

Referaat

Over de risicoberekening op hartinfarct

P.N.M. DEMACKER

Het risico voor coronaire ziekten hangt af van velerlei factoren: een deel is erfelijk bepaald en een ander deel hangt af van "de omgeving". Sinds we het genootijdperk zijn binnengetroten wordt er veel aandacht besteed aan de erfelijkheid van coronaire hartziekten. Welke genen hierbij betrokken zijn is in de huidige cardiovasculaire research een hot topic. Onlangs werd er een studie gepubliceerd die een goed inzicht geeft in de belangrijkste risicofactoren bij een acuut hartinfarct. In deze studie werden gegevens geanalyseerd van een prospectieve epidemiologische studie, de zogenaamde PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster)-studie (1). Deze studie speelde zich af tussen 1979 en 1985. Gedurende die tijd werden 26.060 employees van 52 ondernemingen en van de lokale overheid gescreend op een aantal risicofactoren, zoals plasmalipiden en HDL-/LDL-cholesterol, glucose, de apolipoproteïnen (apo A-1, apo B en Lp(a)), fibrinogeen en ten slotte Factor VIIc. Elke twee jaar was er een schriftelijke follow-up. Indien er aanwijzingen waren voor overlijden dan werden de archieven van het ziekenhuis en de gegevens van de huisarts geraadpleegd om de doodsoorzaak te achterhalen. Op deze manier konden de patiënten met een acuut coronair infarct met al of niet fatale afloop worden opgespoord. De huidige studie beperkte zich tot de mannen (n=5389, leeftijd: 35-65 jaar). De respons was 96% en zoekgeraakte personen konden voor het grootste deel alsnog worden ingesloten. Bij de coronaire groep werden 63 mannen ingesloten bij wie coronaire ziekte vastgesteld was na een angiografie.

De gegevens werden geanalyseerd met het Cox-proportionaal-risicomodel om een 10-jaars-risico op een infarct te kunnen afleiden. De variabelen waarop het Cox-model is berekend zijn weergegeven in tabel 1 (gemiddelde waarden \pm SD in de bestudeerde populatie). Met behulp van het Cox-model kunnen relatieve risico's worden berekend. Om absolute risico's te berekenen werden de resultaten van het Cox-model in absolute waarden geconverteerd met behulp van Kaplan-Meier-statistiek. Om de bruikbaarheid van de

risicoschatting te testen, werden er voor elke risicofactor subrisicoklassen gemaakt (tabel 2). Op basis hiervan werd dan uit de overlevingscurven en de verschillende risicocategorieën het totale persoonsrisico berekend: de zogenaamde PROCAM-score. Deze werd voor elke persoon vergeleken met het volgens het Cox-model berekende 10-jaars-risico op een acuut infarct. Het scoringssysteem doet zeer bekend aan. Regelmatig komt men dit tegen in periodieken om bijvoorbeeld de intelligentie te testen of andere eigenschappen of behoeften te meten. Voor het antwoord op de verschillende vragen kan men een bepaald aantal punten halen, afhankelijk van het feit in hoeverre dit opgaat voor de persoon die de test uitvoert. Het puntensysteem voor het berekenen van de PROCAM-score is weergegeven in tabel 2. Men ziet dat elke risicofactor onderverdeeld is in subcategorieën. Logischerwijze geeft dit een grotere nauwkeurigheid naarmate men voor de betreffende factor meer punten kan behalen. Dit zal in de praktijk dus vooral gelden voor die risicofactoren die het sterkst met de ziekte geassocieerd zijn.

Wanneer men nu de waarden van de PROCAM-score uitzet tegen die van het 10-jaars-geschatte risico dan wordt er een lineair verband gevonden (zie figuur 1 in de oorspronkelijke publicatie). De lineaire relatie tussen beide grootheden is voor ronde getallen weergegeven in figuur 1. Op basis van consensus wordt gesteld dat personen met een hoog risico die personen zijn die meer dan 20% kans hebben op een acuut infarct binnen 10 jaar. Dit omvatte 7,5% van de mannen. De bijbehorende grenswaarde van de PROCAM-score was >53 punten. Het bleek dat deze benadering, dat wil

Tabel 1. De variabelen die gebruikt werden voor het Cox-proportionaal-risicomodel; de variabelen staan in volgorde van belangrijkheid

