

# Peripheral arterial occlusive disease: incidence, prognosis and determinants : a population-based study in a primary care setting

## Citation for published version (APA):

Hooi, J. D. (1998). *Peripheral arterial occlusive disease: incidence, prognosis and determinants : a population-based study in a primary care setting*. Universiteit Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/1998

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Oct. 2020

## Summary

This thesis describes a population-based study on the incidence and prognosis of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in a primary care setting. PAOD refers to the manifestation of atherosclerosis in the lower limb distal to the aortic bifurcation.

*Chapter 1* discusses the background, rationale and aims of the Limburg PAOD Longitudinal Study.

PAOD is the most common chronic peripheral vascular disorder in the elderly. It has an asymptomatic and a symptomatic stage. The symptomatic stage can be classified in intermittent claudication and critical ischaemia.

The Limburg PAOD study started in 1987, in collaboration with 18 general practice centres. The first part of the Limburg PAOD study addressed the prevalence and diagnostics of PAOD, the second part focussed on the effectiveness of calcium-carbasalate intervention on the progression of PAOD.

The third project that started in 1994, was the Limburg PAOD Longitudinal Study, on the incidence, natural course and prognostic determinants of symptomatic and asymptomatic PAOD. The results of the longitudinal study are presented in this thesis.

*Aims of the Limburg PAOD Longitudinal Study:*

The Limburg PAOD Longitudinal Study has three main objectives:

1. To investigate the age- and sex-specific incidence and risk factors associated with asymptomatic and symptomatic PAOD;
2. To study the course of asymptomatic and symptomatic PAOD in subjects aged 40- 78 with regard to progression, and also to determine the general cardiovascular morbidity and mortality;
3. To identify prognostic determinants and assess the prognostic value of data obtained through history, physical examination and the level of the ankle-brachial pressure index (ABPI) with regard to the clinical course and prognosis of PAOD.

*Chapter two* of this thesis presents a critical review of population-based studies on the course and prognosis of asymptomatic as well as symptomatic PAOD. From the results of 13 population-based studies of high methodological quality it became apparent that data on the course and prognosis of asymptomatic PAOD were scarce. Only a small group of asymptomatic subjects seem to develop intermittent claudication symptoms in course of time. Yet asymptomatic PAOD appeared to be associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.

The course and prognosis of symptomatic PAOD was better documented. Increasing age, smoking, diabetes and hypertension were the most important risk factors for symptomatic PAOD. Claudicants were at higher risk for non-fatal and fatal ischaemic heart diseases and cerebrovascular diseases compared with non-PAOD subjects. Intermittent claudication and a low ankle-brachial pressure index (ABPI < 0.90 or < 0.80) were significant predictors for mortality. Men more often had intermittent claudication and symptom progression than women. Male PAOD subjects were also at higher risk for mortality compared with female PAOD subjects.

In *chapter three* the baseline characteristics of the Limburg PAOD study population are presented. Attention was focused on mainly the risk-factor profile and cardiovascular co-morbidity (ischaemic heart disease and cerebrovascular disease) of asymptomatic PAOD subjects. The study population consisted of 3649 participants, between the ages of 40 to 78 (mean age: 59 years) of whom 53% were females. PAOD was considered present when a subject twice had a resting ABPI < 0.95 for at least one leg, measured with a pocket Doppler device and a mercury sphygmomanometer, on two occasions with a one-week interval. Asymptomatic PAOD was defined as an ABPI < 0.95 without intermittent claudication complaints. Symptomatic PAOD was defined as an ABPI < 0.95 with intermittent claudication complaints.

Asymptomatic PAOD was present in 8.6% (n=314) and symptomatic disease in 3.8% (n=138) of the participants. The ratio of asymptomatic to symptomatic PAOD was higher among the younger age groups. Age, smoking, hypertension and diabetes were significantly associated with asymptomatic PAOD. Asymptomatic subjects had more cardiovascular co-morbidity compared with the non-PAOD subjects.

The cross-sectional analyses showed also that male asymptomatic PAOD subjects reported significantly more often reported perceived erection problems compared with male non-PAOD subjects (*chapter four*).

These findings suggest that the risk-factor profile and cardiovascular co-morbidity of asymptomatic subjects is comparable to claudicants.

*Chapter five* addresses the first results of the follow-up study. It presents the incidence rates and possible atherosclerotic risk factors for asymptomatic as well as symptomatic PAOD. Additionally, this chapter examines the incidence of intermittent claudication symptoms among those who were asymptomatic at baseline.

