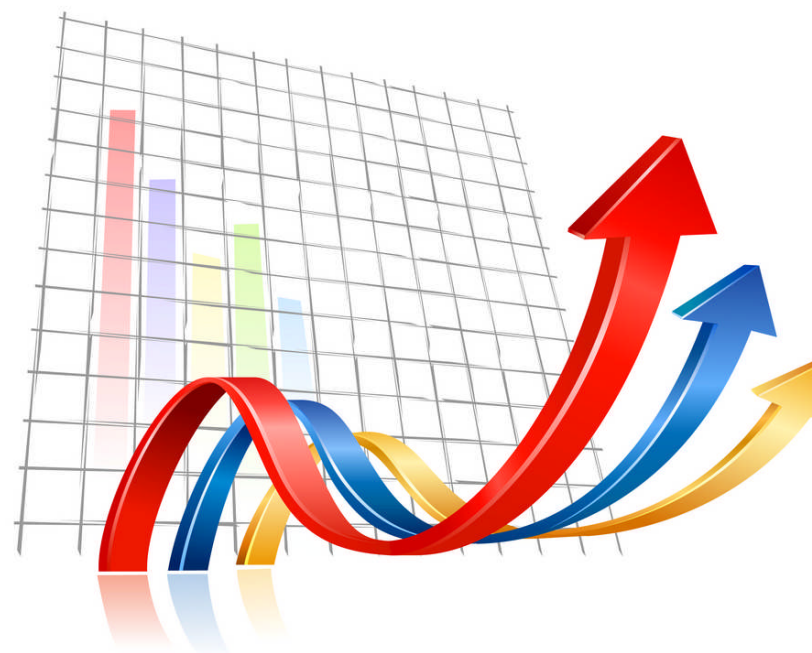


# NIEUWE BIOCHEMISCHE MERKERS VOOR HET BEPALEN VAN HET CARDIOVASCULAIR RISICO

## SYNTHESE





## Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

### Raad van Bestuur

	Effectieve Leden	Plaatsvervangende Leden
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Vinciane Quidbach
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniël Devos	Wilfried Den Tandt
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



## Controle

Regeringscommissaris

Yves Roger

## Directie

Algemeen Directeur  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf Mertens  
Christian Léonard

Programmadirectie

Kristel De Gauquier

## Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)

Doorbuilding (10<sup>e</sup> verdieping)

Kruidtuinlaan 55

B-1000 Brussel

Belgium

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>



# NIEUWE BIOCHEMISCHE MERKERS VAN HET RISICO OP EEN EERSTE CARDIOVASCULAIR INCIDENT SYNTHESE

DOMINIQUE ROBERFROID, LORENA SAN MIGUEL, NANCY THIRY



## COLOFON

Titel:	Nieuwe biochemische merkers van het risico op een eerste cardiovasculair incident – Synthèse
Auteurs:	Dominique Roberfroid, Lorena San Miguel, Nancy Thiry
Reviewers:	Irina Cleemput, Frank Hulstaert, Christian Léonard, Raf Mertens, Jo Robays, Hans Van Brabandt
Externe experts:	Thiery Christiaens (Universiteit Gent), Guy De Backer (Universiteit Gent), Dirk De Bacquer (Universiteit Gent), Johan De Sutter (AZ Maria Middelaes), Luc Lefebvre (SSMG), Alexandre Persu (UCL), Guy Van Camp (UZ Brussel)
Externe validatoren:	Christian Brohet (UCL), Olivier Descamps (Centre Hospitalier Jolimont), Geert Goderis (KU Leuven)
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Guy De Backer (Voorzitter, 20% UZ Gent), Geert Goderis Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Johan De Sutter, Geert Goderis (onderzoeker voor ACHG-KUL-RIZIV) Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Guy De Backer, Geert Goderis (redacteur voor HANU, ontvangst reisvergoeding) Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Geert Goderis (onderzoeker voor ACHG-KUL-RIZIV)
Layout:	Sophie Vaes

### Disclaimer:

- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
- Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.



Publicatiedatum: 19 april 2013  
Domein: Health Technology Assessment (HTA)  
MeSH: Cardiovascular Disease; Biological Markers; Decision Support Rechniques; Predictive Value of Tests  
NLM classificatie: WG 141  
Taal: Nederlands  
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)  
Wettelijk depot: D/2013/10.273/19

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Roberfroid D, San Miguel L, Thiry N. Nieuwe biochemische merkers van het risico op een eerste cardiovasculair incident – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2013. KCE Reports 201As. D/2013/10.273/19.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.







## ■ VOORWOORD

Sinds vele jaren, zoniet decennia, slaat de gezondheidspromotie ons met dezelfde boodschappen om de oren: om een hartinfarct of een beroerte te vermijden, moet je stoppen met roken, minder vet en minder zout eten, alcohol matigen, voldoende lichaamsbeweging hebben, ... Men zou kunnen verwachten dat deze boodschappen zo stilaan deel uitmaken van ons collectief gedachtengoed. En toch! Onze collectieve BMI (*body mass index*) vertoont geen neiging om te dalen, en voor de sigaret zien we ook niet meteen een uitdovingsscenario. Laten we wel wezen, preventie, in dit geval cardiovasculaire preventie, stemt niet altijd overeen met wat we verstaan onder 'het goede leven'! Bovendien is de in onze maatschappij alomtegenwoordige dwang naar 'meer' niet echt te rijmen met een zekere soberheid, en de marketing voor alle geneugten van het leven maakt de gezondheidspromotoren het leven zuur. Konden we maar precies de mensen identificeren die het meest kwetsbaar zijn voor hart- en vaatziekten, zodat alle anderen zonder schuldgevoelens kunnen toegeven aan hun gastronomische, oenologische of andere liefhebberijen!