	Gemiddelde \pm SD	Hazard ratio
Leeftijd (jaar)	46,7 \pm 7,5	1,108
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,87 \pm 0,97	1,013
Roken (%)	31,1	1,931
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,18 \pm 0,31	0,968
Systolische bloeddruk (mm Hg)	131,4 \pm 18,4	1,010
Familiehistorie voor MI (%)	16,1	1,465
Diabetes mellitus (%)	6,7	1,491
Triglyceriden (%)	1,42 \pm 0,74	1,373

UMC St Radboud, Laboratorium Algemene Interne Geneeskunde, Nijmegen

Correspondentie: Dr. P.N.M. Demacker, UMC St. Radboud, Laboratorium Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
e-mail: P.Demacker@AIG.UMCN.NL

zeggen het berekenen van de PROCAM-score, zeer goede overeenkomst vertoonde met de werkelijke score (overeenkomst: 82,4%). Dit was beter dan verkregen in een soortgelijke studie samengesteld op basis van de resultaten van het Framingham-onderzoek (zie figuur 2 in de oorspronkelijke publicatie). In het Framingham-onderzoek werd namelijk een overeenkomst tussen de berekende score en de waargenomen score van 77,8% gevonden. In het Framingham-cohort waren *niet* ingesloten: 1) familiehistorie voor hart- en vaatziekten, 2) plasmatriglyceriden en 3) LDL-cholesterol. Uiteraard komt erfelijke aanleg voor defecten in het lipoproteïnenmetabolisme al tot uiting in de uitslagen voor totaal cholesterol en HDL-cholesterol. Inclusie van LDL-cholesterol en totaal triglyceriden geeft kennelijk niet veel meerwaarde. Dit zal komen doordat HDL-cholesterol- en totaal plasmatriglyceridegehalte reciproof met elkaar gecorreleerd zijn en door het feit dat LDL-cholesterol aardig benaderd kan worden door van totaal cholesterol het HDL-cholesterol af te trekken. Dit laatste geldt dan met name voor lipidenwaarden die men tegenkomt bij epidemiologische studies. Bij klinische monsters, met over het algemeen hogere lipidenwaarden en afwijkende apo-E-fenotypen, gaat dit minder goed op.

Aan het slot van de studie werden preliminaire data vermeld betreffende soortgelijke rekenexercities om het 10-jaars-risico voor vrouwen in de leeftijdsklasse

45 tot 65 jaar te berekenen. Dit bleek vier keer lager te liggen ten opzichte van mannen van dezelfde leeftijd. Het betreft dan ook een groep van voornamelijk vrouwen in de vruchtbare leeftijd; pas na de menopauze stijgt het plasmacholesterol.

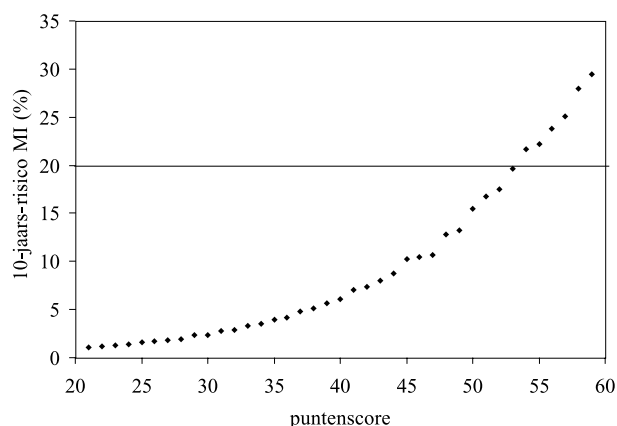
Discussie

Dit scoringssysteem is erg handig en eenvoudig om toe te passen. Volgens de auteurs kan men hiermee meer nauwkeurig die personen selecteren die in aanmerking komen voor een medicamenteuze behandeling. Met het PROCAM-scoringsstelsel kan men een betrouwbaar inzicht krijgen in het totale risico voor een acuut hartinfarct. Ook geeft het inzicht in het relatieve risico van de ene factor ten opzichte van de andere. De vergelijking van de uitkomsten uit de PROCAM-studie en de Framingham-studie is ook informatief voor het duiden van het belang van recent geïntroduceerde risicofactoren. Steeds weer worden er nieuwe risicofactoren geïntroduceerd. Echter, wat de extra voorspellende waarde is ten opzichte van de klassieke risicofactoren blijft vaak in het ongewisse.

