

University of Groningen

## Evaluatie van nieuwe risicomarkers voor coronaire hartziekte

Leening, Maarten J.G.; Kavousi, Maryam; Steyerberg, Ewout W.; Hofman, Albert; De Maat, Moniek P.M.; Oudkerk, Matthijs; Van Der Lugt, Aad; Van Den Meiracker, Anton H.; Witteman, Jacqueline C.M.

*Published in:*  
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2013

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Leening, M. J. G., Kavousi, M., Steyerberg, E. W., Hofman, A., De Maat, M. P. M., Oudkerk, M., Van Der Lugt, A., Van Den Meiracker, A. H., & Witteman, J. C. M. (2013). Evaluatie van nieuwe risicomarkers voor coronaire hartziekte: Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 157(30), Artikel A6123. <https://www.ntvg.nl/artikelen/evaluatie-van-nieuwe-risicomarkers-voor-coronaire-hartziekte>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Evaluatie van nieuwe risicomarkers voor coronaire hartziekte\*

ERASMUS ROTTERDAM GEZONDHEID ONDERZOEK (ERGO)

Maarten J.G. Leening, Maryam Kavousi, Ewout W. Steyerberg, Albert Hofman, Moniek P.M. de Maat, Matthijs Oudkerk, Aad van der Lugt,

Anton H. van den Meiracker en Jacqueline C.M. Witteman

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6459

- DOEL** Het evalueren van de waarde van een aantal nieuwe risicomarkers voor de verbetering van de risicoclassificatie van coronaire hartziekte bij asymptomatische personen.
- OPZET** Prospectief cohortonderzoek van de algemene bevolking in Rotterdam (het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek).
- METHODE** Gegevens werden verzameld van metingen verricht in de periode 1997-2001 bij 5933 personen die vrij waren van coronaire hartziekte (40,6% man; gemiddelde leeftijd: 69,1 jaar). Wij onderzochten de voorspellende waarde van de volgende 12 nieuwe risicomarkers voor het optreden van coronaire hartziekte: N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide (NT-proBNP), antigeen tegen von Willebrand-factor, fibrinogeen, chronische nierziekte, leukocytenaantal, C-reactieve proteïne, homocysteïne, urinezuur, coronaire calcium(CAC)-score middels CT, intima-mediadikte van de A. carotis, perifere vaatlijden en aortale polsgolfsnelheid. De voorspellende waarde werd vastgesteld door een nieuwe marker toe te voegen aan een predictiemodel dat was gebaseerd op klassieke cardiovasculaire risicofactoren.
- RESULTATEN** Het onderscheidend vermogen nam het sterkste toe door toevoeging van de CAC-score. Hierdoor werd netto 23,5% van de personen die coronaire hartziekte ontwikkelde naar een hogere risicocategorie gereclassificeerd, maar ook 4,2% van de personen die geen coronaire hartziekte ontwikkelde. Dit resulteerde in een 'net reclassification improvement' (NRI) van 0,193. Na de CAC-score gaf NT-proBNP de sterkste verbetering van de risicoclassificatie (NRI: 0,076). De overige nieuwe markers gaven minimale verbeteringen in de risicovoorspellingen.
- CONCLUSIE** De classificatie van het risico op coronaire hartziekte verbeterde het meest na toevoeging van de CAC-score aan het predictiemodel. Vervolgonderzoek is noodzakelijk om te bepalen of de verbeterde risicovoorspellingen daadwerkelijk resulteren in effectievere preventie van cardiovasculaire ziekte tegen verantwoorde kosten en inspanningen.

Het identificeren van personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten faciliteert gerichte leefstijladviezen en preventieve behandeling. Daarmee vormt het de basis voor de preventie van coronaire hartziekte. Nationale en internationale richtlijnen propageren daarom het gebruik van zogenoemde risicotabellen op basis van bekende klassieke cardiovasculaire risicofactoren.<sup>1-3</sup> Bij een hoog voorspeld risico kan laagdrempeliger gestart worden met intensieve bloeddruk- en cholesterolverlagende behandeling. Hoe beter het voorspellend vermogen van een risicotabel, hoe gericht de preventieve behandeling kan worden gegeven aan degenen die hier het meeste baat bij hebben.

De afgelopen decennia is een overvloed aan nieuwe risicomarkers aangedragen om risicotabellen te kunnen verbeteren. In de studies die deze markers hebben aangedragen zijn echter niet altijd de optimale methoden gebruikt en de resultaten zijn daarom soms misleidend.<sup>4</sup> Een klinisch relevant criterium is dat toevoeging van een nieuwe marker voor een substantieel deel van de popula-

\*De resultaten van dit onderzoek zijn eerder gepubliceerd in *Annals of Internal Medicine* (2012;156:438-444) met als titel 'Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study'. Afgedrukt met toestemming.

## UITLEG

**Toename in c-statistiek**

Een verbetering van het onderscheidend vermogen is af te lezen aan een toename in c-statistiek. De c-statistiek is een variant van de 'area under the receiver operating characteristic-curve' (AUC) voor prospectieve data. De AUC is de kans op correcte voorspelling van een ziekte of uitkomst bij een willekeurig paar personen, van wie 1 met en 1 zonder de ziekte of uitkomst die voorspeld moet worden. Meestal neemt de AUC maar weinig toe door een marker toe te voegen aan een predictiemodel (gemodificeerd overgenomen uit een eerdere publicatie).<sup>8</sup>

