

De toekomst van het cardiovasculair risicoprofiel

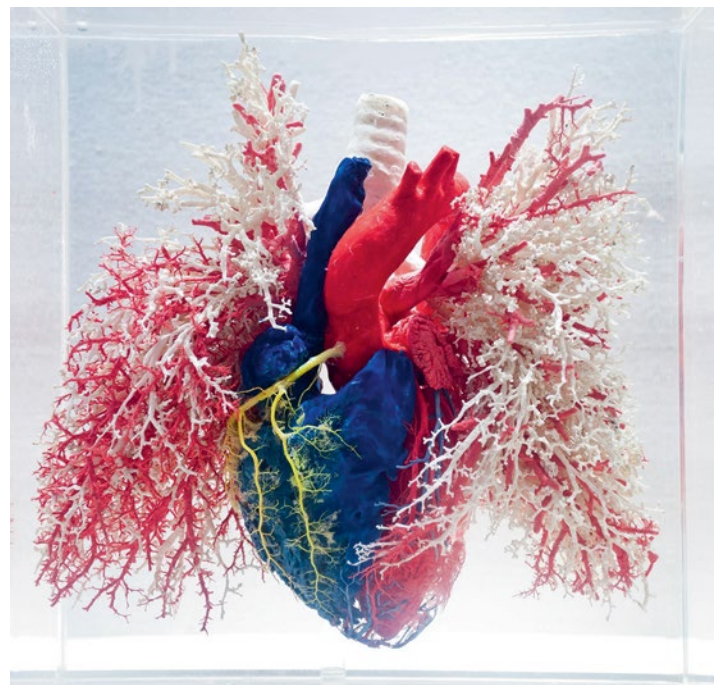
Ralf Harskamp, Petra van Peet, Mike Peters, Henk van Weert

Het in Nederland gebruikte risicomodel voor cardiovasculair risicomanagement gaat uit van puur klinische parameters en is niet bijzonder nauwkeurig. Aanvullende risico-indicatoren vereisen beeldvormend onderzoek of bloedonderzoek, maar kunnen wel relevant zijn voor mensen met een matig verhoogd risico (10-20%). De calciumscore op een coronaire CT-scan lijkt de grootste bijdrage te kunnen leveren. Ook de enkel-armindex, carotisechografie, *high-sensitivity* CRP en cardiale biomarkers zoals *high-sensitivity* troponine en (NT-pro)BNP zijn veelbelovend, maar hebben minder impact. Misschien is er in de toekomst plaats voor een multimodale teststrategie die deze indicatoren combineert. Hun waarde in de huisartsenpraktijk en hun plaats in toekomstige CVRM-protocollen moeten echter nog worden onderzocht.

Hart- en vaatziekten zijn in Nederland verantwoordelijk voor grofweg een derde van de overlijdensgevallen en voor een aanzienlijk deel van de langdurige zorgbehoefte.^{1,2} Het cardiovasculair risicoprofiel is een belangrijk hulpmiddel om mensen met een verhoogd risico op zo'n ziekte vroegtijdig op te sporen.³ Zo'n profiel geeft een indruk van de kans om binnen tien jaar een hart- en vaatziekte te krijgen: 'laag' (< 10%), 'matig' (10-20%) of 'hoog' (> 20%). De onderliggende modellen hebben een redelijk goede voorspellende waarde, met een C-statistiek van 0,7 tot 0,8 (0,5 staat gelijk aan het opgooien van een munt, 1,0 aan een perfecte voorspelling).^{4,5} Ze zijn echter aanzienlijk minder betrouwbaar voor mensen ouder dan 70 jaar, voor mensen jonger dan 50 jaar en voor bepaalde bevolkingsgroepen. Over het algemeen schatten de bestaande predictiemodellen het cardiovasculair risico bij ongeveer een op de vijf mensen verkeerd in en zijn ze ook geneigd het risico licht te overschatten.^{4,6} Om het percentage ten onrechte onbehandelde patiënten te verkleinen en overbehandeling te voorkomen heeft het dus zin deze modellen te herijken, temeer daar er steeds meer goed meetbare parameters voor hart- en vaatziekten gevonden worden.

