

Hart- en vaatziekten voorspellen bij ouderen

Emma van Bussel, Edo Richard, Wim Busschers, Ewout Steyerberg, Willem van Gool, Eric Moll van Charante, et al.

Bestaande predictiemodellen geven een slechte voorspelling van het cardiovasculair risico bij ouderen. Een nieuw model laat zien dat op hogere leeftijd systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-cholesterol als voorspellers minder belangrijk worden, maar polyfarmacie en apathie steeds belangrijker.

Bij ouderen bieden richtlijnen onvoldoende houvast voor cardiovasculair risicomanagement. De tabel die huisartsen gebruiken om de risico's op hart- en vaatziekten te exploreren is ontwikkeld voor mensen jonger dan 70 jaar.¹ Voor ouderen blijkt dit model veel minder van toepassing.²

Een van de verklaringen is dat het verband tussen de traditionele risicofactoren en hart- en vaatziekten op hogere leeftijd zwakker wordt of zelfs omkeert ('omgekeerde epidemiologie').³ Speciaal voor ouderen heeft men alternatieve voorspellende factoren voorgesteld, zoals de concentratie C-reef proteïne (CRP), symptomen van apathie en polyfarmacie. Deze alternatieve factoren zijn echter nog onvoldoende geëvalueerd in predictiemodellen.

Een bijkomende verklaring is dat de meeste modellen er geen rekening mee houden dat veel ouderen overlijden aan een niet-cardiovasculaire oorzaak vóórdat een eventuele hart- en vaatziekte optreedt. De modellen overschatten daardoor het daadwerkelijke cardiovasculaire risico.² Wij ontwikkelden een predictiemodel voor fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten bij ouderen van 70 tot en met 78 jaar. We (her)evalueerden de voorspellende waarde van traditionele risicofactoren, exploreerden de aanvullende voorspellende waarde van niet-traditionele risicofactoren en hielden rekening met sterfte aan niet-cardiovasculaire oorzaken.

METHODE

Deelnemers

Voor dit onderzoek analyseerden we de gegevens van deelnemers aan Preventie van Dementie door Intensieve

Vaatzorg (preDIVA) die géén hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis hadden. PreDIVA is een clustergerandomiseerde trial, uitgevoerd tussen 2006 en 2015, naar het effect van intensieve vaatzorg. Dementie was de primaire en hart- en vaatziekten waren de secundaire uitkomst.⁴ In 116 huisartsenpraktijken voldeden 6762 patiënten van 70 tot en met 78 jaar aan de inclusiecriteria: geen dementie of aandoeningen die de follow-up zouden belemmeren.⁴ Van deze patiënten namen er 3526 deel aan het onderzoek en uit deze groep includeerden we de 2254 deelnemers die geen hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis hadden. Omdat er geen effect van de interventie op hart- en vaatziekten werd gevonden, hebben we de populatie als een cohort beschouwd.

Cardiovasculaire risicofactoren

Bij aanvang van het onderzoek stelden de praktijkonderzoekers van de huisartsenpraktijken onder meer de cardiovasculaire risicofactoren van de deelnemers vast. Voor onze analyse gebruikten we de traditionele risicofactoren uit de Systematic COronary Risk Evaluation in Older Persons (SCORE-OP): leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, roken, totaal cholesterol, HDL-cholesterol en diabetes mellitus type 2.⁵ Daarnaast selecteerden we elf niet-traditionele potentiële risicofactoren op basis van literatuur en aanwezigheid in onze database: familieanamnese voor hart- en vaatziekten, polyfarmacie (gebruik van vijf of meer soorten medicijnen gedurende minimaal drie maanden), gebruik van antihypertensiva, BMI, CRP, LDL-cholesterol, apolipoproteïne A1 (ApoA1), apolipoproteïne B (ApoB), ApoE-genotype, lichamelijke activiteit en symptomen van apathie. Laatstgenoemde bepaalden we op basis van de drie vragen over apathie uit de 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15): 'Bent u met veel activiteiten en interesses opgehouden?', 'Blijft u liever thuis dan uit te gaan en nieuwe dingen te doen?' en 'Voelt u zich energiek?'

Dit artikel is eerder verschenen als: Van Bussel EF, Richard E, Busschers WB, Steyerberg EW, Van Gool WA, Moll van Charante EP, Hoevernaar-Blom MP. A cardiovascular risk prediction model for older people: Development and validation in a primary care population. *J Clin Hypertens [Greenwich]* 2019;21:1145-52. Publicatie gebeurt met toestemming.

