMING ACETYLSALICYLZUUR + DIPYRIDAMOL VERSUS CLOPIDOGREL

Acetylsalicylzuur is de enige plaatjesaggregatieremmer waarvan de effectiviteit in vergelijking met placebo is onderzocht in de acute fase na een herseninfarct. Een korte behandeling met een hogere dosering acetylsalicylzuur (300 mg gedurende 2 weken of 160 mg gedurende 4 weken) blijkt effectief in het voorkomen van een recidief herseninfarct of overlijden.⁴ Er is geen onderzoek gedaan naar de optimale dosering acetylsalicylzuur, noch naar de optimale duur van deze dosering in de acute fase. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de combinatiebehandeling van acetylsalicylzuur en dipyridamol een relatieve risicoreductie van 22% opleverde op het optreden van ernstige vasculaire complicaties in vergelijking met monotherapie met acetylsalicylzuur.^{5,6} Er is ook geen onderzoek naar de effectiviteit van monotherapie met clopidogrel versus acetylsalicylzuur in de acute fase na een TIA of herseninfarct. Over het gebruik van clopidogrel in de acute fase na een herseninfarct zijn wel farmacokinetische gegevens beschikbaar: met een eenmalige oplaaddosering van 300 mg is de plaatjesaggregatieremming meteen maximaal.⁷

In de CAPRIE-studie werd in de subacute fase acetylsalicylzuur versus clopidogrel onderzocht bij patiënten met vasculaire risicofactoren. In de subgroep van patiënten met een herseninfarct of TIA bleek clopidogrel net zo effectief als acetylsalicylzuur monotherapie als secundaire preventie (relatieve risicoreductie 7%, 95% BI -5,7 tot 18,7).⁸ De samengestelde uitkomstmaat betrof herseninfarct, myocardinfarct en sterfte als gevolg van een vasculaire gebeurtenis. In de PROFESS-studie is de combinatie acetylsalicylzuur 25 mg en dipyridamol 2 dd 200 mg vergeleken met clopidogrel monotherapie 75 mg.⁹ De primaire uitkomstmaat was recidief herseninfarct of hersenbloeding. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen in optreden van de primaire uitkomstmaat (HR 1,01; 95% BI 0,92 tot 1,11).

Gezien de niet-inferieure effectiviteit van clopidogrel - niet alleen met betrekking tot de uitkomsten recidief herseninfarct of hersenbloeding, maar ook van totale mortaliteit en mortaliteit door een vasculaire oorzaak - en de voordelen ten opzichte van acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol ten aanzien van bijwerkingen, therapietrouw en kosten, is het advies bij patiënten die starten met plaatjesaggregatieremmers clopidogrel voor te schrijven. Start met een eenmalige oplaaddosis van 300 mg, gevolgd door eenmaal daags 75 mg. Bij patiënten die reeds succesvol worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol is er geen reden om over te stappen naar clopidogrel.

COMBINATIETHERAPIE IN DE ACUTE FASE

De combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur is op de lange termijn niet effectiever dan clopidogrel monotherapie of acetylsalicylzuur monotherapie voor secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, en geeft een verhoogd risico op bloedingen.^{10,11} Twee trials, de CHANCE uit 2013 en de POINT uit 2018, onderzochten duale therapie met dagelijkse doseringen clopidogrel en acetylsalicylzuur bij patiënten met een hoog-risico-TIA (gedefinieerd als een ABCD²-score ≥ 4) of niet-invaliderend herseninfarct (gedefinieerd als een 'National Institutes of Health Stroke Scale' (NIHSS)-score ≤ 3) vergeleken met acetylsalicylzuur monotherapie, zo snel mogelijk gestart na het ontstaan van de verschijnselen.^{12,13} In de CHANCE-trial werd slechts gedurende 21 dagen duale therapie toegepast, waarna werd overgegaan op clopidogrel monotherapie. De POINT-trial onderzocht het verschil tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur en placebo gedurende 90 dagen. Beide trials lieten zien dat duale therapie significant effectiever was in het voorkomen van herseninfarcten dan alleen acetylsalicylzuur. In de CHANCE-trial werd geen verhoogd risico op bloedingen waargenomen en in de POINT-trial was er een significant hoger risico op een ernstige bloeding in de groep die was behandeld met duale therapie. In de POINT-trial werd in de eerste week bijna het gehele effect op de incidentie van ischemische complicaties bereikt, terwijl meer dan de helft van de bloedingscomplicaties in de periode na 21 dagen optrad. Dit is plausibel, omdat het recidief risico op herseninfarct hoog is in de eerste dagen direct na een TIA of licht herseninfarct. Het bloedingsrisico blijft ook op de langere termijn verhoogd.¹⁴