From the original cohort, 2589 participants were re-examined (mean age: 64.1 years; 54.2% female) between 1995 and 1997. During the follow-up period, 481 participants died. Overall, 84.2% of the original cohort was followed up. After 7.2 years, the incidence of asymptomatic PAOD was higher (n=200) than the incidence of symptomatic PAOD (n=46). Women developed asymptomatic PAOD as often as men. Nevertheless, male subjects who were asymptomatic at baseline, appeared to develop intermittent claudication symptoms more often than women who were asymptomatic at baseline. Smoking, hypertension, diabetes and increasing age were the most important risk factors for asymptomatic as well as symptomatic PAOD.

From the Limburg PAOD Longitudinal Study it also became apparent that asymptomatic and symptomatic PAOD were significant predictors for cardiovascular morbidity and mortality, particularly cerebrovascular diseases and coronary heart diseases (*chapter six*). From the original cohort, 16.2% of the non-PAOD subjects developed a non-fatal cardiovascular disease, compared with 34.7% and 40.2% of the asymptomatic and symptomatic PAOD subjects at baseline, respectively. The same trend was observed for mortality: 10.9% of the non-PAOD subjects died during the follow-up, compared with 25.8% and 31.2% of the asymptomatic and symptomatic PAOD subjects, respectively. Subjects with asymptomatic PAOD had a risk comparable to claudicants.

Prognostic determinants for an unfavourable prognosis (worsening of the clinical course, cardiovascular morbidity and mortality), are described in *chapter seven*. For progressive ischaemia, the most important prognostic determinant was the presence of intermittent claudication at baseline. For cardiovascular morbidity, the most important prognostic determinants were increasing age, the presence of cardiovascular disease at baseline and abnormal pedal pulses. For cardiovascular mortality, an ABPI < 0.70 and cardiovascular co-morbidity at baseline, were the most important prognostic determinants.

As a result of the Limburg PAOD Longitudinal Study, several conclusions can be drawn: Firstly, in the general population, the incidence of asymptomatic PAOD is much higher than the incidence of symptomatic PAOD. Secondly, not only symptomatic PAOD, but also asymptomatic PAOD (ABPI < 0.95) is associated with an increased risk for cardiovascular morbidity and mortality. In high-risk subjects (subjects older than 55 years, diabetics, hypertensives, and smokers), measurement of the ABPI is appropriate. It is a clinically significant supplement to the physical examination, providing valuable information on the present and future atherosclerotic status of those at high risk.

*Chapter eight*, the general discussion, provides a short summary of the results and a critical appraisal of the methodology used. Furthermore, the implications for primary health care are discussed and recommendations are given for future research.

This study demonstrated that prospective cohort studies can be conducted in a general practice setting. Nearly all Dutch citizens are registered at a general practice. Thus, by sampling a study population from general practices, a study population can be compounded, relatively equal to the general population. Potential bias that can be caused by major losses to follow-up was restricted to a minimum. Also bias that can occur as a consequence of misclassification of PAOD was not likely to be substantial in the Limburg PAOD Study.

PAOD is a manifestation of generalised atherosclerosis. As such, identification of high-risk subjects is relevant. Modifiable cardiovascular risk factors can then be aggressively managed (smoking, diabetes, hypertension). The ABPI measurement is useful not only as a diagnostic tool, but also as a prognostic indicator, applicable in a general practice setting.

Research initiatives are required on:

- The aetiology of PAOD (hyperhomocysteinaemia, haemostatic or rheological factors, genetic predisposition);
- Clinical trials: to assess the effectiveness of exercise programs on intermittent claudication, to investigate the therapeutic effectiveness of antioxidants and aspirin, and the effect of aggressive reduction of cardiovascular risk factors in subjects with an abnormal ABPI. Quality of life questionnaires should also be one of the outcome measurements in these trials.
- Pooling of the Limburg PAOD data with other population-based studies on this topic, generating more power, to elucidate potential differences in sexes with respect to the prognosis of PAOD.



## Samenvatting



Dit proefschrift gaat over de incidentie en prognose van perifere arterieel obstructief vaatlijden (PAV) in de eerstelijnsgezondheidszorg. Met “perifere arterieel obstructief vaatlijden” wordt bedoeld arterieel vaatlijden distaal van de bifurcatie van de aorta, veroorzaakt door atherosclerose.

In *hoofdstuk 1* worden de achtergrond, rationale en doelstellingen van het longitudinale gedeelte van de Limburgse PAV studie uiteengezet.

Perifere arterieel obstructief vaatlijden is de meest voorkomende perifere arteriële vaataandoening bij de oudere mens. PAV kent een asymptomatisch en een symptomatisch stadium. Het symptomatische stadium kan onderverdeeld worden in claudicatio intermittens en kritische ischaemie.

In 1987 is in 18 huisartspraktijken in de regio Limburg een onderzoek gestart naar PAV. Het eerste gedeelte van het PAV-project Limburg had als doel de prevalentie en diagnostiek van PAV. In het tweede gedeelte stond de effectiviteit van carbasalaatcalcium (aspirine) op het beloop van PAV centraal. Het derde project, het longitudinale deel van het PAV-project Limburg, begon in 1994. Het behelst een cohort studie naar de incidentie, het beloop en de prognostische determinanten van asymptomatisch en symptomatisch PAV. De resultaten van deze longitudinale studie worden in dit proefschrift beschreven.