Als deze hoop vandaag al ten dele gerealiseerd is, dan hebben wij dit ondermeer te danken aan de bewoners van Framingham, een provinciestad in Middlesex, Massachusetts, VSA. Sinds 1948 werd een cohorte van inwoners van deze stad gedurende decennia zorgvuldig opgevolgd, met de bedoeling om de risicofactoren van hart- en vaatziekten te identificeren. Zo hebben de Framingham Heart Study, en heel wat andere studies sindsdien, het mogelijk gemaakt om vrij eenvoudig te gebruiken risicoschalen op te stellen, en deze schalen zijn inmiddels wijd verbreid in de dagelijkse praktijk.

In ons land is de meest gebruikte risicoschaal het SCORE instrument (Systemic COronary Risk Evaluation). Het laat toe om het risico te schatten dat een patiënt in de volgende 10 jaar het slachtoffer zou worden van een fataal cardiovasculair incident. Jammer genoeg is dit instrument verre van perfect: sommige patiënten glijpen door de mazen van het net en krijgen toch een fataal incident, hoewel hun risico als zeer laag werd geschat. Anderen, en ditmaal gaat het om veel grotere aantallen, krijgen een hogere risicoschatting dan hun werkelijke risico, en worden dus ten onrechte gealarmeerd, en vaak dus ook gemedicaliseerd. Is er dan geen preciezere test, die ons toelaat om 'dichter bij het doelwit' te komen? Dit is de vaag waarover dit rapport zich buigt.

Om hierop te kunnen antwoorden, moesten we vooraf een andere vraag beantwoorden: wat verstaan we precies met 'dichter bij het doelwit'? En dus hebben we ons verdiept in de recente statistische ontwikkelingen terzake, wat op zichzelf al een nuttige bijdrage is van dit rapport. Maar wat de eigenlijke meerwaarde betreft van de nieuwe tests die momenteel op de markt komen, is de oogst vrij mager. Dan lijkt het beter om eerst de bestaande instrumenten te optimaliseren. Dit is een taak die de klinici zelf, via hun wetenschappelijke verenigingen zullen moeten opnemen. De inzet is aanzienlijk; hopelijk kan deze studie hiertoe een bescheiden bijdrage leveren.

Christian LÉONARD  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS  
Algemeen Directeur



## ■ SAMENVATTING

### Achtergrond

Hart- en vaatziekten (HVZ) blijven de meest voorkomende doodsoorzaak onder onze bevolking en een kwart van de sterfgevallen door HVZ vinden plaats vóór de leeftijd van 75 jaar. Risicovoorspellingsmodellen, zoals SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), zijn sleutelementen in preventiestrategieën doordat ze de individuen met het meeste risico en hun passende behandeling in kaart brengen. Terwijl deze modellen gebaseerd zijn op conventionele risicofactoren, zoals leeftijd en hoge bloeddruk, zijn er steeds meer nieuwe biochemische markers voor HVZ beschikbaar. Het is onbekend of deze biomarkers de voorspellende werking van conventionele risicomodellen kunnen verbeteren.

### Methoden

We verrichtten een systematisch literatuuronderzoek naar de toegevoegde voorspellende waarde van nieuwe HVZ-biomarkers ten opzichte van conventionele modellen voor de algemene screening van HVZ bij asymptomatische individuen. We verrichtten tevens een systematisch literatuuronderzoek naar hun kosteneffectiviteit.

### Resultaten

Zeventien studies gaven informatie over de toegevoegde voorspellende waarde van nieuwe HVZ-biomarkers. De gevonden *evidence* had meestal betrekking op ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne (CRP) en fibrinogeen) en op lipide-gerelateerde markers (bijv. apolipoproteïne A1 en fosfolipase A2). De *evidence* voor biomarkers die betrekking hebben op andere pathofysiologische processen (bijvoorbeeld homocysteïne en NT-pro-brain-natriuretische peptide (NT-proBNP)) was eerder tegenstrijdig. De meest onderzochte HVZ-biomarker was CRP (in 12/17 studies). De toegevoegde voorspellende waarde van biomarkers werd vooral getoetst aan het Framingham-scoremodel (bij 13/17 studies).

De Net Reclassification Improvement (NRI) geeft het netto-aandeel van de personen met een juiste herclassificatie (dat wil zeggen degenen die HVZ ontwikkelen en die herverdeeld werden in een hoge risicocategorie met het nieuwe model, en degenen die geen HVZ ontwikkelen en die gedevalueerd werden) minus degenen die onjuist werden herverdeeld. Het



toevoegen van CRP aan het Framingham-scoremodel resulteerde heel consequent in een significante, zij het bescheiden toename van NRI (bereik: 1,5 % tot 11,8 %). De NRI was echter hoger wanneer alleen individuen ingedeeld in de gemiddelde risicocategorie van het conventionele voorspellingsmodel werden beschouwd (bereik: 6,5 % tot 31,4 %), zoals kan worden gedaan bij een screeningmodel in twee stappen. De toegevoegde voorspellende waarde van lipide-gebaseerde markers werd beoordeeld in 6 studies. Geen lipide-gebaseerde biomarkers verbeterde de risicoherclassificatie significant in vergelijking met conventionele modellen die al totaal cholesterol en HDL-cholesterol omvatten. Er is een groeiend bewijs dat de biomarker NT-proBNP, een marker voor vaatfuncties, de voorspellende prestaties van het conventionele model substantieel kan verbeteren (NRI uiteenlopend van 0,4 % tot 13,3 %; 5 studies).

