



Voorspellen van cardiovasculaire mortaliteit bij oudste ouderen

Framingham-risicoscore versus nieuwe biomarkers

Wouter de Ruijter, Rudi Westendorp, Pim Assendelft, Wendy den Elzen, Ton de Craen, Saskia le Cessie, Jacobijn Gussekloo

Inleiding

De prevalentie en incidentie van hart- en vaatziekten nemen met de leeftijd exponentieel toe.¹⁻³ Het absolute aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en doden dat men theoretisch op hoge leeftijd kan voorkomen is daarom aanzienlijk, zelfs wanneer de afname van het relatief risico beperkt is (de geriatrische paradox).⁴ Het is dan ook niet verrassend dat sommige auteurs bij deze leeftijdsgroep sterk pleiten voor cardiovasculaire preventieve maatregelen.⁵⁻⁷

Het selecteren van ouderen voor secundaire preventie verloopt rechttoe rechtaan, omdat een cardiovasculaire voorgeschiedenis de sterkste voorspeller is voor toekomstige cardiovasculaire

morbiditeit en mortaliteit.⁸ Ten behoeve van primaire preventie identificeren artsen patiënten aan de hand van de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten: leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, totaal- en HDL-cholesterol, diabetes mellitus, roken en linkerventrikelhypertrofie op het electrocardiogram.⁹⁻¹¹ De Framingham-risicoscore, die gebaseerd is op deze klassieke risicofactoren, heeft men oorspronkelijk gevalideerd voor personen tot 75 jaar. Bij gebrek aan een alternatief gebruikt men hem echter ook veel bij oudere populaties.^{12,13} Bij oudere patiënten lijkt het vermogen van klassieke risicofactoren om hart- en vaatziekten nauwkeurig te voorspellen echter af te nemen.^{11,14} Observationale

Samenvatting

De Ruijter W, Westendorp RGJ, Assendelft WJ, Den Elzen WPJ, De Craen AJM, Le Cessie S, Gussekloo J. Voorspellen van cardiovasculaire mortaliteit bij oudste ouderen. Framingham-risicoscore versus nieuwe biomarkers. *Huisarts Wet* 2009;52(13):631-8.

Doel Wij onderzochten de waarde van klassieke risicofactoren en enkele nieuwe biomarkers bij het voorspellen van cardiovasculaire mortaliteit bij oudste ouderen uit de algemene bevolking zonder bekende hart- en vaatziekten.

Method De Leiden 85-plus Studie (1997-2004) is een observationeel, prospectief cohortonderzoek in de algemene populatie van de stad Leiden, met een follow-upduur van 5 jaar. Voor het huidige onderzoek sloten we alleen 85-jarigen in (215 vrouwen en 87 mannen) zonder bekende hart- en vaatziekten. Er waren geen andere exclusiecriteria. Bij aanvang maten we alle klassieke risicofactoren uit de Framingham-risicoscore (geslacht, systolische bloeddruk, totaal- en HDL-cholesterol, diabetes mellitus, roken en linkerventrikelhypertrofie op het ECG) en plasma-waarden van de nieuwe biomarkers homocysteïne, foliumzuur, C-reactive protein en interleukine-6. Tijdens follow-up registreerden we mortaliteit naar oorzaak.

Resultaten Tijdens follow-up stierven 108 van de 302 deelnemers. Bij 32% (35/108) waren hart- en vaatziekten de doodsoorzaak. Klassieke risicofactoren voorspelden geen cardiovasculaire mortaliteit, noch wanneer we ze toepasten in de Framingham-risicoscore (area under receiver operating characteristic curve 0,53, 95%-BI 0,42-0,63), noch in een met de Leidse gegevens aangepast ('ge-refit') model (0,53, 95%-BI 0,43-0,64). Van de

bestudeerde nieuwe biomarkers had homocysteïne de hoogste voorspellende waarde (0,65, 95%-BI 0,55-0,75). Toevoeging van elke andere risicofactor of combinatie daarvan aan het homocysteïnevoorspellingsmodel leidde niet tot een toename van het onderscheidend vermogen.

Conclusie Bij oudste ouderen uit de algemene bevolking zonder bekende hart- en vaatziekten kan een enkele homocysteïnebepaling degenen met een hoog risico op cardiovasculaire mortaliteit identificeren, in tegenstelling tot de klassieke risicofactoren zoals opgenomen in de Framingham-risicoscore. Deze eerste bevindingen vragen om validatie in een ander cohort.

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Public Health en Eerstelijns-geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden: dr. W. de Ruijter, huisarts en senior onderzoeker; prof.dr. W.J.J. Assendelft, afdelingshoofd; W.P.J. den Elzen, senior onderzoeker; prof.dr. J. Gussekloo, hoofd sectie Wetenschappelijk Onderzoek. Afdeling Ouderengeneeskunde: prof.dr. R.G.J. Westendorp, afdelingshoofd; dr. A.J.M. de Craen, senior epidemioloog. Afdeling Medische Statistiek: dr. S. le Cessie, statisticus.

Correspondentie: w.de_ruijter@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een vertaling van: De Ruijter W, Westendorp RGJ, Assendelft WJ, Den Elzen WPJ, De Craen AJM, Le Cessie S, Gussekloo J. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009;338:a3083. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ De Framingham-risicoscore, die is gebaseerd op klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten, gebruikt men vaak om het cardiovasculaire risico bij ouderen te schatten.
- ▶ De voorspellende waarde van deze klassieke risicofactoren, zoals hypercholesterolemie en systolische hypertensie, wordt kleiner met het toenemen van de leeftijd.
- ▶ In de afgelopen veertig jaar heeft men nieuwe biomarkers geïdentificeerd die duidelijke associaties laten zien met het optreden van nieuwe cardiovasculaire ziekten.

Wat is nieuw?