**'Net reclassification improvement' (NRI)**

De NRI is de netto verbetering van het aantal correct geclassificeerde personen in risicocategorieën door toevoeging van een marker aan een model. De NRI vereist 1 of meer afkappunten voor classificatie (in dit artikel: laag, intermediair en hoog risico op coronaire hartziekte; zie figuur 1). De NRI wordt uitgedrukt als een statistiek zonder eenheid, omdat het de optelsom is van 2 percentages met verschillende delers: (a) het netto beter geclassificeerde percentage personen bij wie de uitkomstmaat is opgetreden; en (b) het netto beter geclassificeerde percentage personen zonder die uitkomst. Daarom heeft de NRI een theoretisch bereik van -2 tot 2 (gemodificeerd overgenomen uit een eerdere publicatie).<sup>8</sup>

tie betekent dat zij een ander advies krijgen over het al dan niet starten van een preventieve behandeling.<sup>5</sup> De behandeladviezen gaan in richtlijnen samen met bepaalde afkappunten van het voorspelde risico;<sup>1-3</sup> daardoor kan een verandering in voorspeld risico voor een individu direct gevolgen hebben voor het behandeladvies (figuur 1). Om deze veranderingen te kwantificeren zijn de afgelopen jaren maten voor reclassificatie ontwikkeld die snel aan populariteit hebben gewonnen.<sup>6-8</sup>

In dit artikel evalueren wij middels een groot prospectief onderzoek onder de Rotterdamse algemene bevolking de toegevoegde waarde van 12 nieuwe markers voor het classificeren van het risico op coronaire hartziekte. De gekozen markers representeren de verschillende processen die bijdragen aan het ontstaan van atherosclerose en atherotrombose of reflecteren de ernst van reeds opgetreden subklinische cardiovasculaire schade.

**METHODE****ONDERZOEKSPOPULATIE**

De studie is onderdeel van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO, 'the Rotterdam Study'), een prospectief cohort gevormd door inwoners van 45 jaar of ouder van de wijk Ommoord te Rotterdam.<sup>9,10</sup> De werving van het initiële cohort vond plaats in de periode 1990-1993. In 2000 werd dit cohort uitgebreid met personen die naar Ommoord waren verhuisd na 1990 of inwoners die de leeftijd van 55 hadden bereikt. Van deze 2 subcohorten samen participeerde 75% (10.994 van 14.687) van de aangeschreven inwoners. De gegevens die gepresenteerd worden in dit artikel zijn verzameld bij 6498 deelnemers van 55 jaar of ouder tijdens de 3e ronde van het initiële cohort (1997-1999) en de 1e ronde van de uitbreiding van het cohort (2000-2001). In totaal werden 565 deelnemers, die al bekend waren met coronaire hartziekte (gedefinieerd als een myocardinfarct of coronaire revascularisatie), geëxcludeerd voor deze analyse.<sup>11</sup> Dit resulteerde in een studiepopulatie van 5933 deelnemers. ERGO is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC. Alle deelnemers gaven schriftelijk toestemming voor zowel deelname als verzameling van medische gegevens bij hun behandelend arts.

**RISICOFACTOREN EN MARKERS**

We verzamelden informatie over de volgende klassieke cardiovasculaire risicofactoren: leeftijd, geslacht, roken, BMI, bloeddruk, lipidspectrum, diabetes mellitus en medicatiegebruik.

Daarnaast werden nieuwe risicomarkers bepaald in het bloed: N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide (NT-proBNP), antigeen tegen von Willebrand-factor, fibrino-

Erasmus MC, Rotterdam.

Afd. Epidemiologie: drs. M.J.G. Leening, MSc, arts-epidemioloog (tevens: afd. Cardiologie); drs. M. Kavousi, MSc, en prof.dr. A. Hofman, arts-epidemiologen; prof.dr. J.C.M. Witteman, epidemioloog.

Centrum voor Medische Besliskunde, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg: prof.dr. E.W. Steyerberg, medisch besliskundige.

Afd. Hematologie: dr. M.P.M. de Maat, biochemicus.

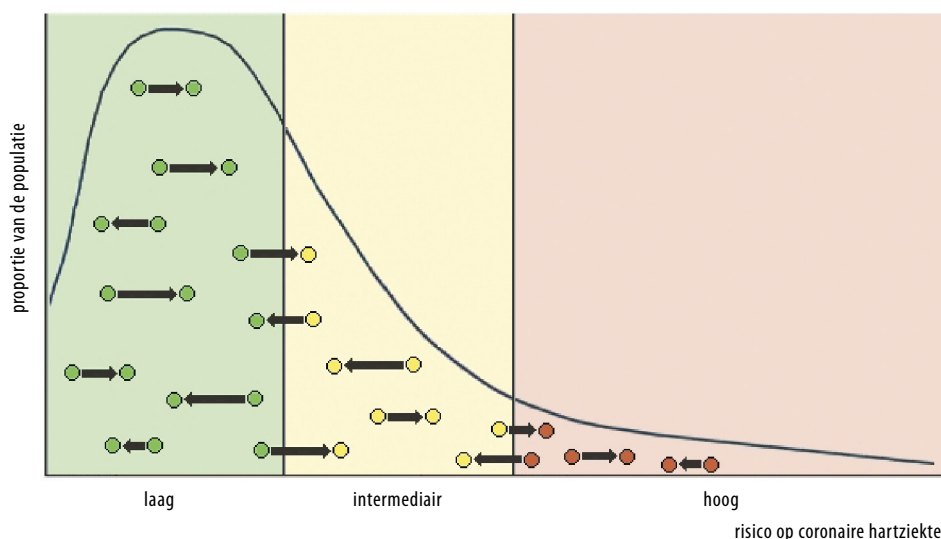
Afd. Radiologie: prof.dr. A. van der Lugt, radioloog.

Afd. Inwendige Geneeskunde: dr. A.H. van den Meiracker, internist-vasculair geneeskundige.

Rijksuniversiteit Groningen/UMCG, Center for Medical Imaging – North East Netherlands, Groningen.

Prof.dr. M. Oudkerk, radioloog.