Omdat de duur van de interventie en de doseringen verschilden tussen de 2 genoemde studies, is het niet zinvol om ze te combineren in een kwantitatieve meta-analyse. Uit de studies lijkt het langer dan 90 dagen gebruik van clopidogrel en acetylsalicylzuur niet tot een effect op de incidentie van recidief ischemische complicaties te leiden dat opweegt tegen het verhoogde risico op ernstige bloedingen. Daarnaast is het belangrijk dat het behandelcontrast in de eerste 3 weken in alle trials bestond uit acetylsalicylzuur + clopidogrel versus acetylsalicylzuur alleen. Er is geen directe informatie over het effect van acetylsalicylzuur + clopidogrel versus clopidogrel, noch van acetylsalicylzuur en clopidogrel versus acetylsalicylzuur en dipyridamol. De werkgroep is op grond hiervan tot de conclusie gekomen dat na een hoog-risico-TIA (ABCD² ≥ 4) of licht, niet-invaliderend herseninfarct (NIHSS-score ≤ 3) gedurende maximaal 3 weken duale therapie met

TABEL 1. Stappenplan ongecompliceerde essentiële hypertensie bij patiënten met lichte huidskleur, ouder dan 50 jaar.

Stap	Antihypertensiva
1	Thiazidediureticum of calciumantagonist
2	Voeg ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB)* toe
3	Combineer thiazidediureticum, ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) en calciumantagonist
4	Overweeg verwijzing naar afdeling Interne geneeskunde

* bij ACE-remmer geen ARB starten en andersom ook niet! ACE='angiotensin converting enzyme', ARB=angiotensinereceptorblokker

acetylsalicylzuur + clopidogrel overwogen kan worden. Deze conclusie zal opgenomen worden in de nieuwe versie van de richtlijn. Het advies is om zo snel mogelijk te starten met plaatjesaggregatieremming, maar bij behandeling met alteplase pas na 24 uur.

MAAGBESCHERMING

Clopidogrel en laaggedoseerd acetylsalicylzuur geven door het trombocytenaggregatieremmende effect een verhoogd risico op maagbloedingen. Clopidogrel verschilt echter van laaggedoseerd acetylsalicylzuur: het direct eroderende effect door remming van COX1-receptoren ontbreekt bij clopidogrel. Waarschijnlijk is daarom het bleedingsrisico bij clopidogrelgebruik lager dan bij laaggedoseerd acetylsalicylzuur. Behandel patiënten daarom niet standaard met een protonpompremmer naast clopidogrel.¹⁵ Bij het starten van duale therapie wordt geadviseerd gedurende maximaal 3 weken pantoprazol 40 mg 1dd voor te schrijven. Bij het continueren van alleen clopidogrel kan dit weer gestaakt worden, indien er geen andere indicatie voor maagbescherming is.¹⁶

BLOEDDRUKVERLAGING STREEFWAARDE BLOEDDRUK

Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor zowel een eerste als een recidief herseninfarct of hersenbloeding. Naar welke waarden dient te worden gestreefd bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct? Het is bewezen dat verlaging van de bloeddruk tot minstens 140/90 mmHg het risico op cardiovasculaire uitkomsten verlaagt. Er is onvoldoende bewijs dat verdere verlaging tot onder 130/80 mmHg het risico verder vermindert. De streefwaarde voor de spreekuurbloeddruk van <140/90 mmHg komt overeen met een streefwaarde