- ▶ Op zeer hoge leeftijd voorspellen klassieke risicofactoren zoals opgenomen in de Framingham-risicoscore niet langer vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit bij ouderen zonder bekende hart- en vaatziekten.
- ▶ Een enkele homocysteïnebepaling kan ouderen identificeren met een hoog risico op cardiovasculaire mortaliteit.
- ▶ In plaats van klassieke risicofactoren kan men beter de plasmaconcentratie van homocysteïne gebruiken om ouderen te selecteren voor primair preventieve interventies.

onderzoeken bij oudste ouderen (≥ 85 jaar) hebben aangetoond dat de voorspellende waarde van enkele van deze risicofactoren op deze leeftijd vervaagt, of zelfs omkeert van richting.¹⁵⁻¹⁹ Daarnaast is er nog steeds discussie over de lage effectiviteit van primair preventieve interventies gericht op klassieke risicofactoren in deze leeftijdsgroep. Dat voedt de hypothese dat de huidige manier waarop men het cardiovasculaire risico bij oudste ouderen voorspelt niet effectief is.²⁰⁻²⁴

Verscheidene nieuwe biomarkers zijn effectieve indicatoren van een hoog cardiovasculair risico, te weten C-reactive protein, foliumzuur, interleukine-6, homocysteïne, fibrinogeen, cystatine C, troponine I, diverse lipoproteïnen en apolipoproteïnen, en natriuretische peptiden. Hun toegevoegde voorspellende waarde *boven op* die van klassieke risicofactoren is echter over het algemeen gering.²⁵⁻³⁵ Omdat de voorspellende waarde van klassieke risicofactoren met het stijgen van de leeftijd verbleekt, veronderstelden wij dat nieuwe biomarkers *juist* in oudere populaties effectiever zijn, niet alleen wanneer men ze toevoegt aan modellen met klassieke risicofactoren, maar ook als men ze op zichzelf staand gebruikt. Individuele nieuwe biomarkers zijn in oudere populaties nauwelijks onderzocht en de bevindingen van de beschikbare onderzoeken waren grotendeels niet doorslaggevend. Uitzonderingen hierop vormen verhoogde homocysteïne- en NT-proBNP-waarden, die beide zijn geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij ouderen.³⁶⁻³⁹ Een recent onderzoek in een cohort van 71-jarige mannen toonde aan dat de toevoeging van vier nieuwe biomarkers aan een model met klassieke risicofactoren de risicovoorspelling voor cardiovasculaire mortaliteit in deze oudere populatie inderdaad significant verbeterd.⁴⁰ Gegevens over de waarde van voorspellingsmodellen waarin *alleen* (combinaties van) nieuwe risicofactoren zijn opge-

nomen, dus zonder klassieke risicofactoren, ontbreken volledig. Wij onderzochten de mogelijkheden om oudste ouderen met een hoog risico te identificeren door de waarde te bepalen van klassieke risicofactoren en enkele nieuwe biomarkers als voorspellers van vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit. Dat deden we bij een groep 85-jarige personen zonder bekende hart- en vaatziekten, met als doel de primaire preventiestrategieën voor hart- en vaatziekten bij de alleroudsten te verbeteren.

Methode

Onderzoeksopzet en populatie

De Leiden 85-plus Studie is een observationeel, prospectief cohortonderzoek in de algemene bevolking van de stad Leiden. Algemeen doel is het bestuderen van de determinanten van succesvol ouder worden in de algemene populatie van oudste ouderen.

Tussen september 1997 en september 1999 bereikten 705 personen in het 1912-1914 geboortecohort de leeftijd van 85 jaar, waardoor ze konden deelnemen aan het onderzoek. Er waren geen exclusiecriteria. Veertien personen stierven voor inclusie. In totaal includeerden wij 599 personen (87%) na het geven van informed consent. We bezochten alle deelnemers thuis, waar we hen interviewden, bloed afnamen, een electrocardiogram maakten en functietests afnamen.

Voor het huidige deelonderzoek excludeerden wij alle deelnemers met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, bestaande uit een myocardinfarct, CVA, perifeer arterieel vaatlijden (claudicatio intermittens of niet-cardiale arteriële vaatchirurgie), angina pectoris en/of hartfalen ($n = 250$ van 599, 42%). Deze informatie verkregen we door de (verpleeg)huisarts van de deelnemers over deze aandoeningen te interviewen. Omdat voorheen niet herkende ('stille') myocardinfarcten op hoge leeftijd veel voorkomen,⁴¹ besloten we om 22 deelnemers extra te excluseren omdat hun baseline-ECG tekenen van een oud myocardinfarct vertoonde (gedefinieerd als de aanwezigheid van Minnesota-codes 1-1 of 1-2, behalve code 1-2-8).^{42,43} Ten slotte excludeerden we 25 deelnemers vanwege ontbrekende gegevens over klassieke risicofactoren of nieuwe biomarkers. Daarmee lag het uiteindelijke aantal deelnemers op 302.

Cardiovasculaire mortaliteit

We volgden alle deelnemers voor mortaliteit totdat zij negentig jaar waren. De follow-up was compleet. Overlijdensgegevens verkregen we via de Gemeentelijke Basis Administratie. Specifieke informatie over doodsoorzaken achterhaalden we via het Centraal Bureau voor de Statistiek, dat alle sterfgevallen codeert volgens de *International Classification of Diseases and Related Disorders* (tiende herziening).⁴⁴ Doodsoorzaken verdeelden we in cardiovasculaire oorzaken (codes I00-I99) en non-cardiovasculaire oorzaken (alle andere codes). We kenden de doodsoorzaak toe onafhankelijk van de risicofactoren die bij de deelnemers op 85-jarige leeftijd waren bepaald.