Contactpersoon: drs. M.J.G. Leening, MSc (m.leening@erasmusmc.nl).



**FIGUUR 1** Het principe van reclassificatie van personen in klinische risicocategorieën door 2 achtereenvolgende voorspellingen van het risico op coronaire hartziekte. De meerderheid van de algemene bevolking, afgebeeld als de oppervlakte onder de curve, heeft op basis van klassieke cardiovasculaire risicofactoren een laag voorspeld risico op coronaire hartziekte (groen). Een kleiner aantal personen heeft een intermediair risico (geel) of hoog risico (rood) op coronaire hartziekte. Toevoeging van een nieuwe risicomarker aan het predictiemodel kan resulteren in veranderingen in voorspeld risico (pijlen). Hierdoor verandert voor een aantal personen de risicoclassificatie; zij worden gereclassificeerd.

geen, chronische nierziekte (gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van  $< 60$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup>), leukocytenaantal, hoog-sensitieve test op C-reatieve proteïne (CRP), homocysteïne en urinezuur. Ook werden de volgende maten van subklinische atherosclerose gemeten: coronaire calcium(CAC)-score, intima-mediadikte van de A. carotis (cIMT) en perifeer vaatlijden (gedefinieerd als enkel-arm-index  $\leq 0,9$ ). Als maat voor de aortastijfheid werd de polsgolfsnelheid in de aorta gemeten tussen de A. carotis en A. femoralis. Metingen van de CRP-concentratie ( $n = 3029$ ) en CT-scans met CAC-score ( $n = 3678$ ) waren beschikbaar bij kleinere aantallen deelnemers; zij verschilden niet in kenmerken van de gehele studiepopulatie.

Details ten aanzien van de gebruikte methoden, assays en apparatuur voor zowel klassieke risicofactoren als nieuwe markers zijn na te lezen in de eerdere publicatie.<sup>12</sup>

#### KLINISCHE UITKOMSTMATEN

Informatie over de uitkomstmaten werd verkregen via de huisartsen en uit ontslagbrieven van ziekenhuisopnames en werd vervolgens gecodeerd door arts-onderzoekers en superviserende medisch specialisten.<sup>11</sup> Incidente coronaire hartziekte was gedefinieerd als het optreden van de volgende harde coronaire uitkomstmaten: zeker fataal of niet-fataal myocardinfarct of overlijden door coronaire hartziekte.<sup>11</sup> Alleen de eerst opgetreden coronaire uit-

komst van iedere deelnemer werd geanalyseerd; van 20 deelnemers was de follow-up incompleet.

#### DATA-ANALYSE

We evalueerden de onafhankelijke associatie van iedere marker met coronaire hartziekte met behulp van Cox-regressieanalyse. Multivariabele gecorrigeerde hazardratio's (HR's) voor continue markers werden berekend voor de vergelijkingen van het hoogste versus het laagste kwartiel; het laagste kwartiel diende als referentie.

Vervolgens modelleerden we een Weibull-regressiemodel op basis van de variabelen uit de Framingham-risicoscore (leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, antihypertensieve behandeling, totaal cholesterol, HDL-cholesterol, diabetes mellitus en roken).<sup>13</sup> We refereren naar dit model als het 'basismodel'. We vergeleken het basismodel met de 12 nieuwe-marker-modellen aan de hand van de toename in onderscheidend vermogen (c-statistiek, zie uitleg).<sup>8,14,15</sup> Wil toevoeging van een marker de risicoclassificatie van een individu – en daarmee de adviezen voor behandeling – veranderen, dan moet die extra marker zorgen dat het voorspelde risico op coronaire hartziekte voor dit individu over de afkapwaarde heen gaat, naar boven of naar beneden (zie figuur 1). Om die reden is de toename in c-statistiek van beperkte waarde voor de beoordeling of een nieuwe marker het klinisch handelen zal veranderen.

**TABEL 1** Kenmerken van de studiepopulatie (n = 5933)

kenmerk	waarde
<b>klassieke cardiovasculaire risicofactoren</b>	gemiddelde (SD)*
mannelijk geslacht; %	40,6
leeftijd in jaren	69,1 (8,5)
systolische bloeddruk in mmHg	143 (21)
diastolische bloeddruk in mmHg	77 (11)
bloeddrukverlagende behandeling; %	23,5
BMI in kg/m <sup>2</sup>	27,0 (4,0)
totaal cholesterol in mmol/l	5,8 (1,0)
hdl-cholesterol in mmol/l	1,4 (0,4)
triglyceride in mmol/l	1,5 (0,8)
cholesterolverlagende behandeling; %	10,2
glucose in mmol/l	5,9 (1,5)
diabetes mellitus; %	12,9
roker; %	17,5
<b>nieuwe cardiovasculaire risicomarkers</b>	mediaan (25e en 75e percentiel)*
NT-proBNP in pmol/l	9,5 (5,1; 18,1)
vWF-antigeen in IU/ml	1,2 (0,9; 1,6)
fibrinogeen in µmol/l	11,2 (9,7; 12,9)
eGFR in ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	76 (67; 87)
chronische nierziekte; %	12,2
leukocytenaantal per l; gemiddelde (SD)	6,8 x 10 <sup>9</sup> (1,9 x 10 <sup>9</sup> )
CRP in mg/l†	2,3 (1,2; 4,4)
homocysteïne in µmol/l	13,5 (11,4; 16,6)
urinezuur in µmol/l	300 (260; 360)
CAC-score‡	66 (4; 323)
cIMT in mm	1,0 (0,9; 1,1)
enkel-arm-index; gemiddelde (SD)	1,1 (0,2)
perifeer vaatlijden; %	14,0
PWV in m/s	12,6 (10,9; 14,8)

CAC = coronaire calcium; cIMT = intima-mediadikte van de A. carotis; CRP = C-reactieve proteïne; eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; NT-proBNP = N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide; PWV = aortale polsgolfsnelheid; vWF = von Willebrand-factor.