TABEL 2. Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties.³

	Geneesmiddel
Vehoogde albuminurie (> 3 mg/mmol albumine/creatinine)	ACE-remmer/ARB
Eerder myocardiinfarct/coronairlijden	β-blokkers, ACE-remmer/ARB
Angina pectoris	β-blokkers, calciumantagonist
Hartfalen	ACE-remmer/ARB, β-blokkers, thiazidediuretica, mineralocorticoidreceptorantagonist
Atriumfibrilleren	β-blokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblockers, ACE-remmer/ARB, mineralocorticoidreceptorantagonist
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-remmer
Diabetes mellitus	ACE-remmer/ARB
Zwangerschap	Methyldopa, labetalol, calciumantagonist
Zwarte personen	thiazidediuretica en calciumantagonisten

ACE='angiotensin converting enzyme', ARB=angiotensinereceptorblokker

van <135/85 mmHg voor het ambulante daggemiddelde en de thuis gemeten bloeddruk.²

KEUZE ANTIHYPERTENSIVUM

Onder de antihypertensiva die in gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met een herseninfarct zijn onderzocht vallen bètablokkers, renine-angiotensinesysteem (RAS)-blokkers (bestaande uit 2 groepen, namelijk de angiotensine-converterend-enzym (ACE)-remmers en angiotensinereceptorblokkers (ARB's)), diuretica en calciumantagonisten. Het effect van bloeddrukverlaging op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten na een TIA of herseninfarct wordt in de richtlijn aan de hand van 4 studies besproken.¹⁷⁻²⁰ Deze studies laten zien dat er geen bewijs is dat bètablokkers het recidiefrisico op een herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij deze patiënten gunstig beïnvloeden. Voor RAS-blokkers is een significante, maar bescheiden vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis aantoonbaar. Alleen voor diuretica in combinatie met een ACE-remmer of ARB is een belangrijke reductie van het recidiefrisico op een herseninfarct aangetoond.

Met betrekking tot de keuze voor welk type thiazidediureticum (chloortalidon, indapamide en hydrochloorthiazide) hebben chloortalidon en indapamide de voorkeur, vanwege het pleiotrope effect op onder andere bloedplaatjes. Hoewel uit een recente Deense studie blijkt dat het gebruik van hydrochloorthiazide kan leiden tot een verhoogd risico op 2 soorten huidkanker, namelijk basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom, blijft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen positief over het gebruik van dit middel.^{21,22} Het risico op het deze 2 soorten huidkanker is pas verhoogd na langdurig gebruik, namelijk na 6 tot 22 jaar. Dit verhoogde risico wordt toegeschreven aan de fotosensibiliteit door hydrochloorthiazide.

Voor calciumantagonisten is slechts beperkt bewijs beschikbaar: in een onderzoek van matige kwaliteit was geen verschil waarneembaar in het recidief risico tussen calciumantagonisten en een ARB. Daarbij dient vermeld te worden dat bij de primaire preventie van een hersenbloeding of herseninfarct bij patiënten met hypertensie calciumantagonisten een iets betere bescherming lijken te geven met betrekking tot het risico op een herseninfarct dan ACE-remmers.²³⁻²⁷

Voor extra informatie over de keuze van een type antihypertensivum wordt verwezen naar de richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement.³ In de dagelijkse praktijk wordt bij de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct vaak gebruikgemaakt van een stappenplan (zie *Tabel 1*). De keuze kan verder worden beïnvloed door diverse specifieke kenmerken of condities (zie *Tabel 2*). Combineren van geneesmiddelen uit verschillende klassen leidt tot een ongeveer 5 keer sterkere bloeddrukverlaging dan het verdubbelen van de dosis van een geneesmiddel.²³ Daarbij verminderen mogelijk de bijwerkingen van de afzonderlijke middelen.³

START ANTIHYPERTENSIVUM

Er zijn geen gegevens bekend over het beste moment om te starten met de behandeling van hypertensie na een TIA of herseninfarct. De werkgroep is van mening dat het redelijk is om pas te starten als patiënten medisch en neurologisch stabiel zijn, en orale of enterale toediening mogelijk is. In de praktijk komt het er vaak op neer dat er meteen gestart kan worden als patiënten op de TIA-service komen en wordt er vaak voor gekozen om behandeling na een herseninfarct na 1 of 2 weken op te starten bij een stabiele medische situatie.