Klassieke risicofactoren bij de 85-jarige deelnemers

Systolische bloeddruk

We maten de bloeddruk twee keer, met een gemiddeld interval van twee weken. Systolische bloeddruk maten we bij het begin van korotkoff-fase I. Het gemiddelde van de twee systolische waarden gebruikten we voor de analyses.

Totaal en high density lipoprotein (HDL)-cholesterol

We namen bloedmonsters af voor meting van het serumtotaal- en HDL-cholesterol, dat we bepaalden met behulp van een volledig computergestuurde analyzer (Hitachi 747 en 911; Hitachi, Tokio, Japan).

Roken

Alle deelnemers interviewden we over huidige en vroegere rookgewoonten. Personen die vroeger of op dat moment sigaretten, sigaren en/of pijp rookten beschouwden we als deelnemers met een rookvoorgeschiedenis.

Diabetes mellitus

We gingen ervan uit dat er sprake was van diabetes mellitus als de (verpleeg)huisarts dit rapporteerde, indien het niet-nuchtere glucose hoger lag dan 11,0 mmol/L of wanneer de deelnemer volgens de gegevens van de eigen apotheker antidiabetica gebruikte.

Linkerventrikelhypertrofie op het ECG

We maakten elektrocardiogrammen op een Siemens Sicard 440 (Erlangen, Duitsland), die we voor geautomatiseerde Minnesota-codering doorstuurden naar het ECG-laboratorium in de Glasgow Royal Infirmary (Schotland, Verenigd Koninkrijk).⁴² We keken alle ECG's na op coderingsfouten ten gevolge van technische oorzaken. Linkerventrikelhypertrofie definieerden we als de aanwezigheid van Minnesota-codes 310, 330 of 340.

Nieuwe biomarkers bij de 85-jarige deelnemers

We selecteerden vier van de nieuwe biomarkers die in de Leiden 85-plus Studie waren bepaald: homocysteïne en foliumzuur als vertegenwoordigers van het methioninemetabolisme, en C-reactive protein en interleukine-6 als kenmerken van inflammatie.

Homocysteïne

Na reductie naar de vrije vorm maten we plasmahomocysteïneconcentraties met een fluorescentiepolarisatie-immunoassay, bepaald op een IMx-analyzer (Abbott, Abbott Park, IL, VS; variatiecoëfficiënt 2,2-2,5%).

Foliumzuur

Serumconcentraties van foliumzuur maten we met een 'dual count solid phase no boil assay' (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, VS; variatiecoëfficiënt 4,7-7,3%).

C-reactive protein

Plasmaconcentraties van C-reactive protein verkregen we met

behulp van een volledig geautomatiseerde Hitachi 747 analyzer (Hitachi, Tokio, Japan; detectiedrempel 1 mg/l; variatiecoëfficiënt < 5%).

Interleukine-6

Seruminterleukine-6-waarden maten we met een 'standard enzyme-linked immunosorbent assay' (Sanquin, Amsterdam, Nederland; detectiedrempel 4 pg/ml; variatiecoëfficiënt 5-10%).

Gegevensanalyse

Voor elke deelnemer berekenden we de Framingham-risicoscore, waarbij we gebruikmaakten van de gemodificeerde klassieke Framingham-vergelijking, met vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit als uitkomstmaat (in plaats van tienjaarsincidentie van coronaire hartziekten). Deze vergelijking omvat de gewogen risicofactoren leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, totaal- en HDL-cholesterol, roken, diabetes mellitus en linkerventrikelhypertrofie op het ECG.¹³ Leeftijd droeg niet bij aan verschillen in absolute risicoscores omdat alle deelnemers 85 jaar oud waren. We verdeelden de deelnemers in drie groepen: een hoog-, een intermediair- en laagrisicogroep, gebaseerd op tertielen van de berekende Framingham-risicoscores. We herhaalden de analyses voor verschillende afkapwaarden van de risicoscores (kwartielen, decielen).

Hierna stelden we zeven nieuwe voorspellingsmodellen samen, die elk gebruikmaakten van verschillende combinaties van klassieke risicofactoren en nieuwe biomarkers:

1. alle klassieke risicofactoren in één model (geslacht, systolische bloeddruk, totaal- en HDL-cholesterol, diabetes mellitus, roken en linkerventrikelhypertrofie op het ECG);
2. homocysteïne en geslacht;
3. foliumzuur en geslacht;
4. C-reactive protein en geslacht;
5. interleukine-6 en geslacht;
6. homocysteïne plus alle klassieke risicofactoren;
7. alle vier nieuwe biomarkers en geslacht.

Elke combinatie van risicofactoren voerden we tegelijk in een Cox proportional hazard-model in. Vervolgens berekenden we bij elk model voor elke deelnemer de lineaire voorspellingscore ($X\beta$), als maat voor zijn of haar individueel voorspelde risico op cardiovasculaire mortaliteit gedurende de vijfjaarsfollow-up. De indeling in een hoog-, intermediair- en laagrisicogroep voerden we uit op basis van tertielen van de berekende $X\beta$ -waarden voor elk model.

De prestaties van de verschillende voorspellingsmodellen testten we op drie manieren.⁴⁵ Eerst vergeleken we de tertielen van de Framingham-risicoscores met de geobserveerde vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit, waarbij we gebruikmaakten van kaplanmeiercurves en de log rank test. Relatieve mortaliteitsrisico's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen berekenden we aan de hand van Cox proportional hazard-modellen (derde tertiaal versus eerste tertiaal als referentie). Gebruikmakend van de continue risicosco-

res van elk model maakten we vervolgens 'receiver operating characteristic (ROC)' curves met corresponderende 'areas under the curves (AUC's)' (neutrale waarde 0,50 = risicovoorspelling gelijk aan puur toeval) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Uitkomstmaten waren cardiovasculaire mortaliteit versus non-cardiovasculaire mortaliteit of overleving. Als derde testmethode vergeleken we het voorspellingsmodel gebaseerd op homocysteïne met de Framingham-risicoscore door voor beide modellen het aantal correct geclassificeerde deelnemers te berekenen: degenen in het hoogrisicotertiel die tijdens follow-up daadwerkelijk door cardiovasculaire oorzaken overleden. Van de deelnemers die daadwerkelijk overleden berekenden we ook het nettoprocentage dat de Framingham-risicoscore foutief had ingedeeld in de intermediair- of laagrisicogroep, maar dat we correct hadden ingedeeld in de hoogrisicogroep op basis van het homocysteïnemodel. Dit percentage testten we op significantie (McNemars test).⁴⁶