\* Tenzij anders aangegeven.

† Metingen van 3029 deelnemers beschikbaar.

‡ Metingen van 3678 deelnemers beschikbaar.

Daarom evalueerden we ook de risico-reclassificatie zoals uitgedrukt in de 'net reclassification improvement' (NRI) (zie uitleg).<sup>6-8</sup> De NRI kwantificeert de verbetering in risicoclassificatie door toevoeging van een variabele (in dit artikel de 12 nieuwe risicomarkers) aan een voorspellend model. De berekening van de NRI was gebaseerd op klinisch relevante categorieën van het 10-jaarsrisico op coronaire hartziekte volgens de huidige Amerikaanse

richtlijnen voor preventie van coronaire hartziekte: laag risico (< 10%), intermediair risico (10-20%) en hoog risico (> 20%).<sup>3</sup>

Voor een gedetailleerdere bespreking van de data-analyse en resultaten verwijzen we naar het oorspronkelijke artikel.<sup>12</sup>

## RESULTATEN

De kenmerken van de studiepopulatie voor zowel de klassieke risicofactoren als de nieuwe markers staan in tabel 1. Gedurende een mediane follow-upduur van 6,8 jaar (25e en 75e percentiel: 5,8 en 8,1 jaar) deden zich 347 eerste manifestaties van coronaire hartziekte voor; bij 190 deelnemers ging het om een niet-fataal myocardiinfarct en 157 deelnemers overleden door de coronaire hartziekte. Dit correspondeert met een incidentiecijfer van 8,77 per 1000 persoonsjaren.

De HR's voor de nieuwe risicomarkers, gecorrigeerd voor klassieke risicofactoren, zijn weergegeven in tabel 2. De meeste markers waren statistisch significant geassocieerd met het optreden van coronaire hartziekte. De sterkste associaties werden gevonden voor de CAC-score (HR: 6,2; 95%-BI: 3,4-11,5), NT-proBNP (HR: 2,5; 95%-BI: 1,7-3,6), leukocytenaantal (HR: 1,8; 95%-BI: 1,3-2,5), CRP (HR: 1,6; 95%-BI: 1,0-2,5) en cIMT (HR: 1,6; 95%-BI: 1,1-2,3).

Het onderscheidend vermogen van het basismodel zonder toevoeging van nieuwe risicomarkers was redelijk, met een c-statistiek van 0,73 (95%-BI: 0,71-0,75). Door toevoeging van de nieuwe markers aan het predictiemodel werden maximale toenames in c-statistiek gezien voor de CAC-score (0,05; 95%-BI: 0,02-0,06) en voor NT-proBNP (0,02; 95%-BI: 0,01-0,04) (tabel 3).

De verbetering in classificatie van personen in risicocategorieën was ook het grootst na toevoeging van de CAC-score (zie tabel 3). De NRI voor de CAC-score wordt berekend door de som van het netto percentage beter geclassificeerde personen mét coronaire hartziekte (23,5%) en zonder coronaire hartziekte (-4,2%). De toevoeging van CAC-score gaat dus gepaard met een NRI van 0,193 (95%-BI: 0,125-0,262). Na de CAC-score is NT-proBNP de meest opvallende marker: na toevoeging van NT-proBNP aan het basismodel werd netto 5,3% van de personen met coronaire hartziekte en 2,3% van de personen zonder coronaire hartziekte beter geclassificeerd (NRI: 0,076; 95%-BI: 0,028-0,125). Tabel 4 en 5 zijn de volledige risico-reclassificatietabellen voor het toevoegen van respectievelijk de CAC-score en NT-proBNP aan het basismodel. Het reclassificerend vermogen van de overige markers was minimaal.

De associaties en het onderscheidend vermogen waren iets sterker bij mannen dan bij vrouwen voor de meeste

**TABEL 2** Multivariabele gecorrigeerde hazardratio's van nieuwe markers voor het optreden van coronaire hartziekte

marker	HR* (95%-BI)
NT-proBNP	2,5 (1,7-3,6)
vWF-antigeen	1,2 (0,9-1,6)
fibrinogeen	1,4 (1,1-2,0)
chronische nierziekte	1,4 (1,1-1,8)
leukocytenaantal	1,8 (1,3-2,5)
CRP	1,6 (1,0-2,5)
homocysteïne	1,4 (1,0-2,0)
urinezuur	0,9 (0,7-1,3)
CAC-score	6,2 (3,4-11,5)
cIMT	1,6 (1,1-2,3)
perifeer vaatlijden	1,3 (1,0-1,7)
PWV	1,2 (0,8-1,8)

CAC-score = coronaire calciumscore; cIMT = intima-mediadikte van de A. carotis; CRP = C-reactieve proteïne; HR = hazardratio; NT-proBNP = N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide; PWV = aortale polsgolfsnelheid; vWF = von Willebrand-factor.

\* Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, antihypertensieve behandeling, totaal cholesterol, hdl-cholesterol, diabetes mellitus en roken. Vergelijkingen van continue markers worden gepresenteerd als het hoogste versus het laagste kwartiel (als referentie).