#### *Doel van het longitudinale deel van het PAV-project Limburg*

Het longitudinale deel van het PAV-project Limburg heeft een drieledig karakter:

1. Het beschrijven van leeftijd- en sexe-specifieke incidentie en risico factoren die samenhangen met asymptomatisch en symptomatisch PAV;
2. Het inventariseren van het beloop van asymptomatisch en symptomatisch PAV en het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit;
3. Het identificeren van prognostische determinanten voor het beloop en de prognose van PAV en het bepalen van de prognostische waarde van gegevens verkregen via anamnese, lichamelijk onderzoek en de hoogte van de enkel-arm index.

In *hoofdstuk 2* wordt een systematisch overzicht gegeven van de literatuur over de prognose van zowel asymptomatisch als symptomatisch PAV. Uit de resultaten van 13 populatiestudies van hoog kwalitatief niveau bleek dat er weinig data beschikbaar waren over de incidentie, het beloop en de prognose van asymptomatisch PAV. Een relatief kleine groep van individuen met asymptomatisch PAV ontwikkelt in de loop der tijd claudicatio intermittens klachten. Verder bleek

uit de schaarse gegevens dat asymptomatisch PAV geassocieerd was met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Over het beloop en de prognose van symptomatisch PAV waren meer onderzoeksresultaten beschikbaar. Leeftijd, roken, diabetes en hypertensie werden gerapporteerd als de meest belangrijke risicofactoren voor symptomatisch PAV. Verder bleek dat patiënten met symptomatisch PAV een verhoogd risico hadden voor zowel niet-fatale als fatale coronaire hartziekten en cerebrovasculaire infarcten. Claudicatio intermittens en een lage enkel-arm index (EA-index > 0.90 of 0.80) waren belangrijke prognostische determinanten voor mortaliteit.

Uit de literatuur bleek ook dat mannen met PAV, vaker klachten hebben en een ernstiger beloop hadden, en bovendien een hogere mortaliteit vertoonden dan vrouwen met PAV.

In *hoofdstuk 3* worden de karakteristieken van de onderzoekspopulatie bij de voormeting gepresenteerd. Door middel van deze cross-sectionele data werd met name het risicoprofiel en de cardiovasculaire co-morbiditeit (ischaemische hartziekten en cerebrovasculaire aandoeningen) van de respondenten met asymptomatisch PAV in kaart gebracht.

De onderzoekspopulatie bestond uit 3649 respondenten van 40 tot 78 jaar oud (gemiddelde leeftijd: 59 jaar) waarvan 53% vrouw was. De diagnose PAV werd gesteld als de respondenten een EA-index < 0.95 hadden aan minimaal één been, tweemaal binnen een week bepaald met behulp van een Doppler apparaat. Asymptomatisch PAV werd gedefinieerd als een EA-index < 0.95 zonder claudicatio intermittens klachten. Symptomatisch PAV werd gedefinieerd als een EA-index < 0.95 mét claudicatio intermittens klachten.

Van de onderzoekspopulatie had 8.6% (n=314) van de respondenten asymptomatisch PAV en 3.8% symptomatisch PAV. In de jongere leeftijdsgroepen waren er onder de PAV-patiënten naar verhouding meer personen met asymptomatisch PAV dan met symptomatisch PAV. Leeftijd, roken, hypertensie en diabetes waren significant geassocieerd met asymptomatisch PAV. Deze groep had vaker cardiovasculaire co-morbiditeit dan de niet-PAV respondenten.

Uit de cross-sectionele analyses kwam ook naar voren dat mannen met asymptomatisch PAV vaker erectieproblemen rapporteerden dan mannen zonder PAV (*hoofdstuk 4*).

Concluderend kan gesteld worden dat het risicoprofiel en de cardiovasculaire co-morbiditeit van asymptomatische individuen vergelijkbaar is met die van symptomatische PAV patiënten.