We pasten geen correcties voor potentiële verstoringen toe, omdat we met het onderzoek de voorspellende waarde van de risicofactoren en biomarkers wilden vaststellen en niet naar oorzaken van ziekte zochten. Om de validiteit van de resultaten van het homocysteïnemodel te onderzoeken herhaalden we de eerste twee testmethoden, gebruikmakend van kruisgevalideerde X- β -waarden, die we hadden verkregen via de zogenaamde 'jack-knife'-methode.⁴⁷ Gegevensanalyse vond plaats met SPSS 12.0 voor Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, VS). Voor het rapporteren van de bevindingen van dit observationele onderzoek volgden we de richtlijnen van de STROBE-verklaring.⁴⁸

Resultaten

Tabel 1 laat de karakteristieken en cardiovasculaire risicofactoren zien van de 302 deelnemers zonder bekende hart- en vaatziekten bij aanvang van het onderzoek. De meerderheid was vrouw, woonde niet in een verzorgings- of verpleeghuis en had een goede MMSE (Mini-Mental State Examination) score. De zelfgerapporteerde kwaliteit van leven was hoog. Van de 302 deelnemers stierven er 108 (36%) tijdens de vijfjaarsfollow-up; 35 (32%) sterfgevallen kenden een cardiovasculaire oorzaak.

Figuur 1 toont de vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit naar risicotertielen, gebaseerd op de Framingham-risicoscore. Wij vonden geen verschillen in cardiovasculaire mortaliteit tussen de risicocategorieën (risicoratio_{hoog- versus laagrisicocategorie} 1,2, 95%-BI 0,51-2,6). Toen we de Framingham-risicofactoren als aparte variabelen in een Cox proportional hazard-model invoerden om op basis van de Leidse gegevens een voorspellingsmodel te maken voor oudste ouderen (zogenaamd 'refitten'), verkregen we drie nieuwe risicocategorieën. Deze categorieën voorspelden echter evenmin de geobserveerde vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit (figuur 1; risicoratio_{hoog- versus laagrisicocategorie} 1,3, 95%-BI 0,57-2,7). De nauwkeurigheid van het model verbeterde niet wanneer we de groep op ver-

schillende manieren verdeelden (risicokwartielen, risicodecielen) of na correctie voor het gebruik van antihypertensiva (gegevens niet getoond).

Figuur 2 laat de prestaties zien van de voor geslacht gecorrigeerde voorspellingsmodellen gebaseerd op homocysteïne, foliumzuur, C-reactive protein en interleukine-6. Alleen het model dat was gebaseerd op homocysteïne leverde significante verschillen op tussen de risicocategorieën (log rank test, $p = 0,002$); de hoogrisicocategorie had een 3,4 maal (95%-BI 1,4-8,1) verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit vergeleken met de laagrisicocategorie. Dit risico veranderde niet na correctie voor de creatinineklaring. De hoogrisicocategorie in het model gebaseerd op foliumzuur had een 2,2 maal (95%-BI 1,0-5,0) verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit vergeleken met de laagrisicocategorie. Het model dat was gebaseerd op zowel homocysteïne als foliumzuur (gegevens niet getoond in figuur 2) liet geen verbetering zien van de risicovoorspelling ten opzichte van het model met homocysteïne alleen. De hoogrisicocategorie had een 1,9 maal (95%-BI 1,2-2,9) verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit vergeleken met de laagrisicocategorie.

Als we de voorspellende waarde van de Framingham-risicoscore en het model gebaseerd op homocysteïne alleen vergeleken met behulp van ROC-curves (figuur 3) was de AUC voor de Framingham-risicoscore 0,53 (95%-BI 0,42-0,63) en 0,65 (95%-BI 0,55-0,75) voor het op homocysteïne gebaseerde model. Voor het nieuwe model, met klassieke risicofactoren aangepast ('ge-refit') op basis van de Leidse gegevens bij oudste ouderen, was de AUC hetzelfde als voor de Framingham-risicoscore: 0,53 (95%-BI 0,43-0,64, ROC-curve niet getoond). Combinatie van de Framingham-risicoscore en het op homocysteïne gebaseerde model leidde niet tot een toename van het discriminerend vermogen (AUC 0,65, 95%-BI 0,54-0,75). Evenmin steeg het discriminerend vermogen van een

Tabel 1 Karakteristieken bij aanvang van het onderzoek van de 85-jarige deelnemers zonder bekende hart- en vaatziekten* (n = 302)

	n (%) of mediaan (IQR)
Sociodemografische en functionele karakteristieken	
- Niet wonend in verzorgings- of verpleeghuis	255 (84)
- Cognitief functioneren (MMSE 0-30)	27 (23-28)
- Subjectief welbevinden (Cantrils ladder 0-10) [†]	8 (6-9)
Klassieke risicofactoren zoals in de Framingham-risicoscore	
- Mannelijk geslacht	87 (29)
- Systolische bloeddruk (mmHg) [‡]	154 (144-167)
- Totaal cholesterol (mmol/L)	5,7 (5,0-6,5)
- HDL-cholesterol (mmol/L)	1,3 (1,1-1,6)
- Diabetes mellitus	43 (14)
- Roken (nu of in het verleden)	134 (44)
- Linkerventrikelhypertrofie	27 (9)
Nieuwe biomarkers	
- Homocysteïne (μ mol/L)	11,9 (9,7-14,7)
- Foliumzuur (nmol/L)	12,4 (9,6-17,5)
- C-reactive protein (mg/L)	3 (1-7)
- Interleukine-6 (pg/mL)	10 (0-61)

MMSE = Mini-Mental State Examination; HDL = high density lipoprotein
Categorische gegevens zijn weergegeven als getallen (percentage), continue gegevens als medianen (interquartile range).