WAT IS BEKEND?

- Het verband tussen traditionele risicofactoren en hart- en vaatziekten neemt af op hogere leeftijd.

WAT IS NIEUW?

- Bij ouderen tussen 70 en 78 jaar zijn systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-cholesterol geen goede voorspellers meer voor een hart- en vaatziekte.
- Bij ouderen tussen de 70 en 78 jaar wordt de kans op een hart- en vaatziekte voorspeld door leeftijd, geslacht, roken, diabetes en, als nieuwe risicofactoren, polyfarmacie en apathie.
- De resultaten van de onderzochte predictiemodellen voor ouderen zijn bescheiden; ze moeten terdege onderzocht en gevalideerd worden voordat ze in de dagelijkse praktijk bruikbaar zijn.

Eindpunten en statistische analyse

Het eindpunt van ons onderzoek was de incidentie van hart- en vaatziekten, zowel fataal als niet-fataal, dat wil zeggen: sterfte aan of optreden van hartinfarct, beroerte, transient ischemic

attack (TIA), angina pectoris en perifeer vaatlijden. De periode tussen interventie en eindpunt bedroeg zes tot acht jaar. We ontwikkelden predictiemodellen met behulp van Cox proportional hazards-analyses en Fine-Gray proportional hazards-analyses, rekening houdend met de sterfte aan niet-cardiovasculaire oorzaken. Eerst werden modellen gemaakt voor de zeven traditionele risicofactoren. Vervolgens bepaalden we, uitgaande van de zeven traditionele en elf niet-traditionele variabelen, welke risicofactoren relevant waren. Leeftijd hielden we altijd in het model, omdat in onze populatie de leeftijdsspreiding gering was en omdat eerdere onderzoeken leeftijd aanwezen als een relevante voorspeller voor hart- en vaatziekten, ook op oudere leeftijd.

RESULTATEN

Voor 1811 (80%) van de geïncludeerde 2254 deelnemers beschikten we over gegevens over hart- en vaatziekten en (al dan niet cardiovasculaire) mortaliteit. Bij 24% van de geanalyseerde groep ontbrak informatie over één of meer risicofactoren. De ontbrekende informatie werd geïmputeerd om de gegevens maximaal te kunnen gebruiken en tot betrouwbaardere schattingen te komen.⁶

Tabel 1

Aanvangskenmerken van deelnemers met en zonder incidentie hart- en vaatziekten

	Alle	Zonder incidentie hart- en vaatziekten	Met incidentie hart- en vaatziekten	p*
Aantal	1811	1534 [84,7]	277 [15,3]	
Demografie				
gemiddelde leeftijd, jaren (SD)	74,1 [2,4]	74,1 [2,4]	74,2 [2,5]	0,36
man	717 [39,6]	588 [38,3]	129 [46,6]	0,01
Opleiding				0,39
< 7 jaar	392 [21,8]	330 [21,5]	62 [22,4]	
7-12 jaar	1169 [65,1]	1000 [65,2]	169 [61,0]	
> 12 jaar	235 [13,1]	193 [12,6]	42 [15,2]	
Kaukasisch	1741 [97,8]	1474 [96,1]	267 [96,4]	0,11
Traditionele cardiovasculaire risicofactoren [†]				
gemiddelde SBD, mmHg (SD)	155,6 [20,6]	154,9 [20,2]	158,9 [22,2]	0,01
gemiddeld totaal cholesterol, mmol/l (SD)	5,51 [1,04]	5,52 [1,03]	5,42 [1,12]	0,16
gemiddeld HDL-cholesterol, mmol/l (SD)	1,56 [0,42]	1,57 [0,42]	1,50 [0,40]	0,01
type-2-diabetes	302 [16,7]	236 [15,4]	66 [23,8]	< 0,001
roker	214 [11,8]	161 [10,5]	53 [19,1]	< 0,001
Niet-traditionele cardiovasculaire risicofactoren				
polyfarmacie	378 [20,9]	299 [19,5]	79 [28,5]	< 0,001
apathiesymptomen [3 items uit GDS-15]				0,01
0 items	1042 [57,7]	906 [59,1]	136 [49,1]	
1 items	484 [26,8]	402 [26,2]	82 [29,6]	
2 items	199 [11,0]	160 [10,4]	39 [14,1]	
3 items	80 [4,4]	61 [4,0]	19 [6,9]	

SD = standaarddeviatie; SBD = systolische bloeddruk; HDL = hogedichtheidlipoproteïne; GDS-15 = 15-item Geriatric Depression Scale.