CHOLESTEROLVERLAGING STREEFWAARDE LDL-CHOLESTEROL

Behandeling van patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt met statines verlaagt het risico op een recidief herseninfarct of nieuwe cardiovasculaire gebeurte-

nis.²⁸ Patiënten dienen na een TIA of herseninfarct dus behandeld te worden met cholesterolverlagende therapie, tenzij uitsluitend een andere oorzaak dan atherosclerose is aangetoond. De Amerikaanse en Europese richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement houden bij patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen met een zeer hoog risico een bovengrens voor het LDL-cholesterol van 1,8 mmol/l (70 mg/dl in internationale literatuur) aan vanwege het lagere risico op recidief cardiovasculaire gebeurtenissen onder deze waarde.²⁹

Door inzichten uit recente studies en richtlijnen is besloten bij een deel van de TIA- en herseninfarctpatiënten, namelijk die met een hoog risico op recidief cardiovasculaire gebeurtenissen, deze bovengrens te verschuiven naar 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Het betreft patiënten met een TIA of herseninfarct en atherosclerose van de slagaders in de hals of intracranieel (> 50% stenose), of reeds bekende atherosclerose van de coronairvaten (bij coronairlijden met > 50% stenose en/of doorgemaakte percutane coronaire interventie) of andere lichaamsslagaders (bijvoorbeeld perifeer arterieel vaatlijden) óf een lacunair infarct.

NIEUWE KLASSE CHOLESTEROLVERLAGERS

De nieuwste cholesterolverlagingsmiddelen, PCSK9-antilichamen, verlagen het LDL-cholesterol zeer sterk, maar zijn qua effectiviteit en veiligheid nog beperkt onderzocht. Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare, orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij patiënten met uitgebreid of progressief vaatlijden in de vorm van onder andere recidiverende (cerebro) vasculaire gebeurtenissen, die de genoemde LDL-C-streefwaarden niet bereiken met maximaal verdraagbare, orale lipidenverlagende medicatie. Hiervoor gelden specifieke goedingscriteria.³

CONCLUSIE

In de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding wordt ten aanzien van secundaire preventie meer dan tevoren behandeling op maat geadviseerd: start met bloeddrukverlagende therapie bij hypertensie afhankelijk van individuele patiëntkarakteristieken en bepaal bij de keuze voor cholesterolverlagende therapie de streefwaarde van het LDL-cholesterol en daarmee de intensiteit van de statine aan de hand van de oorzaak van de TIA of het herseninfarct. Daarbij dient onderscheid te worden gemaakt tussen bewezen atherosclerose en de aanwezigheid van andere vasculaire risicofactoren. Schrijf geen statine voor bij een uitsluitend cardio-embolische oorzaak of zeldzame, andere oorzaken. Voor plaatjesaggregatieremming geldt dat op lange termijn clopidogrel monotherapie de eerste keus