* myocardinfarct, CVA, angina pectoris, perifere arterieel vaatlijden en/of hartfalen

[†] n = 284, ontbrekende gegevens bij 18 deelnemers

[‡] n = 301, ontbrekende gegevens bij 1 deelnemer

model gebaseerd op een combinatie van alle vier de nieuwe biomarkers (AUC 0,65, 95%-BI 0,55-0,75, ROC-curve niet getoond). Van de 35 deelnemers die tijdens de vijfjaarsfollow-up aan hart- en vaatziekten stierven, deelde de Framingham-risicoscore er 12 (terecht) in het hoogste risicotertiel in. Het op homocysteïne gebaseerde model deelde 20 van deze 35 deelnemers in het hoogste risicotertiel in. Classificatie van het risico gebaseerd op alleen de homocysteïneconcentratie resulteerde daarom in een toename van identificatie van hoogrisico-individuen met 23% (p = 0,045).⁴⁶

Als we gebruikmaakten van kruisgevalideerde X- β -waarden, die we verkregen via de zogenaamde 'jack-knife'-methode binnen de Leiden 85-plus Studie-gegevens, bleven de prestaties van het op homocysteïne gebaseerde model onveranderd (risicoratio_{hoog-versus laagrisicocategorie} 3,0, 95%-BI 1,3-7,3; gegevens niet getoond). Kruisvalidatie liet het discriminerend vermogen van het op homocysteïne gebaseerde model, afgeleid van de ROC-curve, vrijwel ongewijzigd (AUC 0,62, 95%-BI 0,52-0,73, ROC-curve niet getoond).

Discussie

Belangrijkste resultaten

In de cohort van de Leiden 85-plus Studie leverden klassieke risicofactoren zoals opgenomen in de Framingham-risicoscore geen betrouwbare voorspelling op van cardiovasculaire mortaliteit bij 85-jarige deelnemers zonder bekende hart- en vaatziekten. Een enkele bepaling van homocysteïne kon degenen met een hoog cardiovasculair mortaliteitsrisico echter wél accuraat identificeren. Deze resultaten suggereren dat in deze leeftijdsgroep risico-identificatie voor primaire preventie van hart- en vaatziekten niet langer op klassieke risicofactoren moet zijn gebaseerd, maar op plasmahomocysteïneconcentraties.

Gedurende enkele decennia heeft men de Framingham-risicoscore gebruikt om het tienjaarsrisico op het ontwikkelen van coronaire hartziekten te voorspellen bij mensen zonder bekende hart- en vaatziekten.⁴⁹ Hoewel deze risicoscore in al die tijd zeker zijn waarde heeft bewezen, bevestigt ons onderzoek eerdere aanwijzingen van een afname van zijn voorspellende capaciteiten in oudere populaties.^{11,14} Het vinden van een preciezere maat voor cardiovasculair risico is voor deze populatie daarom zeer relevant.

De sterke associatie tussen verhoogde homocysteïneconcentraties en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is al bekend sinds 1969,⁵⁰ en is herhaaldelijk beschreven in uiteenlopende populaties.^{29,31,36,51-53} Wij hebben laten zien dat homocysteïne, in tegenstelling tot klassieke risicofactoren, bij ouderen een krachtige risicovoorspeller blijft. De voorspellende waarde van een op homocysteïne gebaseerd model overstijgt die van de klassieke risicofactoren en blijft even krachtig *zonder* klassieke risicofactoren in het model. Deze eigenschappen zijn zelden aangetoond voor nieuwe biomarkers voor hart- en vaatziekten.⁵⁴

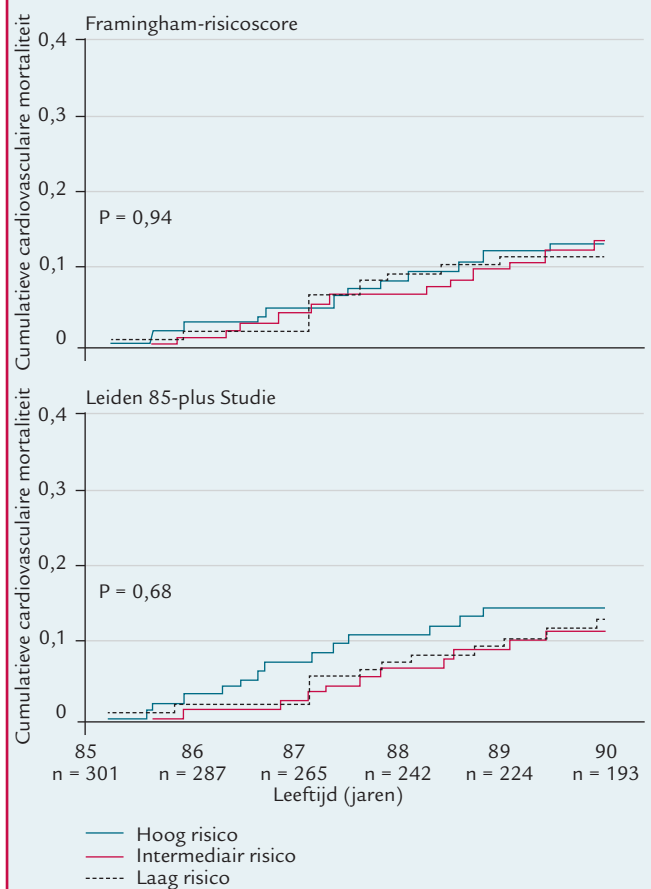
We konden de associaties tussen hart- en vaatziekten en concentraties van C-reactive protein, interleukine-6 en foliumzuur, zoals gevonden bij jongere leeftijdsgroepen, niet bevestigen.^{26,30,33,55}