*Hoofdstuk 5* beschrijft het eerste deel van de longitudinale studie, waarbij de incidentie en potentiële risicofactoren van zowel asymptomatisch als symptomatisch PAV centraal staan. Van

het originele cohort werden 2589 respondenten in de periode 1995 - 1997 opnieuw onderzocht (gemiddelde leeftijd 64.1 jaar, 54.2% vrouwen). Verder waren er 481 respondenten overleden tijdens de follow-up periode. In totaal werd 84.2% het originele cohort opgevolgd. De non-respons was 15.8%. Uit de follow-up studie bleek dat na gemiddeld 7.2 jaar de incidentie van asymptomatisch PAV hoger was ( $n = 200$ ) dan de incidentie van symptomatisch PAV ( $n = 46$ ). Vrouwen ontwikkelden asymptomatisch en symptomatisch PAV net zo vaak als mannen. Echter, de mannen die bij de voormetingen asymptomatisch waren, leken vaker claudicatio-klachten te ontwikkelen in vergelijking met de asymptomatische vrouwen. Roken, hypertensie, diabetes en leeftijd waren de belangrijkste risicofactoren voor zowel asymptomatisch als symptomatisch PAV. De follow-up studie liet verder zien, dat asymptomatisch en symptomatisch PAV beide geassocieerd waren met een verhoogd risico voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, met name cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische hartziekten (*hoofdstuk 6*). Van het totale cohort kreeg 16.2% van de respondenten zonder PAV een niet-fatale cardiovasculaire ziekte vergeleken met 34.7% respectievelijk 40.2% van de respondenten met asymptomatische en symptomatische PAV. De mortaliteit binnen het cohort vertoonde eenzelfde beeld: 10.9% van de respondenten zonder PAV overleed tijdens de follow-up periode, vergeleken met 25.8% respectievelijk 31.2% van de respondenten met asymptomatische en symptomatische PAV. Respondenten met asymptomatisch en symptomatisch PAV bij de voormeting, hadden een vergelijkbaar risico.

Prognostische variabelen voor een ongunstig beloop (verergering van klachten, cardiovasculaire morbiditeit, cardiovasculaire mortaliteit) bij de PAV groep staan beschreven in *hoofdstuk 7*. De belangrijkste prognostische determinant voor zodanige verergering van de klachten, dat de patiënt een ingreep moest ondergaan, was het aanwezig zijn van claudicatio-klachten bij de voormeting. Voor het ontwikkelen van cardiovasculaire morbiditeit waren de belangrijkste prognostische determinanten leeftijd, cardiovasculaire co-morbiditeit bij de voormeting en abnormale perifere pulsaties. Voor cardiovasculaire mortaliteit waren cardiovasculaire co-morbiditeit bij de voormeting en een EA-index  $< 0.70$  de belangrijkste prognostische variabelen.

Op basis van het longitudinale deel van het PAV-project Limburg kan ten eerste geconcludeerd worden dat asymptomatisch PAV in de algemene bevolking veel vaker voorkomt dan symptomatisch PAV. Ten tweede, dat niet alleen symptomatisch PAV, maar ook asymptomatisch PAV (EA-index  $< 0.95$ ) geassocieerd is met een verhoogde kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit onderstreept het belang van het opsporen van PAV in hoog-risico groepen (ouder dan 55 jaar, diabetes, hypertensie, roken). De EA-index kan een belangrijke aanvulling zijn

op het lichamelijk onderzoek. Het geeft waardevolle informatie over de huidige en toekomstige cardiovasculaire status van hoog-risico patiënten.

In *hoofdstuk 8* worden de belangrijkste resultaten van de longitudinale Limburgse PAV studie besproken, samen met de diverse methodologische aspecten van het onderzoek, de consequenties van de resultaten voor de huisarts en enkele ideeën voor verder onderzoek.

Prospectieve cohort studies zijn goed uitvoerbaar in de huisartspraktijk, vanwege het feit dat bijna iedereen in de Nederlandse samenleving ingeschreven is bij een huisartspraktijk. Een steekproef uit deze populatie komt vrij nauwkeurig overeen met de algemene bevolking. De “loss to follow-up”, een vorm van bias die een handicap kan vormen in cohort studies, was relatief klein. Ook het vóórkomen van mogelijke misclassificatie van PAV vormde geen substantiële bias.

PAV is een uiting van gegeneraliseerde atherosclerose. Vroege opsporing in hoog-risico groepen is daarom relevant. Preventieve maatregelen kunnen dan gericht worden op het reduceren van cardiovasculaire risicofactoren (roken, diabetes en hypertensie). De EA-index is een geschikt diagnosticum voor vroege opsporing van PAV, is daarnaast prognostisch ook van belang en geschikt voor gebruik in de huisartspraktijk.

Meer onderzoek is gewenst op de volgende gebieden:

- Etiologie van PAV (hyperhomocysteinemie, stollings- of reologische factoren, genetische predispositie);
- Klinische trials: interventies in de vorm van looptrainingsprogramma's bij claudicanten en medicamenteuze interventies (anti-oxidanten en aspirine). Effectiviteit van risicoreductie van cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met PAV. De kwaliteit van leven zou één van de uitkomstmaten moeten zijn in toekomstige interventiestudies.
- Tot slot zou het nuttig zijn om de gegevens van het PAV-project Limburg te combineren met data van andere populatiestudies op dit gebied. Zo kan er voldoende “power” gegenereerd worden om met name potentiële sexe-verschillen in het ziektebeloop te exploreren.