BESTAANDE RICHTLIJNEN EN NIEUWE INDICATOREN

De huidige NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement gebruikt een risicoscore die gebaseerd is op twee Nederlandse cohorten.³ De risicofactoren zijn leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en de verhouding totaal chole-



Hart- en vaatziekten zijn verantwoordelijk voor een derde van de overlijdensgevallen. Foto: iStock

terol-HDL; voor mensen met reumatoïde artritis of diabetes mellitus wordt vijftien jaar opgeteld bij de leeftijd. Bij mensen met een matig cardiovasculair risico wordt medicamenteuze behandeling alleen geadviseerd als er risicoverhogende factoren zijn, zoals een belaste familieanamnese, verminderde lichamelijke activiteit, obesitas of verminderde nierfunctie in combinatie met een systolische bloeddruk > 140 mmHg of een LDL > 2,5 mmol/l.

Bestaande CV-predictiemodellen schatten het risico bij ongeveer 20% verkeerd in

In Europa en de Verenigde Staten zijn diverse risicomodellen in gebruik met verschillende risico-indicatoren. Een van de bekendste, de Amerikaanse Framingham-risicoscore, is in 2013 vervangen door de ASCVD Risk Estimator.^{7,8} In Euro-

Tabel

Toegevoegde waarde van nieuwe indicatoren bij matig risico op hart- en vaatziekte

Parameter	Herclassificatie*	Aanbeveling [†]		Bewijs [‡]	
		ESC	ACC/AHA	ESC	ACC/AHA
Calciumscore op coronaire CT-scan	↑ ≈ ↓	IIb	IIb	B	B
Enkel-armindex	↑ ≈ ↓	IIb	IIb	B	B
Echografie van de aa. carotides	↑ > ↓	IIb	O	B	-
Intimamediadikte	-	III	III	A	B
Elektrocardiografie	↑ > ↓	O	O	-	-
High-sensitivity CRP	↑ > ↓	III	IIb	B	B
High-sensitivity troponine	↑ > ↓	III	O	B	-
BNP en NT-proBNP	↑ > ↓	III	O	B	-
Multimodale strategie [§]	↑ ≈ ↓	-	-	-	-

Bronnen: ESC-richtlijn¹⁰; ACC/AHA-richtlijn.⁸

* De betreffende indicator zal de risicoscore van de patiënt ongeveer even vaak verhogen als verlagen (↑ ≈ ↓), of zal de risicoscore eerder verhogen (↑ > ↓).

† I = wordt aanbevolen; IIa = moet worden overwogen; IIb = mag worden overwogen; III = wordt afgeraden; O = onvoldoende gegevens.

‡ A = meerdere RCT's of meta-analyses; B = een enkele RCT of meerdere grote niet-gerandomiseerde onderzoeken.

§ Combinatie van high-sensitivity CRP en troponine, NT-proBNP, linkerventrikelhypertrofie op ecg en calciumscore op een coronaire CT-scan.

pa is de HeartScore beschikbaar in zeventien talen.^{9,10} In het Verenigd Koninkrijk is recentelijk de JBS3 Risk Calculator geïntroduceerd, die rekening houdt met sociaal-economische status, boezemfibrilleren, reumatoïde artritis en familiair voorkomen van hart- en vaatziekte.¹¹

Een betrouwbare risico-indicator moet aan een aantal eisen voldoen.¹² Er moet een duidelijke correlatie zijn tussen de indicator en de ziekte, en de risico-indicator moet prospectief gevalideerd zijn. Daarnaast moet de indicator iets toevoegen aan bestaande voorspellers: de nieuwe classificatie moet voor de patiënt resulteren in een andere behandeling en in betere klinische uitkomsten. En tot slot moet de indicator kosteneffectief zijn. In de komende alinea's zal blijken dat de meeste kandidaat-indicatoren slechts ten dele aan deze criteria voldoen. De [tabel] geeft een overzicht van de aanbevelingen over deze nieuwe indicatoren in Europese en Amerikaanse richtlijnen.