Cijfers zijn n (%), tenzij anders aangegeven. Percentages zijn berekend over het aantal deelnemers van wie de betreffende gegevens beschikbaar waren. Ontbrekende gegevens voor de weergegeven risicofactoren: opleiding (n = 15), Kaukasisch (n = 30), SBD (n = 2), totaal cholesterol (n = 34), HDL-cholesterol (n = 32), roken (n = 2), apathie (n = 6).

* Significante verschillen zijn vetgedrukt.

† Voor de traditionele risicofactoren leeftijd en geslacht, zie onder Demografie.

[Tabel 1] toont de demografische aanvangskenmerken van de deelnemers met daarbij de zeven traditionele risicofactoren en de twee uiteindelijk relevant gebleken niet-traditionele risicofactoren. De gemiddelde leeftijd bij de start van het onderzoek was 74,1 jaar. Gedurende de follow-up van mediaan 6,2 jaar traden 277 eerste fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten op en overleden 94 deelnemers aan een niet-cardiovasculaire oorzaak.

De sterkste traditionele voorspellers waren roken (hazard ratio (HR) 1,85; 95%-BI 1,41 tot 2,43), diabetes (HR 1,63; 95%-BI 1,24 tot 2,13) en mannelijk geslacht (HR 1,32; 95%-BI 1,05 tot 1,65). Van de niet-traditionele risicofactoren bleken polyfarmacie (HR 1,41; 95%-BI 1,08 tot 1,83) en apathie (HR 1,19; 95%-BI 1,05 tot 1,34) voorspellende waarde te hebben.

[Tabel 2] toont de hazard ratio's voor het optreden van of overlijden aan hart- en vaatziekten in een model met traditionele en een model met niet-traditionele risicofactoren, gecorrigeerd voor niet-cardiovasculaire sterfte. In dit gecorrigeerde model zijn de hazard ratio's iets kleiner dan in het hierboven beschreven niet-gecorrigeerde model. Het traditionele model (c-waarde 0,64-0,65) presteerde iets beter (marginaal) dan het alternatieve model (c-waarde 0,63-0,64). Zie voor de absolute vijfjaarsrisico's op cardiovasculaire ziekte of sterfte voor mensen van 70 en 75 jaar op basis van deze modellen de originele publicatie.

BESCHOUWING

In dit onderzoek onder 1811 thuiswonende ouderen zonder hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis bleken leeftijd, mannelijk geslacht, roken en diabetes goede voorspellers voor hart- en vaatziekten, maar hadden drie andere traditionele risicofactoren (systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-cholesterol) geen voorspellende waarde. We testten elf andere, niet-traditionele risicofactoren en vonden dat polyfarmacie en symptomen van apathie eveneens voorspellende waarde hebben voor het optreden van een hart- en vaatziekten bij ouderen. Overigens waren de prestaties van beide predictiemodellen bescheiden.

Er zijn niet veel predictiemodellen voor hart- en vaatziekten bij thuiswonende ouderen. De voorspellende waarde van de bestaande modellen met traditionele risicofactoren loopt uiteen: in sommige modellen hebben alle risicofactoren voorspellende waarde bij ouderen, in andere draagt geen enkele risicofactor nog bij aan de voorspelling.^{5,7-9} Dit kan worden verklaard door verschillen in onderzoekspopulaties (leeftijdsspreiding, exclusiecriteria), eindpunten (ziekte en sterfte versus alleen sterfte) en onderzochte risicofactoren. Het door ons onderzochte predictiemodel bevat zes voorspellende factoren, maar systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-cholesterol zijn daar niet bij. Dit past binnen de theorie van de 'omgekeerde epidemiologie' bij ouderen.³ Meer onderzoek – van hoge kwaliteit – is echter nodig voordat men deze risicofactoren definitief mag afschrijven als voorspellers van hart- en vaatziekten bij ouderen.