**TABEL 3** Onderscheidend en reclassificerend vermogen van nieuwe risicomarkers voor coronaire hartziekte

risicomarker	toename in c-statistiek (95%-BI)*	netto percentage personen beter geassocieerd		NRI (95%-BI)†
		met CHZ	zonder CHZ	
NT-proBNP	0,02 (0,01-0,04)	5,3%	2,3%	0,076 (0,028-0,125)
vWF-antigeen	0,00 (0,00-0,00)	0,6%	-0,2%	0,004 (-0,017-0,025)
fibrinogeen	0,00 (0,00-0,01)	3,1%	-0,2%	0,029 (-0,002-0,060)
chronische nierziekte	0,00 (0,00-0,00)	2,2%	0,5%	0,027 (-0,002-0,057)
leukocytenaantal	0,01 (0,00-0,02)	1,9%	-0,4%	0,015 (-0,015-0,046)
CRP‡	0,00 (-0,01-0,00)	2,1%	-0,1%	0,020 (-0,023-0,064)
homocysteïne	0,00 (0,00-0,00)	-0,4%	0,1%	-0,003 (-0,030-0,023)
urinezuur	0,00 (0,00-0,00)	0,6%	0,2%	0,008 (-0,005-0,021)
CAC-score§	0,05 (0,02-0,06)	23,5%	-4,2%	0,193 (0,125-0,262)
cIMT	0,00 (0,00-0,00)	2,0%	-0,4%	0,016 (-0,011-0,044)
perifeer vaatlijden	0,00 (0,00-0,00)	0,6%	0,0%	0,006 (-0,018-0,029)
PWV	0,00 (0,00-0,00)	0,3%	-0,3%	0,000 (-0,021-0,021)

CAC = coronaire calcium; CHZ = coronaire hartziekte; cIMT = intima-mediadikte van de A. carotis; CRP = C-reactieve proteïne; NRI = 'net reclassification improvement'; NT-proBNP = N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide; PWV = aortale polsgolfsnelheid; vWF = von Willebrand-factor.

\* Toename in c-statistiek in het uitgebreide model (met klassieke risicofactoren en de nieuwe risicomarker) versus het basismodel (met alleen klassieke risicofactoren).

† De NRI voor het uitgebreide model (met klassieke risicofactoren en de nieuwe risicomarker) versus het basismodel (met alleen klassieke risicofactoren) met 10-jaarsrisico-categorieën van < 10%, 10-20% en > 20%.

‡ Metingen beschikbaar van 3029 van de 5933 deelnemers.

§ Metingen beschikbaar in 3678 van de 5933 deelnemers.

**TABEL 4** Risico-reclassificatietabel\* voor 10-jaars risico op coronaire hartziekte voor het toevoegen van de CAC-score aan een basismodel gebaseerd op klassieke cardiovasculaire risicofactoren

**a personen met CHZ**

		basismodel + CAC-score; aantal personen (%)			
		laag risico ( $< 10\%$ )	intermediair risico ( $10-20\%$ )	hoog risico ( $> 20\%$ )	totaal
basismodel	laag risico ( $< 10\%$ )	71 (20,6)	50 (14,5)	4 (1,2)	125 (36,2)
	intermediair risico ( $10-20\%$ )	19 (5,5)	75 (21,7)	55 (15,9)	149 (43,2)
	hoog risico ( $> 20\%$ )	0 (0)	9 (2,6)	62 (18,0)	71 (20,6)
	totaal	90 (26,1)	134 (38,8)	121 (35,1)	345 (100)

**personen met CHZ gereclassificeerd; aantal (%)**

onveranderd	208 (60,3)
naar hoger risico	109 (31,6)
naar lager risico	28 (8,1)

**personen zonder CHZ gereclassificeerd; aantal (%)**

onveranderd	2519 (75,6)
naar hoger risico	475 (14,3)
naar lager risico	339 (10,1)

**b personen zonder CHZ**

		basismodel + CAC-score; aantal personen (%)			
		laag risico ( $< 10\%$ )	intermediair risico ( $10-20\%$ )	hoog risico ( $> 20\%$ )	totaal
basismodel	laag risico ( $< 10\%$ )	2015 (60,5)	315 (9,5)	16 (0,5)	2346 (70,4)
	intermediair risico ( $10-20\%$ )	262 (7,9)	364 (10,9)	144 (4,3)	770 (23,1)
	hoog risico ( $> 20\%$ )	17 (0,5)	60 (1,8)	140 (4,2)	217 (6,5)
	totaal	2294 (68,8)	739 (22,2)	300 (9,0)	3333 (100)

**gehele studiepopulatie gereclassificeerd; aantal (%)**

onveranderd	2727 (74,1)
naar hoger risico	584 (15,9)
naar lager risico	367 (10,0)

CAC-score = coronaire calciumscore (zie figuur 2); CHZ = coronaire hartziekte.

\* De reclassificatietabel zet de risicoclassificatie van het basismodel (rijen) uit tegen de risicoclassificatie van het basismodel na toevoeging van de CAC-score (kolommen) voor (a) personen met CHZ en (b) personen zonder CHZ tijdens follow-up. Personen die CHZ ontwikkelden worden als correct gereclassificeerd beschouwd als ze door toevoeging van de CAC-score een hogere risicocategorie toebedeeld krijgen (groen) terwijl reclassificatie naar een lagere risicocategorie als incorrect wordt beschouwd (rood). Voor personen zonder CHZ geldt het tegenovergestelde: een lagere classificatie is correct (groen) en een hogere classificatie is incorrect (rood).

nieuwe risicomarkers. Voor gedetailleerdere resultaten van de geslachtsspecifieke analyse verwijzen we naar de oorspronkelijke publicatie.<sup>12</sup>

## BESCHOUWING

Van 12 nieuwe risicomarkers voor coronaire hartziekte gaf de mate van coronaire verkalking op een CT-scan de sterkste verbetering in de voorspelling van het risico op coronaire hartziekte als een marker werd toegevoegd aan een model met klassieke cardiovasculaire risicofactoren. Netto zou een kwart van de personen die coronaire hartziekte ontwikkelden met behulp van de CAC-score in een hogere risicoklasse zijn ingedeeld. Op grond daarvan zouden zij voor intensievere preventieve behandeling in aanmerking gekomen zijn.