We vonden geen studie over de voordelen van de integratie van nieuwe biomarkers in de conventionele risicovoorspellingsmodellen voor het motiveren van het veranderen van levensstijl of voor begeleidende therapie. We vonden ook geen stevig onderbouwde kosteneffectieve evaluaties.

### **Conclusie**

Of de bescheiden toegevoegde voorspellende waarde door CRP of NT-proBNP klinisch significant is, is onbekend, daar het bewijs ontbreekt over het effect van het gebruik van dergelijke biomarkers op risicomanagement (risicocommunicatie, leefstijlinterventie of medicamenteuze behandeling) en resultaten bij patiënten. Het is ook niet bekend hoe de toegevoegde voorspellende waarde verschilt van degene die zou kunnen worden verkregen door het toevoegen van conventionele risicofactoren die op dit moment niet geïntegreerd zijn in de voorspellingsalgoritmen (bijv. voeding, fysieke activiteit of exacte tabaksconsumptie). Hiermee rekening houdend, kan een systematische meting van een biomarker als aanvulling op een conventioneel risicovoorspellingsmodel in dit stadium niet worden aanbevolen.



## ■ **SYNTHESE**

### **INHOUDSTAFEL**

■	<b>VOORWOORD</b> .....	<b>1</b>
■	<b>SAMENVATTING</b> .....	<b>2</b>
■	<b>SYNTHESE</b> .....	<b>4</b>
1.	<b>ACHTERGROND</b> .....	<b>5</b>
2.	<b>METHODEN</b> .....	<b>6</b>
3.	<b>RESULTATEN</b> .....	<b>7</b>
3.1.	MAATSTAVEN TER BEOORDELING VAN DE TOEGEVOEGDE VOORSPELLENDE WAARDE VAN NIEUWE BIOMERKERS .....	7
3.2.	TOEGEVOEGDE VOORSPELLENDE WAARDE VAN SERUM BIOMERKERS .....	8
3.3.	KOSTENEFFECTIVITEIT VAN BIOMERKERS .....	9
4.	<b>DISCUSSIE EN CONCLUSIE</b> .....	<b>10</b>
5.	<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>12</b>
■	<b>AANBEVELINGEN</b> .....	<b>14</b>



## 1. ACHTERGROND

Hart- en vaatziekten (HVZ) blijven de belangrijkste oorzaak van sterfte onder onze bevolking, gezien ongeveer een derde van het totaal aantal overlijdens met HVZ geassocieerd is. In België treden ongeveer 10% van alle cardiovasculaire sterfgevallen op vóór de leeftijd van 50 jaar en 23% vóór het 75<sup>e</sup> levensjaar. Primaire preventie is dus cruciaal om deze vroegtijdige overlijdens te wijten aan HVZ te verminderen.

Risicopredictiemodellen zijn belangrijke sleutelfactoren in preventie-strategieën doordat ze toelaten om kwetsbare individuen te identificeren en hun een aangepaste behandeling aan te bieden. In België worden individuen klinisch opgevolgd vooral op basis van hun absolute risico op een fataal HVZ-incident in de komende 10 jaar. We kunnen dit 10-jaarsrisico berekenen met behulp van het SCORE-model (Systematic Coronary Risk Evaluation). Dit model is gebaseerd op goed gekende, sterke risicofactoren voor HVZ zoals leeftijd, geslacht, tabaksgebruik, systolische bloeddruk en cholesterolconcentraties in plasma<sup>1,2</sup>. De variabelen werden gekalibreerd in functie van het sterfterisico in ons land.

### Kader 1 - Definities

#### SCORE-algoritme:

Gekalibreerd algoritme om het 10-jaarsrisico in te schatten van een eerste fataal HVZ-incident bij ogenschijnlijk gezonde Belgische volwassenen die geen klinische of preklinische tekenen vertonen van ziekte. Het risico op HVZ wordt voorspeld op basis van leeftijd, geslacht, tabaksgebruik, systolische bloeddruk en cholesterolconcentraties in plasma. U kunt een SCORE-tabel downloaden op:

<http://www.escardio.org/communities/EACPR/Documents/score-charts-2012.pdf>

#### Sensitiviteit van het algoritme

Het percentage van de personen met een eerste fatale HVZ-manifestatie die correct door SCORE waren geïdentificeerd als hebbende een verhoogd risico op een dergelijk voorval (terecht-positieven).

#### Specificiteit van het algoritme

Het percentage van de personen zonder fatale HVZ-manifestatie die correct waren geïdentificeerd door SCORE als hebbende een laag risico op een dergelijk voorval (terecht-negatieven).

#### ROC curve (Receiver Operating Characteristics)

Grafiek die de verhouding van terecht-positieven (sensitiviteit) weergeeft tegenover fout-positieven (1-specificiteit) voor verschillende afkappunten van de diagnostet (of in dit geval het algoritme). De oppervlakte onder de ROC-curve neemt toe met het onderscheidende vermogen van de test, dat wil zeggen met de mogelijkheid om individuen die al dan geen HVZ zullen ontwikkelen van elkaar te onderscheiden.

Het ontwikkelen van strategieën die individuen met een risico op HVZ screenen op een veilige, nauwkeurige en kosteneffectieve manier ruim voordat de symptomen optreden, blijft echter een uitdaging, mede omdat deze conventionele cardiovasculaire risicofactoren geen volledige verklaring bieden voor de interindividuele variatie in cardiovasculair risico. Bijvoorbeeld: met een afkappunt voor het 10-jaars sterfterisico op 5%, is de sensitiviteit van het SCORE-model 52% (13% voor vrouwen, 60% voor mannen) en bedraagt de specificiteit 85% (98% voor vrouwen en 76% voor mannen)<sup>3</sup>. De meting van nieuwe biomarkers zou dus een belangrijk onderdeel kunnen zijn in de strijd tegen HVZ door het verbeteren van de prestaties van risicopredictiemodellen. Potentiële biomarkers worden steeds talrijker, ondersteund door de technologische vooruitgang in genomica, proteomica, en niet-invasieve beeldvorming<sup>4,5,6,7</sup>.