High-sensitivity troponine en BNP zijn veelbelovende biomarkers

BEELDVORMENDE TECHNIEKEN

CT-scan van de kransslagaders

Een kenmerk van atherosclerose is de geleidelijke opbouw van kalkhoudende afzetting op de vaatwand. De hoeveelheid kalkrijke plaques die zichtbaar is op een coronaire CT-scan kan worden uitgedrukt in een calciumscore. Deze score heeft een goede voorspellende waarde voor het ontwikkelen van een hart- en vaatziekte, met name bij patiënten met een matig cardiovasculair risico (10-20%).¹² De calciumscore leidde in deze groep bij één op de vijf patiënten tot terechte herclassificatie naar een lager risico en bij één op de drie tot terechte

herclassificatie naar een hoger risico.^{13,14} De Europese richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement onderschrijft de toegevoegde waarde van de calciumscore bij patiënten met een matig risico.¹⁰

Enkel-armindex

De enkel-armindex is een bruikbaar diagnostisch instrument voor perifere vaatlijden en heeft ook voorspellende waarde voor andere hart- en vaatziekten.¹⁰ In een meta-analyse bleek dat 19% van de mannen en 36% van de vrouwen terecht een herclassificatie kreeg als men de enkel-armindex toevoegde aan de Framingham-risicoscore. Bij vrouwen bleek met name een afwijkende enkel-armindex het risico te verhogen van matig naar hoog, bij mannen bleek juist een normale enkel-armindex het risico te verlagen van hoog naar matig.¹⁵

Echografie van de halsslagaders

Echografie van de arteriae carotides om plaques te detecteren heeft vooral toegevoegde waarde bij patiënten met een matig risico. Bij 8 tot 11% van deze patiënten leidt de echo tot terechte herclassificatie.¹⁶ De aanwezigheid van carotisplaque is het sterkst gerelateerd aan CVA of TIA, in mindere mate aan coronaire hartziekten.¹⁷

De voorspellende waarde van meting van de intimamediadikte voor hart- en vaatziekten is onduidelijk.¹⁸

Elektrocardiografie

De bijdrage van ecg aan het voorspellen van cardiovasculair risico in de eerste lijn hangt af van de populatie. In een Amerikaans bevolkingsonderzoek bij 70-plussers met een matig risico zorgde het ecg bij 13,6% van de deelnemers voor terechte herclassificatie naar de hoogrisicogroep.¹⁹ In een bevolkingsonderzoek bij 3,6 miljoen Canadezen met een gemiddeld laag risico daarentegen leverde een routine-ecg geen gezondheidswinst op, maar wel een vijfmaal verhoogd

risico op onnodige aanvullende diagnostiek.²⁰ In een Nederlands cohortonderzoek bleek het effect van een ecg op het cardiovasculair risico marginaal positief: 1% bleek een hoger risico te hebben op myocardinfarct en 0,5% een hoger risico op atriumfibrilleren.²¹

SEROLOGISCHE INDICATOREN

Serologische indicatoren oftewel *biomarkers* voor een verhoogd cardiovasculair risico zijn in een aantal groepen te verdelen. Protrombotische markers zijn bijvoorbeeld homocysteïne en lipoproteïnegeassocieerde fosfolipase-A2, een inflammatoir marker is high-sensitivity C-reactief proteïne (hsCRP), en er zijn lipidenmarkers zoals apolipoproteïnes en cardiale markers zoals high-sensitivity troponine en brein-natriuretisch peptide (BNP) of de precursor daarvan, NT-proBNP.¹⁰

De recente Europese richtlijn geeft aan dat er nog te weinig bekend is over de toegevoegde waarde van deze biomarkers boven op conventionele risicofactoren om ze standaard toe te passen, maar erkent dat biomarkers voor individuele patiënten toegevoegde waarde kunnen hebben.¹⁰