Andere vasculaire risicomarkers, zoals cIMT, enkel-arm-

index en aortale polsgolfsnelheid, waren in verscheidene populaties sterke voorspellers van coronaire hartziekte,<sup>16-18</sup> maar deze waren van beperkte toegevoegde waarde in ons onderzoek. Hierbij moet worden aangetekend dat directe vergelijkingen met deze studies bemoeilijkt worden door de variatie in het aantal risicocategorieën, de afkappunten van deze categorieën en de selectie van uitkomstmaten.<sup>19</sup> De CAC-score is een directe en zeer nauwkeurige afspiegeling van de ernst van atherosclerose in het coronaire vaatbed (figuur 2). Dit kan de zeer goede prestaties verklaren van de CAC-score vergeleken met de vasculaire maten elders in de vaatboom, zoals cIMT, enkel-arm-index en aortale polsgolfsnelheid. In ons onderzoek was de NT-proBNP-concentratie de bloedwaarde die het sterkste verband vertoonde met coronaire hartziekte en het grootste reclassificerende vermogen had. Al eerder was aangetoond dat verhoogde

**TABEL 5** Risico-reclassificatietabel\* voor 10-jaars risico op coronaire hartziekte voor het toevoegen van NT-proBNP aan een basismodel gebaseerd op klassieke cardiovasculaire risicofactoren

**a personen met CHZ**

basismodel	basismodel + NT-proBNP; aantal personen (%)			
	laag risico ( $< 10\%$ )	intermediair risico (10-20%)	hoog risico ( $> 20\%$ )	totaal
	laag risico ( $< 10\%$ )	155 (28,2)	28 (5,1)	10 (1,8)
intermediair risico (10-20%)	36 (6,6)	121 (22,0)	64 (11,7)	221 (40,3)
hoog risico ( $> 20\%$ )	3 (0,5)	34 (6,2)	98 (17,9)	135 (24,6)
totaal	194 (35,3)	183 (33,3)	172 (31,3)	549 (100)

**personen met CHZ  
gereclassificeerd; aantal (%)**

onveranderd	374 (68,1)
naar hoger risico	102 (18,6)
naar lager risico	73 (13,3)

**b personen zonder CHZ**

basismodel	basismodel + NT-proBNP; aantal personen (%)			
	laag risico ( $< 10\%$ )	intermediair risico (10-20%)	hoog risico ( $> 20\%$ )	totaal
	laag risico ( $< 10\%$ )	3622 (67,3)	210 (3,9)	16 (0,3)
intermediair risico (10-20%)	339 (6,3)	671 (12,5)	110 (2,0)	1120 (20,8)
hoog risico ( $> 20\%$ )	3 (0,1)	119 (2,2)	294 (54,6)	416 (7,7)
totaal	3964 (73,6)	1000 (18,6)	420 (7,8)	5384 (100)

**personen zonder CHZ  
gereclassificeerd; aantal (%)**

onveranderd	4587 (85,2)
naar hoger risico	336 (6,2)
naar lager risico	461 (8,5)

**gehele studiepopulatie  
gereclassificeerd; aantal (%)**

onveranderd	4961 (83,6)
naar hoger risico	438 (7,4)
naar lager risico	534 (9,0)

NT-proBNP = N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide; CHZ = coronaire hartziekte.

\* De reclassificatietabel zet de risicoclassificatie van het basismodel (rijen) uit tegen de risicoclassificatie van het basismodel na toevoeging van NT-proBNP (kolommen) voor personen met CHZ (A) en zonder CHZ (B) tijdens follow-up. Personen die CHZ ontwikkelden worden als correct gereclassificeerd beschouwd als ze door toevoeging van NT-proBNP een hogere risicocategorie toebedeeld krijgen (groen) terwijl reclassificatie naar een lagere risicocategorie als incorrect wordt beschouwd (rood). Voor personen zonder CHZ geldt het tegenovergestelde: een lagere classificatie is correct (groen) en een hogere classificatie is incorrect (rood).