Dit rapport buigt zich over de toegevoegde voorspellende waarde van biochemische markers en heeft 3 doelstellingen:

1. Het synthetiseren van de statistische methoden ter beoordeling van de toegevoegde waarde van een nieuwe risicomarker.
2. Het identificeren van biochemische markers voor HVZ die de risicovoorspelling verbeteren van modellen die gebaseerd zijn op conventionele risicofactoren bij ogenschijnlijk gezonde personen.
3. Het herzien van de bewijzen voor gezondheidsvoordelen en kosteneffectiviteit door het gebruik van biomerkers, geïdentificeerd in fase 2, indien aanwezig.

## 2. METHODEN

De analyse is gebaseerd op een systematische literatuurstudie van de predictieve meerwaarde en de kosteneffectiviteit van nieuwe HVZ-biomerkers bij hun toevoeging aan bestaande conventionele modellen voor risicovoorspelling. Elke nieuwe biomerker waarvan informatie over risicoherverdeling beschikbaar was werd opgenomen. Hoewel 'high-density lipoprotein'-cholesterol (HDL-C) niet meer wordt beschouwd als een nieuwe biomerker, hebben we deze toch in onze analyse opgenomen aangezien pas onlangs werd voorgesteld om deze op te nemen in het SCORE-algoritme<sup>3</sup>. We volgden de aanbevelingen van de PRISMA-handleiding voor hoogkwalitatieve systematische reviews<sup>8</sup>.



### 3. RESULTATEN

#### 3.1. Maatstaven ter beoordeling van de toegevoegde voorspellende waarde van nieuwe biomarkers

Een statistisch significante associatie tussen een biomarker en de beoogde ziekte is ongetwijfeld een noodzakelijke voorwaarde opdat deze biomarker klinisch relevant zou zijn en nuttig als risicopredictor, maar dit is niet voldoende<sup>7</sup>. Het voorspellingsmodel, met inbegrip van de biomarker, moet goed worden geijkt, een betere discriminatie van individuen opleveren en de mogelijkheid bieden om individuen te herklasseren in risicocategorieën zinvol voor risicovoortlichting en/of klinische behandeling.

IJking of kalibrering verwijst naar het overeenkomen van het risico zoals voorspeld door het model, met het HVZ-risico dat het individu daadwerkelijk loopt<sup>4</sup>.

Het **onderscheidend of discriminerend vermogen** is het vermogen van een predictor om degenen die een ziekte zullen ontwikkelen te onderscheiden van hen die dit niet zullen doen. Tot voor kort was het onderscheidend vermogen de belangrijkste maatstaf die gebruikt werd om voorspellende modellen te vergelijken. Dit wordt gedaan door de verschillen te testen van de oppervlaktes onder de Receiver Operating Characteristics (ROC) curve van 2 modellen (zie kader 1). De waarde van een nieuwe biomarker kan worden gemeten door te bepalen hoeveel groter de oppervlakte onder de ROC curve wordt door combinatie van de nieuwe biomarker met conventionele risicofactoren. Een moeilijkheid die zich voordoet bij dit type statistiek is de relatieve ongevoeligheid voor verbetering, vooral wanneer het conventionele model al een hoge voorspellende waarde heeft. Een andere, meer gevoelige maatstaf om te meten hoe gemiddelde gevoeligheid verbetert zonder in te boeten op gemiddelde specificiteit is onlangs voorgesteld: de geïntegreerde discriminatieverbetering (IDI)<sup>9</sup> (zie kader 2).

#### Kader 2 – Discriminatieverbetering

##### Integrated Discrimination Improvement

$$IDI = (P_{\text{new,events}} - P_{\text{old,events}}) - (P_{\text{new,nonevents}} - P_{\text{old,nonevents}})$$

waar:

- $P_{\text{new,events}}$  het gemiddelde is van de, op het nieuwe model gebaseerde, voorspelde kansen op een voorval voor hen die voorvallen ontwikkelen,
- $P_{\text{old,events}}$  is de corresponderende hoeveelheid op basis van het oude model,
- $P_{\text{new,nonevents}}$  is het gemiddelde van de, op het nieuwe model gebaseerde, voorspelde kans op een voorval voor diegenen die geen voorvallen ontwikkelen en
- $P_{\text{old,nonevents}}$  is de corresponderende hoeveelheid op basis van het oude model.

##### Net Reclassification Improvement

$$NRI = (P_{\text{up}|D=1} - P_{\text{down}|D=1}) - (P_{\text{up}|D=0} - P_{\text{down}|D=0})$$

waarbij:

- "D" staat voor de voorvalindicator,
- "up" een stijgende herclassificatie en "down" een dalende herclassificatie.

De nulhypothese van  $NRI = 0$  kan formeel worden getest met een eenvoudige asymptotische test.



**Herclassificatie** verwijst naar het vermogen van een test om de risicoclassificatie van een individu te veranderen. Het is een zeer relevant concept in de klinische praktijk, omdat behandelrichtlijnen doorgaans verwijzen naar vooraf bepaalde risicocategorieën. Personen met een berekende SCORE  $\geq 5\%$  voor 10-jaars-risico op fatale HVZ worden als hoog risico beschouwd en komen in aanmerking voor intensieve voorlichting en eventuele behandeling met medicijnen, terwijl die met een SCORE tussen  $\geq 1\%$  en  $<5\%$  en een SCORE van  $<1\%$  beschouwd worden als intermediair (of matig) respectievelijk laag risico patiënten. Herclassificatie kan worden beschreven door een schatting te maken van het percentage individuen in een populatie die op de juiste wijze geherclassificeerd zijn, gebaseerd op de aanvullende meting van de nieuwe, nauwkeurig onderzochte, biomarker.