HsCRP

De Amerikaanse richtlijn kent wel een plaats toe aan de hsCRP, een merkstof voor laaggradige inflammatie. HsCRP is gevalideerd in de Reynolds risk score,²² en wordt dan ook geadviseerd als optie voor het screenen van patiënten met een matig risico. Een concentratie ≥ 2 mg/l wordt beschouwd als risicoverhogend en kan dus een indicatie zijn voor een medicamenteuze interventie.⁸

Troponine

Behalve hsCRP is ook high-sensitivity troponine een veelbelovende biomarker. Troponine komt vrij bij het verval van hartspiercellen en is vooral bekend omdat het grote diagnostische en prognostische waarde heeft bij het aantonen van acuut coronair syndroom. Er is ook veel onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van zeer lage concentraties troponine bij patiënten zonder symptomen van een hart- en

vaatziekte. Daaruit blijkt dat na correctie voor andere beïnvloedende factoren ook een lage concentratie troponine, en vooral een toename over de tijd, duidelijk geassocieerd is met het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.²³⁻²⁶ In een grote meta-analyse met 154.052 personen die nog niet eerder een hart- en vaatziekte hadden gehad, bleek dat degenen met de hoogste troponineconcentraties een (gecorrigeerd) relatief risico hadden van 1,43 voor een niet-fatale en van 1,67 voor een fatale hart- en vaatziekte ten opzichte van degenen met de laagste troponineconcentraties.²⁵

De calciumscore op een coronaire CT-scan lijkt de grootste bijdrage te kunnen leveren

BNP en NT-proBNP

Ook van BNP en diens precursor NT-proBNP wordt veel verwacht als risico-indicator. Beide markers komen vrij uit hartspiercellen als gevolg van toegenomen volume en wandspanning, en beide zijn dan ook verhoogd bij patiënten met hartfalen. Ook bij patiënten zonder hartfalen zijn verhoogde concentraties BNP en NT-proBNP geassocieerd met risico op een hart- en vaatziekte.²⁷ In een Japans onderzoek onder patiënten met hypertensie ($n = 5865$) leidde het toevoegen van BNP aan het Framingham-risicomodel tot herclassificatie van 13,2% van de deelnemers.²⁸ Een Duits onderzoek in de algemene bevolking ($n = 3782$) bevestigde dat BNP voorspellende waarde had boven op traditionele risicofactoren.²⁹ En in een Schots onderzoek onder mannen met een matig cardiovasculair risico in de algemene bevolking ($n = 4801$) leidde toevoeging van NT-proBNP aan traditionele risicofactoren tot herclassificatie van 19,8% van de deelnemers naar een hogere risicogroep.³⁰

COMBINATIES VAN RISICO-INDICATOREN

In de algemene bevolking zijn nog relatief weinig onderzoeken gedaan naar de toegevoegde waarde van biomarkers bij primaire cardiovasculaire preventie. In Kopenhagen is bij 5454 inwoners zonder hart-en-vaatziekten met bloedonderzoek en een ecg gezocht naar aanwijzingen voor ischemie, waarna de deelnemers gemiddeld tien jaar werden gevolgd.³¹ De combinatie van NT-proBNP en ecg-afwijkingen bleek hart- en vaatziekten beter te voorspellen dan de bestaande klinische risicomodellen. De combinatie leidde bij 49,7% van alle deelnemers tot een terechte herclassificatie en van de deelnemers die uiteindelijk geen hart- en vaatziekte kregen, was zelfs 56,2% correct geherclassificeerd.