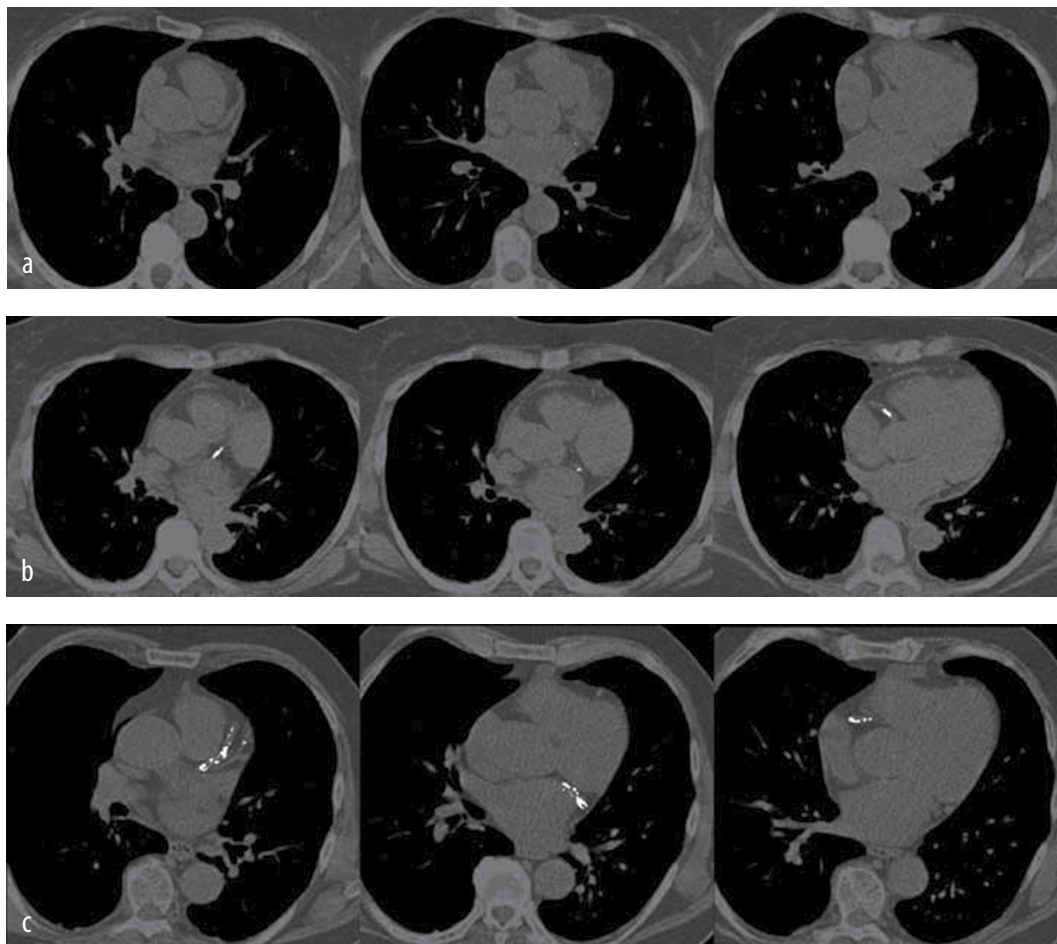
concentraties van dit peptide in het bloed een sterke voorspeller zijn voor cardiovasculaire uitkomsten en overlijden.<sup>21,22</sup> NT-proBNP wordt aangemaakt door cardiomyocyten onder invloed van mechanische rek. Stijgingen in concentraties van NT-proBNP zijn dan ook sterk gecorreleerd met subklinische en manifeste hartziekte. Ook neemt de voorspellende waarde van NT-proBNP toe met het vorderen van de leeftijd.<sup>23</sup> Daarom is deze marker waarschijnlijk het bruikbaarst voor het voorspellen van coronaire hartziekte bij ouderen. Onze studie maakt het verschil tussen statistische significantie en klinische relevantie duidelijk voor een aantal andere bloedwaarden, zoals fibrinogeen, homocysteïne en CRP. In termen van risico-reclassificatie was de meerwaarde van deze markers minimaal wanneer ze werden toegevoegd aan het basismodel met klassieke risicofactoren.

## BEPERKINGEN

Het deel van het ERGO-cohort dat in dit artikel wordt beschreven, bestaat vrijwel volledig uit blanke deelnemers die allen 55 jaar of ouder zijn. Hierdoor zijn de resultaten van dit onderzoek niet te generaliseren naar jongere en niet-blanke bevolkingsgroepen. Ook is niet duidelijk of onze resultaten te extrapoleren zijn naar het model dat door het CBO en de NHG wordt geadviseerd,<sup>1</sup> dat model voorspelt onder andere ook cerebrovasculaire uitkomsten en hartfalen.<sup>24-26</sup>

Voor de klinische praktijk zouden ook een aantal alternatieve algoritmen met CAC-score overwogen kunnen worden, zoals het in eerste instantie inschatten van het cardiovasculaire risico met de CAC-score en in een tweede stap de risicostratificatie te verfijnen met behulp van klassieke risicofactoren. Ook zou de afwezigheid van coronaire verkalkingen (CAC-score: 0; 14,2% van de studiepopulatie) bij screening van asymptomatische perso-





**FIGUUR 2** CT-scans zonder contrast van verschillende deelnemers met uiteenlopende mate van coronaire verkalking: (a) geen tot lichte verkalking, (b) matige verkalking en (c) uitgebreide coronaire verkalking. Met behulp van dit soort scans wordt de coronaire calciumscore als volgt vastgesteld: 2 of meer aangrenzende pixels in het epicardiale coronaire vaatbed met een signaalintensiteit > 130 Hounsfield-units worden geïdentificeerd als verkalking;

daarna wordt volgens de methode van Agatston het product berekend van de verkalkte oppervlakte (in  $\text{mm}^2$ ) en de attenuatiefactor (1 tot 4), afhankelijk van de densiteit van de verkalking. De totale coronaire calciumscore, die kan variëren van 0 tot ver boven 1000, wordt verkregen door het optellen van de scores van alle coupes (gemodificeerd overgenomen uit een eerdere publicatie).<sup>20</sup>

nen gebruikt kunnen worden om het 10-jaarsrisico op coronaire hartziekte vrijwel uit te sluiten.<sup>27</sup> Deze alternatieven hebben wij buiten beschouwing gelaten in dit artikel.

#### IMPLEMENTATIE IN DE PRAKTIJK?

Ons onderzoek is een eerste stap in het identificeren van relevante nieuwe markers voor het voorspellen van coronaire hartziekte in de klinische praktijk. Op dit moment is er nog niet voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor het invoeren van CAC-scores in risicovoorspellingen van coronaire hartziekte.<sup>28,29</sup> Het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel met daarin CAC-scores

zal duurder zijn dan de huidige strategieën. Ook moet de stralingsbelasting van een CT-scan bij gezonde personen afgewogen worden tegen de verbeterde classificatie,<sup>30</sup> en moeten bovenal de effectiviteit en kosteneffectiviteit nog vast komen te staan.