De zwakte van de markers van inflammatie, te weten C-reactive protein en interleukine-6, als voorspellers van cardiovasculaire mortaliteit bij oudste ouderen strookt met de bevindingen van het grootste prospectieve onderzoek dat tot nu op het gebied van C-reactive protein en hart- en vaatziekten bij ouderen is uitgevoerd.⁵⁶

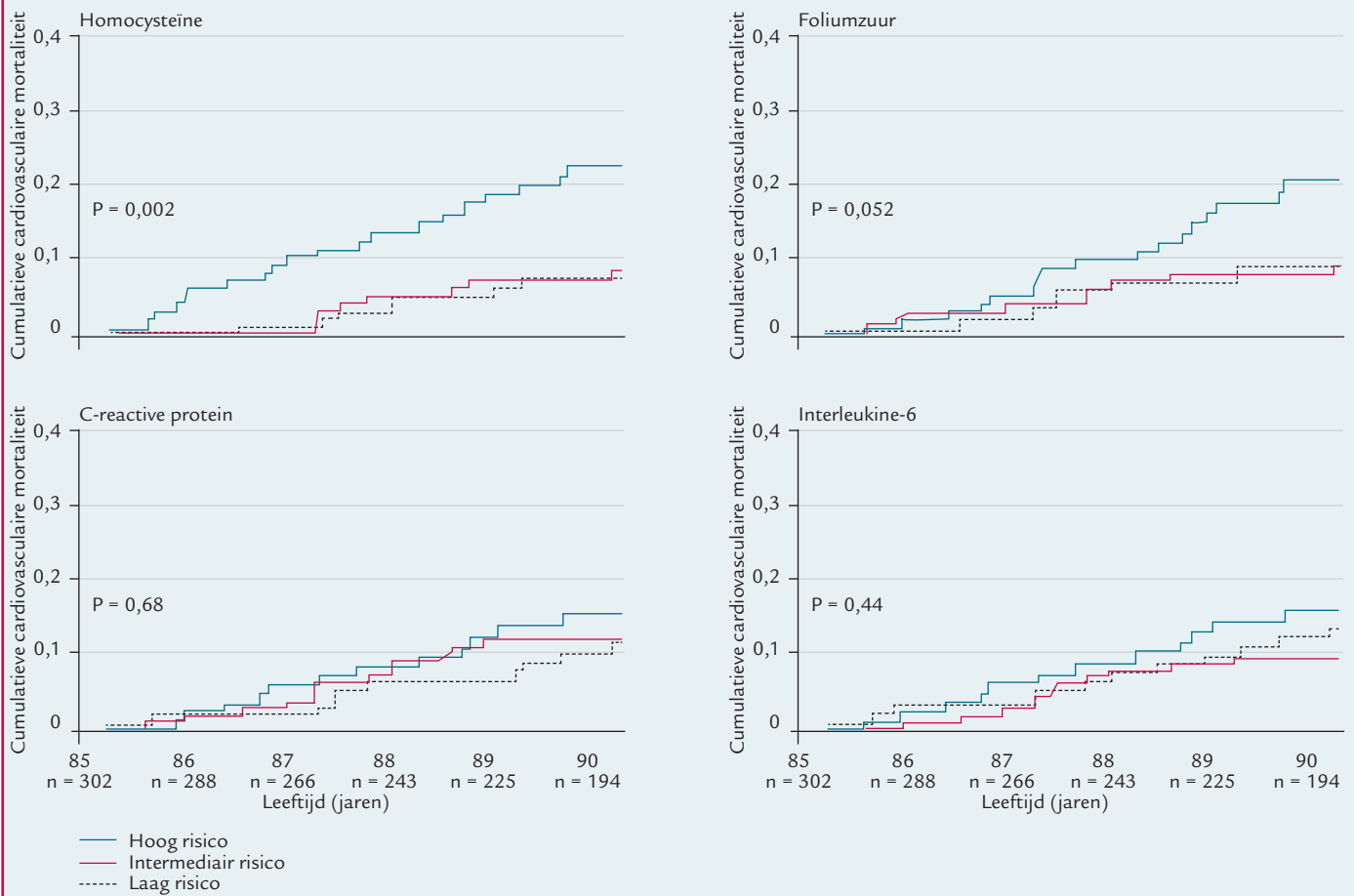
Sterke en zwakke punten

Ons onderzoek heeft verschillende sterke punten. Ten eerste is de Leiden 85-plus Studie een observationeel, prospectief onderzoek in de algemene populatie van oudste ouderen, waaraan 87% van deze populatie deelnam en waarbij de follow-up ten aanzien van mortaliteit compleet was. Deze factoren bevorderen de generaliseerbaarheid van onze resultaten. Omdat deze leeftijdsgroep het snelst groeiende segment is van de algemene populatie in geïndustrialiseerde landen, zijn de resultaten van ons onderzoek van groot belang. Verder functioneerden onze onderzoeksdeelnemers cognitief in het algemeen goed, woonden ze niet in instellingen en waren ze tevreden over hun kwaliteit van leven.⁵⁷ Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit bij deze oudste ouderen kan een dergelijk onafhankelijk en tevreden leven verlengen. Voor dit doel is effectieve identificatie van hoogrisico-individuen essen-

Figuur 1 Cumulatieve cardiovasculaire mortaliteit naar risicotertiel gebaseerd op klassieke risicofactoren, gewogen op basis van de Framingham-risicoscore of op basis van een aangepast ('gerefit') model binnen de Leiden 85-plus Studie