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Behandel patiënten met een TIA of herseninfarct zonder argumenten voor een cardio-embolische origine met plaatjesaggregatieremming:
 - clopidogrel eenmalige oplaaddosis 300 mg, gevolgd door eenmaal daags 75 mg (eerste keus), of:
 - acetylsalicylzuur oplaaddosis 160 tot 300 mg, minimaal eenmalig, gevolgd door acetylsalicylzuur eenmaal daags 30 tot 100 mg in combinatie met dipyridamol tweemaal daags 200 mg retard (tweede keus), of:
 - alleen acetylsalicylzuur in bovengenoemde doseringen (derde keus).
- 2** Overweeg patiënten met een hoog-risico-TIA of licht, niet-invaliderend herseninfarct te behandelen met duale plaatjesaggregatieremming (clopidogrel plus acetylsalicylzuur) gedurende niet langer dan 3 weken. Ga uiterlijk na 3 weken over op de gebruikelijke plaatjesaggregatieremmer(s).
- 3** Verlaging van de bloeddruk na een TIA of herseninfarct lijkt het risico op een recidief TIA of herseninfarct vooral te verminderen indien een diureticum onderdeel is van de behandeling.
- 4** Bij start van een tweede middel is het te overwegen om een RAS-blokker of calciumantagonist toe te voegen, afhankelijk van individuele patiëntkarakteristieken (bijvoorbeeld etnische afkomst, comorbiditeit, comedicaatie en de elektrolytwaarden en nierfunctie). Bij patiënten die eerder elektrolytstoornissen ontwikkelden op een diureticum is de combinatie van een calciumantagonist en RAS-blokker een goed alternatief.
- 5** Behandel patiënten met een TIA of herseninfarct met een statine bij atherosclerose van de slagaders in de hals of intracranieel of reeds bekende atherosclerose van de coronairvaten of andere lichaamsslagaders óf een lacunair infarct. Streef bij deze patiënten met behulp van statines naar een LDL-cholesterolgehalte van < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Overweeg indien het doel niet wordt bereikt om de behandeling met een statine te intensiveren tot atorvastatine 80 mg of rosuvastatine 40 mg en/of ezitimibe 10 mg.
- 6** Schrijf geen statines voor aan patiënten met een TIA of herseninfarct met uitsluitend een cardio-embolische of zeldzame oorzaak zoals een dissectie, tenzij deze patiënten door vasculaire risicofactoren in een groep met zodanig hoog cardiovasculair risico vallen dat op basis daarvan behandeling met statines geïndiceerd is. In dat geval wordt behandeling met statines van matige intensiteit (bijvoorbeeld simvastatine 20 tot 40 mg, atorvastatine 10 tot 20 mg, rosuvastatine 5 tot 10 mg) aanbevolen, waarbij een waarde voor het LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) dient te worden nagestreefd.

vormt. Bij een hoog-risico-TIA ($ABCD^2 \geq 4$) of licht, niet-invaliderend herseninfarct (NIHSS-score ≤ 3) kan in de eerste 3 weken duale therapie met acetylsalicylzuur + clopidogrel overwogen worden.

REFERENTIES

1. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding, 2017. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/herseninfarct_en_hersенbloeding/startpagina_herseninfarct_-bloeding.html
2. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. 2011. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn.
3. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. 2019. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrm/samenvatting_richtlijn_cvrm.html#algemeen
4. The international stroke trial (ist): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International stroke trial collaborative group. *Lancet* 1997;349:1569-81.
5. Group ES, et al. *Lancet* 2006;367:1665-73.
6. Diener HC, et al. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
7. Muller I, et al. *Heart* 2001;85:92-3.
8. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
9. Diener HC, et al. *Lancet Neurol* 2008;7:875-84.
10. Diener HC, et al. *Lancet* 2004;364:331-7.
11. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
12. Wang Y, et al. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
13. Johnston SC, et al. *N Engl J Med* 2018;379:215-25.
14. Grotta JC. *N Engl J Med* 2018;379:291-2.
15. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Maagklachten (3e herziening). Utrecht. 2013.
16. Knol W, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A8904.

17. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993;24:543-8.
18. Arima H, et al. *J Hypertens* 2010;28:395-400.
19. Yusuf S, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
20. Schrader J, et al. *Stroke* 2005;36:1218-26.
21. Pedersen SA, et al. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-81.
22. College ter beoordeling van Geneesmiddelen. Nieuw onderzoek: langdurig gebruik van hydrochloorthiazide kan huidkanker veroorzaken. Beschikbaar via: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2018/10/30/nieuw-onderzoek-langdurig-gebruik-van-hydrochloorthiazide-kan-huidkanker-veroorzaken>.
23. Law MR, et al. *BMJ* 2009;338:b1665.
24. Verdecchia P, et al. *Hypertension* 2005;46:386-92.
25. Lee VH, et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:916.
26. Arima H, et al. *J Hypertens* 2006;24:1201-8.
27. Group PC. *Lancet* 2001;358:1033-41.
28. Baigent C, et al. *Lancet* 2005;366:1267-78.
29. Piepoli MF, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.