De onderbouwing voor een gunstige kosteneffectiviteit van de CAC-score bestaat op dit moment alleen uit de resultaten van een Amerikaans gerandomiseerd onderzoek. Daarin concludeerde men dat CAC-screening een bijdrage kan leveren aan de primaire preventie van harten vaatziekten: 4 jaar na randomisatie tussen wel of niet een CT-scan ondergaan hadden de deelnemers van wie de CAC-score was bepaald een beter cardiovasculair

risicoprofiel dan de controlegroep, tegen vergelijkbare kosten.<sup>31</sup>

## CONCLUSIE

In dit prospectieve onderzoek onder de algemene Nederlandse bevolking waren verbeteringen in classificatie van het risico op coronaire hartziekte het meest statistisch significant en klinisch relevant na toevoeging van de CAC-score aan het predictiemodel. Gerandomiseerd vervolgonderzoek is noodzakelijk om te bepalen of de verbetering in risicovoorspellingen aan de hand van coronaire verkalkingen – gemeten met CT – ook daadwerkelijk resulteert in minder hart- en vaatziekten tegen maatschappelijk verantwoorde kosten, inspanningen en stralingsbelasting bij asymptomatische ouderen.<sup>5,28,29</sup>

Drs. M.J.G. Leening, MSc en drs. M. Kavousi, MSc droegen evenveel bij aan de totstandkoming van dit artikel.

De huisartsen en apothekers van Ommoord droegen bij aan het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek. Dr. Suzette E. Elias-Smale, dr. Joost H.W. Rutten, dr. Rozemarijn Vliegthart, drs. Germaine C. Verwoert MSc, prof.dr. Gabriel P. Krestin, prof.dr. Frank W.G. Leebeek, dr. Francesco U.S. Mattace-Raso en prof.dr. Jan Lindemans droegen bij aan het oorspronkelijke manuscript waarop dit artikel is gebaseerd.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangenverklaringen van de auteurs zijn beschikbaar bij dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A6123; klik op 'Belangenverstrengeling'). Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door beurzen van NWO en ZonMw (Vici 918.76.619; ZonMw 80-82500-98-10208), de Hartstichting (2003B179; 2007B159), het Netherlands Consortium for Healthy Ageing (NCHA) en de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam. Het Erasmus Rotterdam Gezondheid

## LEERPUNTEN

- **Het identificeren van asymptomatische personen met een verhoogd cardiovasculair risico is belangrijk voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten.**
- **In de klinische praktijk wordt hiervoor gebruik gemaakt van predictiemodellen op basis van klassieke cardiovasculaire risicofactoren als bloeddruk, cholesterol en roken.**
- **De toegevoegde waarde van nieuwe markers in predictiemodellen kan gekwantificeerd worden met zogenoemde reclassificatie-analyses.**
- **Met deze methode bleek dat de coronaire calcium(CAC)-score, gemeten met CT, de sterkste verbetering geeft in coronaire risicovoorspellingen en risicoclassificatie in de algemene bevolking.**
- **Na de CAC-score heeft de bloedwaarde van N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide de meeste toegevoegde waarde in predictiemodellen voor coronaire hartziekte.**
- **De effectiviteit en kosteneffectiviteit van deze nieuwe risicomarkers is nog onbekend.**

Onderzoek (ERGO, 'the Rotterdam Study') wordt ondersteund door het Erasmus MC en de Erasmus Universiteit Rotterdam, ZonMw, het Research Institute for Diseases in the Elderly (RIDE), het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Europese Commissie (DG XII) en de gemeente Rotterdam.

Aanvaard op 21 maart 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6123

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK](http://WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK)**

## LITERATUUR

- 1 Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement, herziening 2011. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
- 2 Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- 3 Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- 4 Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009;302:2345-52.
- 5 Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408-16.
- 6 Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-72.
- 7 Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30:11-21.
- 8 Steyerberg EW, Pencina MJ, Van Calster B. Onderscheidend vermogen, reclassificatie en netto-nut: de voorspellende waarde van biomarkers. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156:A5029.

- 9 Van den Ouweland FA, Grobbee DE, de Jong PTVM, Hofman A. Oorzaken en preventie van chronische ziekten bij ouderen; het ERGO-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1991;135:574-7.
- 10 Hofman A, van Duijn CM, Franco OH, et al. The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:657-86.
- 11 Leening MJG, Kavousi M, Heeringa J, et al. Methods of data collection and definitions of cardiac outcomes in the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:173-85.
- 12 Kavousi M, Elias-Smale SE, Rutten JHW, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:438-44.
- 13 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
- 14 Harrell FE Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer; 2001.
- 15 Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. New York: Springer; 2009.
- 16 Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1600-7.
- 17 Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
- 18 Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121:505-11.
- 19 Mühlenbruch K, Heraclides A, Steyerberg EW, Joost HG, Boeing H, Schulze MB. Assessing improvement in disease prediction using net reclassification improvement: impact of risk cut-offs and number of risk categories. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:25-33.
- 20 Vliegenthart R. Coronary calcification and risk of cardiovascular disease: an epidemiologic study [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2003.
- 21 Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358:2107-16.
- 22 Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA.* 2009;302:49-57.
- 23 Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-82.
- 24 Elias-Smale SE, Wieberdink RG, Odink AE, et al. Burden of atherosclerosis improves the prediction of coronary heart disease but not cerebrovascular events: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2011;32:2050-8.
- 25 Kavousi M, Leening MJG, Wittteman JCM. Markers for prediction of cardiovascular disease risk. *JAMA.* 2012;308:2561; author reply 2561-2.
- 26 Leening MJG, Elias-Smale SE, Kavousi M, et al. Coronary calcification and the risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:874-80.
- 27 Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, et al. Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Eur Radiol.* 2008;18:2785-807.
- 28 Greenland P, Polonsky TS. Time for a policy change for coronary artery calcium testing in asymptomatic people? *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1702-4.
- 29 Ioannidis JPA, Tzoulaki I. What makes a good predictor?: the evidence applied to coronary artery calcium score. *JAMA.* 2010;303:1646-7.
- 30 Kim KP, Einstein AJ, Berrington de Gonzalez A. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Arch Intern Med.* 2009;169:1188-94.
- 31 Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1622-32.