Een nieuwe maatstaf, de **netto herclassificatie verbetering** (NRI) (zie kader 2), geeft een overzicht van het netto-aandeel van de individuen met "juiste" herclassificatie (bijvoorbeeld degenen die HVZ ontwikkelden waren opgevaardigd, en degene die geen HVZ ontwikkelden waren gedevalueerd) en "onjuiste" herclassificatie (degenen die HVZ ontwikkelden waren gedevalueerd, en degenen die geen HVZ ontwikkelden werden opgevaardigd.)<sup>9</sup>

De vaststelling van de aanvullende risico-informatie zou zelfs relevanter kunnen zijn bij personen die volgens het conventionele model geclassificeerd zijn onder een matig cardiovasculair risico, omdat de klinische behandeling van deze personen vaak minder goed gedefinieerd is dan bij patiënten ruim boven de behandeldrempel of bij zeer laag risico<sup>10</sup>. Dit is waarom sommige auteurs het concept van de **klinische NRI** (CNRI) hebben geïntroduceerd<sup>11</sup>, d.w.z. de proportie van herclassificatie bij die personen die door het conventionele voorspellingsmodel in de gemiddelde risicocategorie ingedeeld werden. Het voordeel is dat het CNRI de verbetering berekent van een strategie die zich uitsluitend toespitst op personen voor wie de beslissing om al dan niet te behandelen zou kunnen veranderen door het meten van een biomarker (*2-stap screening strategie*).

IJking, discriminatie en herclassificatie zijn complementair als maatstaven voor de beoordeling van de toegevoegde waarde van een biomarker<sup>10</sup>. Cruciaal hierbij, zowel voor patiënten als voor klinici<sup>9</sup>, is echter de juiste herclassificatie van patiënten in categorieën die invloed kunnen hebben op

het individuele risicomanagement. We zullen ons hier bijgevolg in het bijzonder toespitsen op deze laatste maatstaf.

### 3.2. Toegevoegde voorspellende waarde van serum biomarkers

Wij vonden zeventien studies met nuttige informatie over de winst in predictieve waarde van HVZ biomarkers. De *evidence* had vooral betrekking op twee belangrijke groepen van biomarkers: ontstekingsmarkers (C-reactief proteïne (CRP), fibrinogeen, leukocytose), en lipide-gerelateerde markers (HDL-cholesterol, apolipoproteïne A1, apolipoproteïne B1, fosfolipase A2, lipoproteïne(a)). Biomarkers kaderend in andere pathofysiologische mechanismen werden ook onderzocht, maar bleken veel minder consistent: homocysteïne (merker voor oxidatieve stress), N-terminal pro-brain natriuretisch peptide (NT-pro BNP) (merker voor vasculaire functie en neurohumorale activiteit), urinezuur, von Willebrand antigen, enz.

#### CRP

De meest onderzochte biomarker onder de studies was CRP (gegevens over CRP gerapporteerd in 12/17 studies). De toename in predictieve waarde van de biomarkers werd vooral getoetst aan het Framingham risk score model (FRS) dat diabetes en behandeling van hypertensie omvat naast de items uit het SCORE-model, en dat een schatting geeft van het 10-jaarsrisico op een eerste HVZ voorval (fataal en niet fataal).

Het toevoegen van CRP aan het FRS-model resulteerde vrij consequent in een significante zij het bescheiden algemene herclassificatie van proefpersonen (NRI tussen 1,5% en 11,8%) voor de voorspelde 10-jaars risicocategorieën van laag ( $<10\%$ ), gemiddeld (10% tot  $<20\%$ ) en hoog ( $\geq 20\%$ ) risico op een eerste HVZ incident. De CNRI was steeds groter dan de NRI (gaande van 6,5% tot 31,4%). Bijvoorbeeld, in Kaptoge et al., veruit de grootste studie van deze review, die 166.596 personen van 52 prospectieve cohorten omvatte, was de CNRI 23,8% onder degenen die een cardiovasculair voorval ontwikkelden, terwijl in afwezigheid van zo'n voorval de CNRI 6,7 % was<sup>12</sup>. De NRI was ook consequent hoger wanneer het bestudeerde voorval coronaire hartziekten betrof, vergeleken met alle cardiovasculaire voorvallen samengenomen. Zo werd de laagste NRI waargenomen voor een beroerte. Veranderingen in de oppervlakte onder





de ROC curve (AUC) waren consistent met resultaten op basis van NRI, terwijl een IDI zelden werd waargenomen.

#### Lipide-gebaseerde markers

De toename in voorspellende waarde van lipide-gebaseerde markers werd beoordeeld in 6 studies van in totaal 447.499 personen. Studies van de toename in voorspellende waarde van HDL-cholesterol rapporteerden consistent een NRI die significant verschilde van 0, hoewel er belangrijke variaties in grootte waren van deze toename: van 1,7%<sup>12</sup> tot 12,1%<sup>9</sup> (4 studies). Een dergelijke variatie kan worden verklaard door verschillen in de uitkomstmaten (HVZ sterfgevallen versus coronaire hartziekten) en uiteenlopende 10-jaars risicocategorieën. De predictieve toename van HDL-cholesterol bij individuen met een gemiddeld risico kon worden herberekend in slechts één studie<sup>9</sup>, met een veel hogere CNRI dan de NRI (CNRI bij voorvallen = 9,5%; CNRI bij geen voorvallen = 13,3%). Geen van de andere lipide-gebaseerde biomarkers (apolipoproteïnen A1 en B1, lipoproteïne(a)) verbeterde de risicoclassificatie significant in vergelijking met bestaande modellen die reeds totaal cholesterol en HDL-cholesterol omvatten.