Figuur 2 Cumulatieve cardiovasculaire mortaliteit naar risicotertielen gebaseerd op voorspellingsmodellen met homocysteïne, foliumzuur, C-reactive protein en interleukine-6



tiel. Een ander sterk punt van ons onderzoek is de consistentie van de resultaten, ongeacht de toegepaste statistische methode en inclusief een kruisvalidatie. Dat ondersteunt de validiteit van onze bevindingen.^{45,46,58}

Een zwak punt van ons onderzoek kan het beperkte aantal nieuwe biomarkers zijn dat wij hebben geselecteerd. Andere biomarkers zouden in deze populatie een net zo goede voorspellende waarde kunnen hebben als homocysteïne, en datzelfde geldt voor nieuwe radiologische technieken, zoals meting van het calcium in coronairarteriën.⁵⁹ Een tweede beperking van ons onderzoek is de relatief kleine omvang. Ondanks een hoge ratio van eindpunten (35/302, 12%) kunnen we een zogenaamde type-2-fout (het ten onrechte niet verwerpen van de nulhypothese, terwijl deze onjuist is) niet uitsluiten. Daarom bevelen wij validatie van onze bevindingen in een groter cohort aan. Een andere potentiële zwakte zou differentiële misclassificatie van doodsoorzaken kunnen zijn, vooral bij mensen met bekende klassieke risicofactoren.⁶⁰ Deze inconsistenties zouden dan echter geleid hebben tot grotere verschillen tussen de risicotertielen gebaseerd op de Framingham-risicoscore. We rapporteerden de laboratoriumresultaten van de nieuwe biomarkers niet aan de behandelend artsen en daarom zou elke misclassificatie onafhankelijk van deze testresultaten hebben plaatsgevonden (non-differentiële misclassificatie).

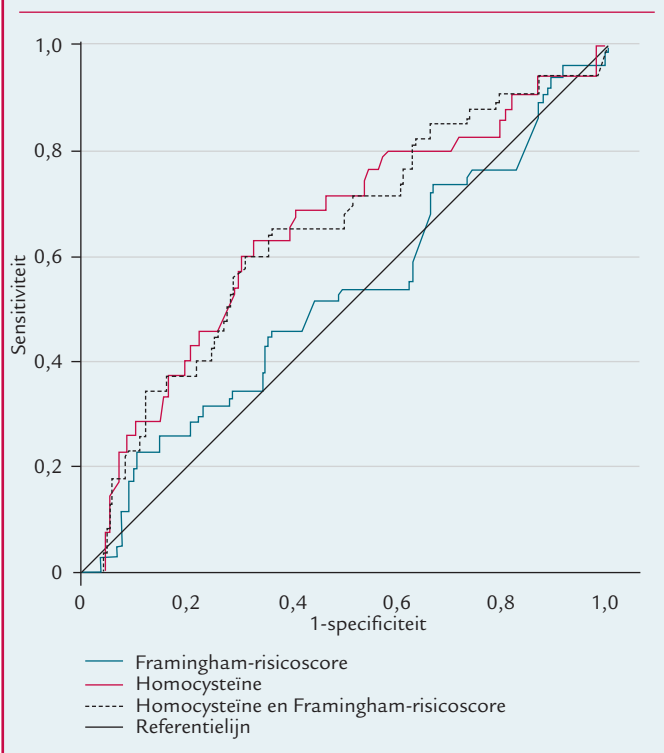
Klinische implicaties en toekomstig onderzoek

Wij onderzochten de beste manier om hoogrisicopatiënten te identificeren ('zuivere voorspelling'), en niet de oorzaken die aan de geobserveerde associaties ten grondslag liggen. Daarom suggereren wij ook niet dat het verlagen van de homocysteïneconcentratie een positief effect zal hebben, ook al kan homocysteïne de cardiovasculaire mortaliteit op zeer hoge leeftijd accuraat voorspellen. Homocysteïneverlaging is tot dusverre in feite ineffectief gebleken.⁶¹⁻⁶³ Wat betreft het kiezen van effectieve methoden van primaire preventie van hart- en vaatziekten zou men de rol van statines nader moeten onderzoeken, omdat hun positieve effect bij secundaire preventie op oudere leeftijd onmiskenbaar is.^{21,64} Omdat het onderliggende atherosclerotische proces waarschijnlijk niet met de leeftijd verandert, zouden statines ook effectief kunnen zijn bij primaire preventie, mits de selectie van hoogrisicopatiënten accuraat is.

Conclusie

In dit onderzoek was een model gebaseerd op alleen de homocysteïneconcentratie een betere voorspeller van cardiovasculaire mortaliteit bij oudste ouderen zonder bekende hart- en vaatziekten, dan modellen die zijn gebaseerd op klassieke risicofactoren. Deze eerste bevindingen vragen om validatie in een ander cohort

Figuur 3 Receiver operating characteristic curves van drie voorspellingsmodellen voor vijfjaars cardiovasculaire mortaliteit bij 85-jarige deelnemers van de Leiden 85-plus Studie, gebaseerd op de Framingham-risicoscore, de homocysteïneconcentratie alleen, en de combinatie van beide



en, indien daarin bevestigd, zouden kunnen leiden tot een aanpassing van huidige richtlijnen en corresponderende indicatoren van kwaliteit van zorg.

Ethische toetstemming

De medisch-ethische commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft het onderzoek goedgekeurd.