In een multi-etnisch Amerikaans cohort zijn 6814 deelnemers met een blanco cardiovasculaire voorgeschiedenis gemiddeld tien jaar lang gevolgd.³² De onderzoekers keken specifiek naar risicofactoren met een negatief voorspellende waarde, waaronder calciumscore, NT-proBNP en hsCRP. Een lage calcium-

DE KERN

- Het cardiovasculair risicoprofiel is in zijn huidige vorm eenvoudig en redelijk betrouwbaar; grosso modo zijn vier op de vijf inschattingen juist.
- Nieuwe risico-indicatoren op basis van beeldvormend onderzoek en bloedonderzoek kunnen de inschatting nauwkeuriger maken.
- De nieuwe indicatoren verbeteren de voorspellende waarde van het profiel vooral bij mensen met een matig verhoogd cardiovasculair risico [10-20%].
- Naast de voorspellende waarde moet ook worden gekeken naar gezondheidswinst, kosteneffectiviteit en gebruiksvriendelijkheid van een nieuw risicoprofiel.

score bleek de beste indicator om patiënten te herclassificeren naar een lagere risicogroep, een negatieve familieanamnese was de een-na-beste indicator. In een recent onderzoek werd dit multi-etnische cohort gecombineerd met het cohort van de Dallas Heart Study (n = 2202) en werd aanvullend gekeken naar linkerventrikelhypertrofie op het ecg en high-sensitivity troponine.³³ De onderzoekers zagen dat 79% van de patiënten die een hart- en vaatziekte kregen twee of meer afwijkende indicatoren had en dat slechts 3% van de patiënten die een hart- en vaatziekte kregen géén afwijkende indicatoren had. De auteurs concludeerden dat een multimodale teststrategie die hs-troponine, hsCRP, NT-proBNP, linkerventrikelhypertrofie en calciumscore combineert, leidt tot een klinisch relevant betere voorspelling van het cardiovasculaire risico. Ook hier lijkt de herclassificatie met name van belang voor de groep met matig risico.

KRITISCHE KANTTEKENINGEN

In het voorgaande hebben we een aantal beeldvormende technieken en biomarkers beschreven die de bestaande cardiovasculaire predictiemodellen in principe zouden kunnen verbeteren. Een aantal kanttekeningen is daarbij wel op zijn plaats. Ten eerste is de kans reëel dat sommige onderzoeksresultaten vertekend zijn – voor een reeks biomarkers is dat al aangetoond.³⁴ Publicatiebias is de reden dat de voorspellende waarde van homocysteïne, cysteïne C, verscheidene lipoproteïnes en de conventionele CRP-bepaling waarschijnlijk minder groot is dan het beschikbare onderzoek suggereert.¹⁰ Ten tweede moet nog maar worden bewezen dat het toevoegen van nieuwe indicatoren niet alleen leidt tot een beter predictiemodel, maar ook tot gezondheidswinst in de Nederlandse huisartspraktijk. En dan zou die gezondheidswinst ook kosteneffectief moeten zijn. Ten derde zijn de nieuwe indicatoren niet al te gebruiksvriendelijk en dus niet zo makkelijk te implementeren.

CONCLUSIE

De huidige risicotabellen steunen grotendeels op klinische parameters en voorspellen het optreden van een hart- en vaatziekte redelijk goed. Duidelijk is wel dat de inschatting van het cardiovasculair risico een stuk beter wordt wanneer men de coronaire calciumscore of een multimodale teststrategie toevoegt, en dan vooral voor mensen met een matig cardiovasculair risico (10-20%). Voorzichtigheid is echter geboden, want de resultaten in de onderzochte cohorten kunnen vertekend zijn en dan nog zijn gezondheidswinst en kosteneffectiviteit niet gegarandeerd. De plaats van deze nieuwe risicoparameters in toekomstige CVRM-protocollen moet nog nader worden bekeken. ■

LITERATUUR

1. Hilderink HB. Ziektebelasting in DALY's: Ziektebelasting naar risicofactor [internet]. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2017. www.volksgezondheidenzorg.info, geraadpleegd maart 2018.