#### Andere HVZ biomarkers

Vier bijkomende primaire studies beoordeelden de predictietoename van andere HVZ biomarkers, waaronder NT-pro-BNP, homocysteïne, urinezuur en troponine I. Onder deze biomarkers was NT-pro-BNP, een marker voor de vaatfunctie, de enige die het discriminerend vermogen en de classificatie aanzienlijk verbeterde wanneer toegevoegd aan FRS (in 4 van de 5 studies (NRI van 0,4% tot 13,3%)).

Over het algemeen was de kwaliteit van het bewijs matig. Ook werd er slechts zelden gekeken naar de validiteit in een andere populatie dan degene die gebruikt werd om het voorspellingsmodel op te stellen<sup>5</sup>, hoewel verschillende studies hun schattingen corrigeerden voor over-optimisme. Eventuele selectiebias in de bestudeerde populatie was vaak ook moeilijk te beoordelen: kenmerken van individuen met ontbrekende metingen werden zelden vergeleken met die van de doelgroep, en de frequentie van "lost-to-follow-up" was slecht beschreven.

We vonden geen studie over de voordelen van de integratie van nieuwe biomarkers in de conventionele risicovoorspellingsmodellen voor het aansturen van veranderingen in levensstijl of voor begeleidende therapie.

### 3.3. Kosteneffectiviteit van biomarkers

Ondanks het gebrek aan robuust klinisch bewijs voor een sterke predictietoename door het gebruik van de onderzochte biomarkers, wordt een toenemend aantal kosteneffectiviteitsstudies van HVZ biomarkers gepubliceerd. Het is daarom belangrijk dergelijke studies kritisch te evalueren, om in te schatten hoe methodologisch robuust ze zijn en welke specifieke inputgegevens betrouwbaar zijn.

We includeerden 7 volledige primaire economische evaluaties. CRP was de belangrijkste focus in maar liefst vijf studies<sup>13-17</sup>. Over het algemeen hadden de economische evaluaties de neiging om te tonen dat biomarkers, en meer specifiek CRP, kosteneffectief zouden kunnen zijn voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten, met een drempelwaarde voor de toegenomen kosten-batenverhouding van minder dan US \$ 50.000 per QALY (kwaliteit-gecorrigeerd gewonnen levensjaar). Toch hield alleen de economische langetermijnevaluatie door Lee et al.<sup>17</sup> rekening met zowel de screeningmethoden alsook de langdurige behandeling die daarvan het gevolg zou kunnen zijn, in vergelijking met het resultaat van een strategie waarbij CRP testen worden gebruikt in een conventioneel predictiemodel (bijvoorbeeld FRS). Hun resultaten bleken zeer gevoelig te zijn voor de frequentie en ernst van de nevenwerkingen van een behandeling met statines, evenals voor de schatting van de doeltreffendheid van statinetherapie bij patiënten met een normaal CRP niveau. Ondanks de belangrijke onzekerheden rond deze evaluatie en de resultaten die de interne validiteit van de studie wankel maken, is de belangrijkste sterkte de mogelijkheid van het model om nieuwe gegevens in te passen wanneer deze beschikbaar zouden komen.



## 4. DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Dit rapport spitst zich toe op de toename in de predictieve waarde van risicomodellen via het toevoegen van nieuwe biomarkers voor de algemene screening van HVZ bij asymptomatische individuen. Hoewel het gebruik van een aantal biomarkers ook werd aanbevolen om hoog risico individuen in specifieke sub-populaties te identificeren (bv. meting van lipoproteïne(a) bij personen met een familiale voorgeschiedenis van premature HVZ of hypercholesterolemie<sup>18</sup>), viel de analyse van de meerwaarde voor dergelijk sub-populaties buiten het bestek van dit rapport.

CRP is de meest bestudeerde HVZ biomarker tot nu toe. In totaal was de predictietoename met CRP relatief bescheiden (*net reclassification improvement* (NRI) van 1,5% tot 11,8%) in vergelijking met de risicovoorspelling op basis van de conventionele factoren zoals opgenomen in de FRS. Een aantal hypothesen kunnen geopperd worden om een dergelijke geringe toegevoegde waarde te verklaren, ondanks sterke aanwijzingen dat CRP geassocieerd is met HVZ.

Ten eerste zou het kunnen dat de CRP geen directe risicofactor van HVZ<sup>19,20</sup> is maar eerder geassocieerd moet worden met de ontwikkeling van andere HVZ-risicofactoren, zoals een hoge BMI<sup>21</sup>, hypertensie<sup>22</sup>, diabetes<sup>23</sup>, of roken. Deze factoren zijn al vervat in de FRS. Ongeacht of CRP een causale factor is dan wel slechts een covariaat van andere risicofactoren, blijft de bijdrage ervan aan bestaande predictiemodellen al bij al beperkt.

Ten tweede, de predictiemodellen integreren CRP als een continue variabele, terwijl CRP log-normaal verdeeld is in de algemene populatie<sup>24</sup>. Een aanzienlijk deel van alle HVZ incidenten doet zich voor bij een groot aantal personen met nagenoeg gemiddelde niveaus van CRP. Het zou beter zijn om een afkappunt te gebruiken waarboven het risico van HVZ sterk zou toenemen.