Literatuur

- 1 McDermott MM. The international pandemic of chronic cardiovascular disease. *JAMA* 2007;297:1253-5.
- 2 Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. I-I-2005. London: British Heart Foundation, 2005.
- 3 Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
- 4 Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994;272:1932-8.
- 5 Kannel WB. Cardiovascular disease preventive measures for the older patient: An epidemiologic perspective. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:382-8.
- 6 Dornbrook-Lavender KA, Pieper JA, Roth MT. Primary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003;37:1654-63.
- 7 Andrawes WF, Bussy C, Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people. *Drugs Aging* 2005;22:859-76.
- 8 De Ruijter W, Assendelft WJJ, Macfarlane PW, Westendorp RGJ, Gusseloo J. The additional value of routine-electrocardiograms in cardiovascular risk management of older people. The Leiden 85-plus Study: an observational, prospective cohort study. *Scand J Prim*

- Health Care 2008;26:147-53.
- 9 Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, III. Factors of risk in the development of coronary heart disease –six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
- 10 Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc* 1962;21:52-7.
- 11 Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-7.
- 12 Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile – a statement for health-professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
- 13 Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular-disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
- 14 Kannel WB, D'Agostino RB. The importance of cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 1995;4:10-23.
- 15 Bemmel T, Gusseloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* 2006;24:287-92.
- 16 Boshuizen HC, Izaks GJ, Van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316:1780-4.
- 17 Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-8.
- 18 Rastas S, Pirttila T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-8.
- 19 Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23.
- 20 Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007;369:168-9.
- 21 Ali R, Alexander KP. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: A review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:52-63.
- 22 Chobanian AV. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.
- 23 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- 24 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- 25 Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368-73.
- 26 Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.
- 27 Rothenbacher D, Koenig W, Brenner H. Comparison of N-Terminal Pro-B-Natriuretic Peptide, C-reactive protein, and creatinine clearance for prognosis in patients with known coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006;166:2455-60.
- 28 Clarke R, Emberson JR, Parish S, Palmer A, Shipley M, Linksted P, et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1373-8.
- 29 Homocysteine SC. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
- 30 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- 31 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-7.
- 32 Van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El Harchaoui K, Stroes

- ES, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: A case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146:640-8.
- 33 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- 34 Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.
- 35 Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071-8.
- 36 Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JCM, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: The rotterdam study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.
- 37 Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057-60.
- 38 Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16.
- 39 Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005;66:265-75.
- 40 Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
- 41 De Ruijter W, Westendorp RGJ, Macfarlane PW, Jukema JW, Assendelft WJJ, Gusssekloo J. The routine electrocardiogram for cardiovascular risk stratification in old age: The Leiden 85-Plus study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:872-7.
- 42 Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurement and classification. Boston: Wright, 1982.
- 43 Ammar KA, Kors JA, Yawn BP, Rodeheffer RJ. Defining unrecognized myocardial infarction: a call for standardized electrocardiographic diagnostic criteria. *Am Heart J* 2004;148:277-84.
- 44 World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Disorders. Geneva: World Health Organization, 2006.
- 45 Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
- 46 Pencina MJ, D'Agostina R Sr, D'Agostina R Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2007.
- 47 Van Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med* 1990;9:1303-25.
- 48 Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335:806-8.
- 49 Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:722-31.
- 50 McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
- 51 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 52 Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-6.
- 53 Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr., Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
- 54 Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355:2615-7.
- 55 Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
- 56 Sattar N, Murray H, Blauw G, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al. CRP and risk of vascular events in PROSPER. *Circulation* 2006;114:143.
- 57 Von Faber M, Bootsma-van der Wiel A, Van Exel E, Gusssekloo J, Lagaay AM, Van Dongen E, et al. Successful aging in the oldest old – Who can be characterized as successfully aged? *Arch Intern Med* 2001;161:2694-700.
- 58 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.
- 59 Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17-23.
- 60 Lloyd-Jones DM, Martin DO, Larson MG, Levy D. Accuracy of death certificates for coding coronary heart disease as the cause of death. *Ann Intern Med* 1998;129:1020-6.
- 61 Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
- 62 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
- 63 Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
- 64 Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, De Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: A hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.

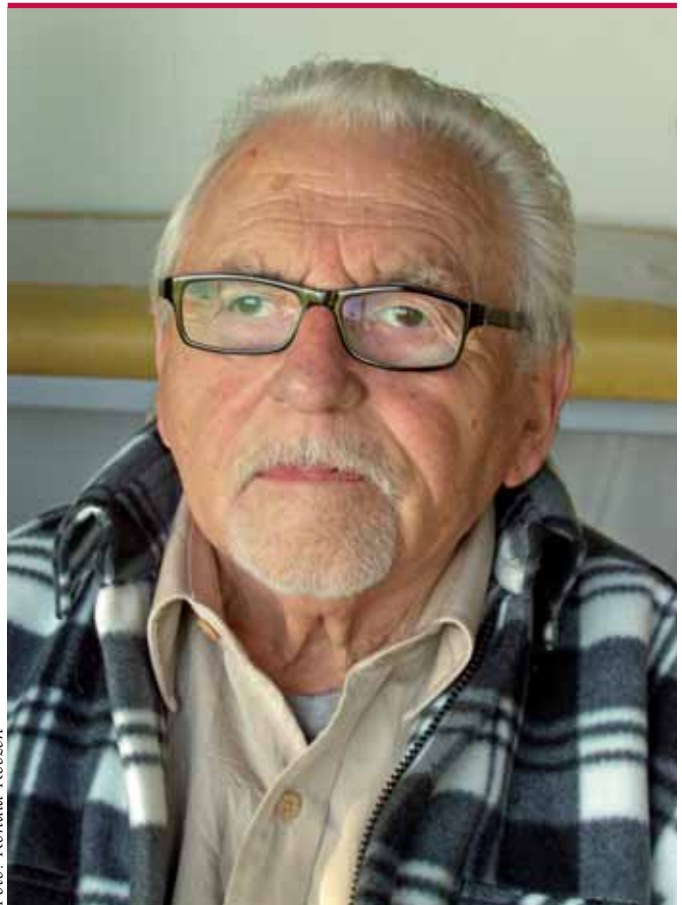


Foto: Ronald Roozen