Wat betreft de erfelijkheid: men kan stellen dat een aantal klassieke risicofactoren eventueel ook een erfelijke aanleg weergeven, zoals het plasma-LDL-cholesterolgehalte en de bloeddruk. Het is opvallend dat ten opzichte van de Framingham-studie extra parameters, zoals plasmatriglyceriden, -LDL-cholesterol en een familiale aanleg, wat betreft coronaire ziekten slechts 4,7% hogere scores geven, implicerend dat deze weinig bijdragen aan het totale risico. Om die reden is het bij ernstige hypercholesterolemie nodig na te gaan of dit een erfelijke vorm betreft. Bij familiale hypercholesterolemie kan dit vaak fenotypisch door middel van een eenvoudige cholesterolanalyse in bloedmonsters van familieleden worden vastgesteld. Met andere woorden: bij deze groep nog vrij jonge mannen, verzameld via een epidemiologische benadering, dragen de leeftijd(!), alsmede het totaal en het HDL-cholesterolgehalte het meeste bij aan het totale risico. Hypertensie heeft een 70% minder ernstig risico dan LDL-cholesterol (over de pathofysiologische range die is aangehouden in dit onderzoek), terwijl de bijdrage van roken tamelijk

Tabel 2. Variabelen, subklassen en puntenscores

Risicovariabele	Subklassen	Score
Leeftijd	35-39	0
	40-44	6
	45-49	11
	50-54	16
	55-59	21
	60-65	26
LDL-cholesterol (mmol/l)	<2,59	0
	2,59-3,34	5
	3,35-4,12	10
	4,13-4,90	14
	>4,90	20
HDL-cholesterol (mmol/l)	<0,91	11
	0,92-1,14	8
	1,15-1,40	5
	>1,40	0
	Triglyceriden (mmol/l)	<1,13
1,14-1,68		2
1,69-2,25		3
>2,25		4
Roker	Nee	0
	Ja	8
Diabetes mellitus	Nee	0
	Ja	6
MI in de familie	Nee	0
	Ja	4
Systolische bloeddruk (mm Hg)	<120	0
	120-129	2
	130-139	3
	140-159	5
	>160	8



Figuur 1. Risico voor een acuut infarct zoals voorspeld met de berekende PROCAM-score. De scores met een 10-jaarsrisico >20% worden per definitie als "hoog" beschouwd.

bescheiden is in vergelijking tot de teksten die men heden ten dage op pakjes rookwaren afdrukt. Echter, hierbij moet opnieuw worden opgemerkt dat de bestudeerde groep nog jong is. Het is zeer waarschijnlijk dat wanneer de gemiddelde leeftijd tien jaar hoger zou liggen, de slechte rookgewoonten in het bijzonder en de matige leefstijl pas echt tot uiting komen in ernstige gezondheidsklachten. Dit maakt duidelijk dat deze berekening niet zonder meer op een patiënt mag worden toegepast, met name niet op een persoon met een erfelijke hypercholesterolemie die al vanaf de geboorte een sterk verhoogd cholesterolgehalte heeft en niet ten gevolge van een doorgaans slechte leefstijl vanaf 35 jaar. Mogelijk is ook de locatie van de studie belangrijk. Hoewel Duitsers mogelijk wat uitbundigere voedingsgewoonten hebben is de locatie Münster aardig dicht bij de Nederlandse grens gelegen en men kan de cijfers dus extrapoleren naar de Nederlandse situatie. Men moet wel bedenken dat er sinds 1985 veel is gebeurd. Door voedingsadviezen is het dieet dat men consumeert heden ten dage sterk veranderd. Ook doet men nu veel meer aan sport en rookt men minder: kortom de gemiddelde Nederlander heeft zich een gezondere leefstijl aangepast. Bij een herhaling van de studie onder de huidige omstandigheden zal dit er toe leiden dat er nog

minder mensen in de hoge risicogroep ingedeeld kunnen worden. Dit zal leiden tot een nog lager aantal mensen met een hoge risicoscore van 20% infarctkans in tien jaar. De incidentie voor een hartinfarct zal hierdoor opschuiven naar een zodanig hoge leeftijd dat de algehele gezondheidstoestand niet meer optimaal is. Mogelijk verklaart dit de recente bevindingen dat inflammatieparameters zoals CRP nu ook significant bijdragen aan de risicoschatting voor een acuut infarct (2). Het zal duidelijk zijn dat men in dergelijke groepen een erfelijk bepaald risico voor hart- en vaatziekten nog moeilijker kan vaststellen. Meer vruchtbaar genetisch onderzoek zal men kunnen uitvoeren met behulp van interessante cases, die zich doorgaans in de kliniek veel vroeger presenteren.

Literatuur

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 years follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
2. Speidl WS, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K. High-sensitive C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 449-455.