Polyfarmacie en apathie zijn al eerder in verband gebracht met

Tabel 2

Twee predictiemodellen voor [sterfte aan] hart- en vaatziekte bij ouderen*

Risicofactor	Traditioneel model HR [95%-BI]	Alternatief model* HR [95%-BI]
Leeftijd per jaar	1,03 [0,99 tot 1,08]	1,03 [0,98 tot 1,08]
Man	1,31 [1,04 tot 1,64]	1,42 [1,14 tot 1,78]
SBD per mmHg	1,01 [1,00 tot 1,01]	-
Totaal cholesterol per mmol/l	1,05 [0,93 tot 1,18]	-
HDL per mmol/l	0,83 [0,63 tot 1,10]	-
Diabetes	1,60 [1,23 tot 2,08]	1,40 [1,07 tot 1,83]
Roken ja versus nee	1,76 [1,34 tot 2,30]	1,73 [1,31 tot 2,28]
Polyfarmacie ja versus nee	-	1,40 [1,08 tot 1,82]
Apathiesymptomen per punt	-	1,18 [1,05 tot 1,33]

SBD = systolische bloeddruk; HDL = hogedichtheidlipoproteïne; HR = hazard ratio; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

* Gecorrigeerd voor niet-cardiovasculaire sterfte. In de niet-gecorrigeerde modellen zijn de hazard ratio's iets groter.

† Niet-relevante traditionele risicofactoren in dit model zijn systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL. Toegevoegd zijn twee relevant gebleken niet-traditionele risicofactoren: polyfarmacie en apathie. Andere niet-traditionele risicofactoren die voor dit model geanalyseerd zijn, waren familieanamnese voor hart- en vaatziekte, gebruik van antihypertensiva, lichamelijke activiteit, BMI, CRP, LDL, apolipoproteïne A1, apolipoproteïne B en ApoE-genotype. Deze bleken geen voorspellende waarde te hebben.

hart- en vaatziekten bij ouderen.^{8,10} In onze modellen verbeterden ze de modelprestaties netto niet, maar het zijn mogelijk goed bruikbare nieuwe voorspellers, want ze zijn gemakkelijk vast te stellen, zonder extra kosten of invasief onderzoek. Hun voorspellende waarde is echter niet eerder onderzocht, dus onze resultaten zullen moeten worden getoetst in andere cohorten.

Toekomstig onderzoek naar hart- en vaatziekten bij ouderen zou rekening moeten houden met niet-cardiovasculaire sterfte. Omdat dit de werkelijkheid beter weerspiegelt, geeft het het absolute risico op hart- en vaatziekten beter weer.²

Sterke en zwakke punten

Ons onderzoek kende weinig exclusiecriteria. De geëxcludeerde deelnemers kwamen over het algemeen niet in aanmerking voor berekening van het cardiovasculair risico, bijvoorbeeld vanwege hun korte levensverwachting. Bovendien nam 48% van de geschikte populatie niet deel aan het preDIVA-onderzoek, dus selectiebias kan onze resultaten beïnvloeden hebben. Onze onderzoekspopulatie was echter vergelijkbaar met de Nederlandse bevolking wat betreft de prevalentie van risicofactoren, hart- en vaatziekten en cardiovasculaire sterfte.¹¹ Dat de interventiegroep van het preDIVA-onderzoek intensieve vaatzorg ontving, had geen invloed op onze uitkomsten. Deelnemers die uit onze analyse geëxcludeerd werden vanwege ontbrekende informatie over onderzoekseindpunten (20%) hadden minder vaak diabetes en waren vaker roker, fysiek inactief en hadden minder dan zeven jaar opleiding. We verwachten echter dat de relatie tussen de onderzochte risicofactoren en hart- en vaatziekten bij deze mensen niet



Polypharmacy en apathie zijn twee mogelijke nieuwe voorspellers van hart- en vaatziekten bij ouderen.

Foto: Shutterstock

anders is dan bij de geïncludeerde deelnemers. De resultaten van dit onderzoek kunnen daarom als representatief voor de dagelijkse huisartsenpraktijk worden beschouwd. Gelet op de bescheiden modelprestaties is het risico op misclassificatie in onze modellen evenwel aanzienlijk, daarom is voorzichtigheid geboden wanneer men ze gebruikt voor het schatten van risico's bij een individuele oudere.

Behandeling van risicofactoren die bij aanvang van het onderzoek werden vastgesteld kan de voorspellende waarde van met name bloeddruk en cholesterol hebben verminderd. In aanvullende analyses waarin gebruikers van statines en antihypertensiva geëxcludeerd werden, waren de resultaten echter niet anders dan in de hoofdanalyse. Dit impliceert dat medicatie de voorspellende waarde van risicofactoren in onze populatie waarschijnlijk niet beïnvloedde. Ook eerdere predictiemodellen voor mensen van middelbare leeftijd werden ontwikkeld in cohorten met mensen met en zonder medicatie.^{12,13}