Ten derde zouden de nauwkeurigheid en precisie van de metingen suboptimaal kunnen geweest zijn. Verschillende laboratoriumtechnieken leveren verschillende resultaten op, met verschillende niveaus van nauwkeurigheid<sup>25</sup>. Ook met de dag-tot-dag-variabiliteit van de CRP-

metingen moet men rekening houden, vooral wanneer men bedenkt dat het 10-jaars risico op HVZ meestal gebaseerd is op één enkele meting<sup>26</sup>.

Bij individuen met een matig 10-jaarsrisico in het conventionele model resulteerde de meting van CRP in een veel grotere, klinische *net reclassification improvement* (CNRI) dan eerder gerapporteerd. Een van de redenen van deze hogere CNRI zou kunnen zijn dat een deel van de personen die door het conventionele model in de groep met gemiddelde-risico geassocieerd worden, inderdaad een absoluut HVZ-risico in de buurt van de bovengrens hebben. Helaas, geen van de studies opgenomen in onze review onderzochten in welke mate het reële individuele HVZ-risico binnen de gebruikelijke risicocategorieën (bijvoorbeeld 10% – 20% risico op HVZ in de komende 10 jaar) de herclassificatie beïnvloedde. Een andere verklaring voor een groter CNRI dan NRI zou zijn dat bij de gemiddelde risicopersonen andere risicofactoren, zoals roken of leeftijd minder prevalent zijn, zodat meer ruimte is voor een grotere bijdrage van CRP in predictiemodellen.

We vonden, naast de CRP, consistent bewijs dat HDL-cholesterol, dat overigens reeds geïntegreerd is in de meeste HVZ-risicovoorspellingsmodellen, deze voorspellingen inderdaad verbetert, onafhankelijk van totaal cholesterol, hoewel de NRI bescheiden was. De andere lipide-gebaseerde biomarkers gaven geen toegevoegde waarde. Er zijn ook steeds meer aanwijzingen dat NT-proBNP een biomarker zou kunnen zijn die een betere discriminatie en classificatie van individuen toelaat. Echter, bovenstaande overwegingen over de beperkingen en tekortkomingen van de CRP-studies zijn ook van toepassing op deze biomarkers.

Of de bescheiden predictietoename door CRP of NT-proBNP klinisch significant is, is onbekend, daar bewijs ontbreekt over het effect van het gebruik van dergelijke biomarkers op risicomanagement (risicovoortlichting, levensstijlaanpassing, of medicamenteuze therapie) en gezondheidsuitkomsten bij patiënten. We vonden dan ook geen robuuste kosten-batenanalyse.

Gelet op deze elementen, raden we met klem aan geen nieuwe biomarkers te meten voor screening op HVZ bij asymptomatische individuen. Dit is in overeenstemming met de aanbevelingen van de recente Europese richtlijnen ter preventie van hart- en vaatziekten<sup>27</sup>. Idealiter zou een echte patiënt-gebaseerde schatting van HVZ-risico ook individuele kenmerken (zoals voedingsgewoonten of psychosociale



factoren) die niet zijn opgenomen in de huidige predictiealgoritmen in rekening moeten brengen, wat waarschijnlijk nooit zal kunnen, gezien de standaardisatie moeilijk is. Klinische vaardigheden blijven centraal staan om risico-evaluatie en bijhorende behandeling aan te passen aan elke individuele situatie.

We vonden ook sterke aanwijzingen dat het CNRI een substantieel belang zou kunnen hebben. Dit opent perspectieven voor een 2-staps screening, waarbij biomarkers alleen worden gemeten bij patiënten met een gemiddeld cardiovasculair risico volgens de conventionele risicomodellen. Dit zou de detectie van meer hoog-risico patiënten in vergelijking met conventionele predictiemodellen mogelijk moeten maken, en mogelijks hun klinische behandeling en gezondheidsresultaten beïnvloeden, bijvoorbeeld door het scherper stellen van therapeutische doelstellingen voor conventionele risicofactoren, zoals hypertensie. Er is tegenwoordig echter onvoldoende bewijs om een specifieke biomarker of een combinatie van biomarkers boven andere aan te bevelen, en evenmin voldoende bewijs voor het voordeel van een dergelijke 2-step screening.

Het is ook niet bekend hoe de predictietoename verschilt van die welke zou kunnen worden verkregen door middel van conventionele risicofactoren die op dit moment niet geïntegreerd zijn in de voorspellingsalgoritmen (bijv. voedingsgewoonte, fysieke activiteit of exacte tabaksconsumptie). Zolang dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn, kunnen we het systematisch meten van biomarkers bij personen met een gemiddeld 10-jaarsrisico op fatale HVZ niet aanraden. Niettemin kunnen artsen het nuttig vinden om de risico-evaluatie van hun individuele patiënt te verfijnen<sup>27,28</sup>.

Het is interessant op te merken dat de conventionele risicofactoren alsnog niet tot hun volledige potentieel zijn gebruikt. De conventionele risicofactoren zijn gekozen omdat ze beschikbaar waren in de meeste cohortstudies waarop de predictiemodellen gebaseerd zijn en omdat de definitie ervan behoorlijk gestandaardiseerd was. Dit vergemakkelijkt ook het gebruik van deze modellen in de vorm van klinische scores. Toch brengt deze aanpak twee problemen met zich mee. Ten eerste werd geen rekening gehouden met de dosis-respons-graad van risicofactoren. Zo is het HVZ-risico van het roken van 5 sigaretten per dag gedurende 5 jaar wellicht sterk verschillend van het risico van 25 sigaretten per dag gedurende 25 jaar. Ten tweede zijn sommige risicofactoren, waarvan de

informatie nochtans gemakkelijk te verzamelen is tijdens de klinische consultatie, niet inbegrepen. Dit is bijvoorbeeld het geval voor lichamelijke inactiviteit of de familiale voorgeschiedenis van HVZ, die zijn opgenomen in een aantal modellen, maar niet in FRS of SCORE. Kortom, een aantal zogenaamde conventionele risicofactoren moeten nog verder worden geëvalueerd en geïntegreerd.