2. Bots ML, Buddeke J, Van Dis I, Vaartjes I, Visseren FL. Hart- en vaatziekten in Nederland, 2017. Den Haag: Hartstichting, 2017.
3. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55:14-28.
4. MacNamara J, Eapen DJ, Quyyumi A, Sperling L. Novel biomarkers for cardiovascular risk assessment: current status and future directions. *Future Cardiol* 2015;11:597-613.
5. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.
6. Van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Evaluation of cardiovascular risk predicted by different SCORE equations: the Netherlands as an example. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:244-9.
7. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
8. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-73.
9. HeartScore: The interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke [internet]. Brussels: European Society of Cardiology; 2018. <https://heartscore.org>, geraadpleegd maart 2018.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
11. Joint British Societies for the prevention of cardiovascular disease. JBS3 risk calculator [internet]. London: British Cardiovascular Society, 2018. www.jbs3risk.com, geraadpleegd maart 2018.
12. Mallikethi-Reddy S, Briasoulis A, Akintoye E, Afonso L. Novel biomarkers with potential for cardiovascular risk reclassification. *Biomarkers* 2017;22:189-99.
13. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-406.
14. Patel J, Al Rifai M, Blaha MJ, Budoff MJ, Post WS, Polak JF, et al. Coronary artery calcium improves risk assessment in adults with a family history of premature coronary heart disease: results from Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003186.
15. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
16. Peters SA, Den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177-84.
17. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002262.

18. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-62.
19. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, Butler J, Min LJ, Cornuz J, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA* 2012;307:1497-505.
20. Bhatia RS, Bouck Z, Ivers NM, Mecredy G, Singh J, Pendrith C, et al. Electrocardiograms in low-risk patients undergoing an annual health examination. *JAMA Intern Med* 2017;177:1326-33.
21. Groot A, Bots ML, Rutten FH, den Ruijter HM, Numans ME, Vaartjes I. Measurement of ECG abnormalities and cardiovascular risk classification: a cohort study of primary care patients in the Netherlands. *Br J Gen Pract* 2015;65:e1-8.
22. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.
23. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503-12.
24. McEvoy JW, Chen Y, Ndumele CE, Solomon SD, Nambi V, Ballantyne CM, et al. Six-year change in high-sensitivity cardiac troponin T and risk of subsequent coronary heart disease, heart failure, and death. *JAMA Cardiol* 2016;1:519-28.
25. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:558-68.
26. Xiao W, Cao R, Liu Y, Wang F, Bai Y, Wu H, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin T with mortality and cardiovascular events in a community-based prospective study in Beijing. *BMJ Open* 2017;7:e013431.
27. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
28. Sato K, Segawa T, Tanaka F, Takahashi T, Tanno K, Ohsawa M, et al. Cardiovascular risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide levels in a community-based hypertensive cohort. *Am J Cardiol* 2014;113:682-6.
29. Kara K, Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Mohlenkamp S, Kalsch H, et al. Predicting risk of coronary events and all-cause mortality: role of B-type natriuretic peptide above traditional risk factors and coronary artery calcium scoring in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1171-9.
30. Welsh P, Doolin O, Willeit P, Packard C, Macfarlane P, Cobbe S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS. *Eur Heart J* 2013;34:443-50.
31. Jørgensen PG, Jensen JS, Appleyard M, Jensen GB, Mogelvang R. Plasma pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic changes in combination improve risk prediction in persons without known heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;201:104-9.
32. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133:849-58.
33. De Lemos JA, Ayers CR, Levine B, deFilippi CR, Wang TJ, Hundley WG, et al. Multimodality strategy for cardiovascular risk assessment: performance in 2 population-based cohorts. *Circulation*. 2017;135(22):2119-32.
34. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:664-71.

Harskamp RE, Van Peet PG, Peters MJ, Van Weert HC. De toekomst van het cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Wet* 2018;61(5):DOI:10.1007/s12445-018-0121-4.

AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Amsterdam: dr. R.E. Harskamp, postdoctoraal onderzoeker in opleiding tot huisarts, r.e.harskamp@gmail.com; prof. dr. H.C.P.M. van Weert, hoogleraar Huisartsgeneeskunde. LUMC, afdeling Public health en eerstelijns geneeskunde, Leiden: dr. P.G. van Peet, huisarts en universitair hoofddocent. VUmc, afdeling Interne geneeskunde, Amsterdam: dr. M.J.L. Peters, internist en stafid Interne-ouderengeneeskunde.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.