Praktische aanbevelingen

Bij ouderen is niet bekend vanaf welk risiconiveau behandeling zinvol is.¹⁴ Bij mensen van middelbare leeftijd neemt men, de voor- en nadelen van langdurig medicijngebruik afwegend, als ondergrens vaak een kans van 20% op ziekte of overlijden

binnen tien jaar.¹⁴ Met het stijgen van de leeftijd verandert die balans echter door de kortere levensverwachting en de grotere prevalentie van multimorbiditeit. De kortere levensverwachting verkleint het nut van langetermijnmedicatie en multimorbiditeit verhoogt de kans op bijwerkingen. Dokters moeten daarom bij ouderen heroverwegen of medicatie ter voorkoming van hart- en vaatziekten gerechtvaardigd is.¹⁵

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement geeft, ondanks de beperkte literatuur, praktische adviezen voor cardiovasculair risicomangement bij ouderen en benadrukt dat de oudere bij de besluitvorming betrokken moet worden.¹² Onze resultaten geven geen aanleiding om deze adviezen aan te passen. Wellicht komen er in de toekomst predictiemodellen voor ouderen die op andere voorspellers berusten. Ook zijn nieuwe ontwikkelingen, zoals het voorspellen van het behandelingseffect van antihypertensiva en cholesterolverlagende medicijnen, ook voor ouderen veelbelovend.¹⁶

CONCLUSIE

Systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL-cholesterol zijn geen voorspellers voor hart- en vaatziekten bij ouderen in dit onderzoek, terwijl polyfarmacie en apathiesymptomen twee mogelijke nieuwe voorspellers zijn. ■

LITERATUUR

- 1 Damen JA, Hooft L, Schuit E, Debray TP, Collins GS, Tzoulaki I, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ* 2016;353:i2416.
- 2 Koller MT, Leening MJ, Wolbers M, Steyerberg EW, Hunink MG, Schoop R, et al. Development and validation of a coronary risk prediction model for older U.S. and European persons in the Cardiovascular Health Study and the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2012;157:389-97.
- 3 Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H, et al. Reverse epidemiology of traditional cardiovascular risk factors in the geriatric population. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:933-9.
- 4 Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:797-805.
- 5 Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1093-103.
- 6 Rippe RC, Den Heijer M, Le Cessie S. Rekenen met ontbrekende gegevens. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5539.
- 7 De Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, Den Elzen WP, De Craen AJ, Le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009;338:a3083.
- 8 Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H, Vahlberg T, Kivela SL. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:757-63.
- 9 Muscari A, Bianchi G, Forti P, Giansante C, Giovagnoli M, Magalotti D, et al. A comparison of risk factors as predictors of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in the elderly people--relevance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and low systolic blood pressure. *Int J Clin Pract* 2013;67:1182-91.
- 10 Eurelings LS, Van Dalen JW, Ter Riet G, Moll van Charante EP, Richard E, Van Gool WA, et al. Apathy and depressive symptoms in older people and incident myocardial infarction, stroke, and mortality: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Epidemiol* 2018;10:363-79.
- 11 Ligthart SA, Richard E, Van Gool WA, Moll van Charante EP. Cardiovascular risk management in community-dwelling elderly: opportunities for prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1365-72.
- 12 Van Dis I, Henstra Y, Den Hertog H, Hoes A, Konings K, Van Laarhoven H, et al. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) (Derde herziening). Utrecht: NHG, 2019.
- 13 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- 14 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- 15 Leening MJ, Cook NR, Ridker PM. Should we reconsider the role of age in treatment allocation for primary prevention of cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2017;38(20):1542-7.
- 16 Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, Van der Graaf Y, Poulter NR, Gupta A, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol* 2017;106:58-68.

Van Bussel EF, Richard E, Busschers WB, Steyerberg EW, Van Gool WA, Moll van Charante EP, et al. Hart- en vaatziekten voorspellen bij ouderen. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0550-8. Amsterdam UMC, UvA, afdeling Huisartsgeneeskunde, Amsterdam: E.F. van Bussel, MD, aioto, E.F.vanBussel@amsterdamumc.nl; W.B. Busschers, MSc, statisticus; dr. E.P. Moll van Charante, huisarts-senior onderzoeker. Radboudumc, afdeling Neurologie, Donders Instituut voor Brein, Cognitie en Gedrag, Nijmegen, en Amsterdam UMC, UvA, afdeling Neurologie, Amsterdam: dr. E. Richard, neuroloog-senior onderzoeker. Erasmus MC, afdeling Public Health, Rotterdam en LUMC, afdeling Biomedical Data Sciences, Leiden: prof. dr. E.W. Steyerberg, hoogleraar klinische biostatistiek en medische besliskunde; prof. dr. W.A. van Gool, hoogleraar neurologie. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.