Ten slotte hebben we een aantal tegenstrijdigheden ontdekt tussen de huidige Europese richtlijnen ter beoordeling van het risico op HVZ en de SCORE-tool. Ten eerste, hoewel wordt erkend dat LDL-cholesterol de belangrijkste lipide-gerelateerde risicofactor van HVZ is en HDL-cholesterol het hart beschermt, stratificeert de papieren versie van SCORE nog steeds het HVZ-risico op basis van van de totale cholesterolconcentratie<sup>a</sup>, en in het elektronische equivalent, HeartScore, is het invoeren van HDL-cholesterol gegevens ook nog steeds optioneel. Ten tweede is er in de SCORE een correctiefactor voorgesteld voor een familiale voorgeschiedenis van premature HVZ<sup>28</sup>. Deze correctiefactor wordt echter niet teruggevonden in de SCORE-tabellen of in HeartScore. Een harmonisatie van SCORE (papieren en elektronische versie) met de Europese richtlijnen zou meer duidelijkheid verschaffen voor de betrokken klinici.

---

<sup>a</sup> SCORE-tabellen met HDL-cholesterolniveau kunnen gevonden worden in de addenda van de Europese richtlijnen<sup>28</sup>



## 5. BIBLIOGRAFIE

1. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, et al. In: Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Rockville (MD); 2011. Beschikbaar op: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796824>
2. De Bacquer D, De Backer G. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):385-90.
3. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):304-14.
4. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clinical chemistry.* 2012;58(1):72-82.
5. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation.* 2010;121(22):2388-97.
6. Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ.* 2011;343:d6829.
7. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(23):2749-69.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
9. 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. *Statistics in medicine.* 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.
10. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16.
11. Cook NR. Comments on 'Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond' by M. J. Pencina et al., *Statistics in Medicine* (DOI: 10.1002/sim.2929). *Statistics in medicine.* 2008;27(2):191-5.
12. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *The New England journal of medicine.* 2012;367(14):1310-20.
13. Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia. *Am J Med.* 2003;114(6):485-94.
14. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):784-91.
15. Ess SM, Szucs TD. Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An analysis in Germany and Italy. *Ital Heart J.* 2001;2(3):181-8.
16. Ess SM, Szucs TD. Economical aspects of high-sensitivity C-reactive protein as predictor of coronary heart disease. An analysis in France, Spain and Switzerland. *HeartDrug.* 2002;2:61-8.
17. Lee KK, Cipriano LE, Owens DK, Go AS, Hlatky MA. Cost-effectiveness of using high-sensitivity C-reactive protein to identify intermediate- and low-cardiovascular-risk individuals for statin therapy. *Circulation.* 2010;122(15):1478-87.



18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53.
19. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation*. 2006;113(17):2128-34; discussion 51.
20. Casas JP, Shah T, Cooper J, Hawe E, McMahon AD, Gaffney D, et al. Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol*. 2006;35(4):922-31.
21. Barzilay JI, Forsberg C, Heckbert SR, Cushman M, Newman AB. The association of markers of inflammation with weight change in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(9):1362-7.
22. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(22):2945-51.
23. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(3):327-34.
24. Shah SH, de Lemos JA. Biomarkers and cardiovascular disease: determining causality and quantifying contribution to risk assessment. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(1):92-3.
25. Langlois MR, Delanghe JR, De Buyzere M, Rietzschel E, De Bacquer D. Unanswered questions in including HDL-cholesterol in the cardiovascular risk estimation. Is time still on our side? *Atherosclerosis*. 2013;226(1):296-8.
26. de Maat MP, de Bart AC, Hennis BC, Meijer P, Havelaar AC, Mulder PG, et al. Interindividual and intraindividual variability in plasma fibrinogen, TPA antigen, PAI activity, and CRP in healthy, young volunteers and patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(9):1156-62.
27. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, 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). *Int J Behav Med*. 2012;19(4):403-88.
28. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.



## ■ AANBEVELINGEN<sup>b</sup>

### Voor huisartsen, cardiologen en alle betrokken clinici

- Aanbevolen wordt om in de dagelijkse klinische praktijk de SCORE-tabel te gebruiken bij het beoordelen van het risico op een fataal cardiovasculair incident bij patiënten zonder voorgeschiedenis. Het toevoegen van biomerkers is niet geïndiceerd, behalve voor HDL-cholesterol.

### Voor de Belgische Vereniging voor Cardiologie, Domus Medica en SSMG

- Het zou goed zijn om de verschillende versies van de SCORE-tabel die op dit moment in omloop zijn (zowel onder gedrukte als elektronische vorm) af te stemmen op elkaar en op de Europese aanbevelingen en deze afgestemde versie in de klinische praktijk te verspreiden.
- De SCORE-tabel moet in samenwerking met andere Europese Cardiologische Liga's herbekeken worden en rekening houden met risicofactoren die eenvoudig kunnen worden vastgesteld in de klinische praktijk, zoals familiale voorgeschiedenis en een sedentair leven, vooraleer biomerkers aan de tabel toe voegen.

### Aanbevelingen voor verder onderzoek

- De toegevoegde waarde - in termen van risicobeheersing en gezondheidsuitkomsten - van een screeningmodel in twee stappen, waarbij CRP of NT-proBNP wordt getest bij personen met een gemiddeld risico bij de initiële SCORE-beoordeling, moeten verder worden onderzocht.

---

<sup>b</sup> Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



