

# CT-calciumscore: geschikte test voor uitsluiting coronairlijden

## INLEIDING

**P**ijn op de borst is een veelgehoorde klacht in de huisartsenpraktijk. Een belangrijke drijfveer om bij dit soort klachten medische hulp te zoeken, ligt vaak in de angst voor hart- en vaatziekten. Slechts een beperkt gedeelte van de patiënten heeft daadwerkelijk een symptomatische vorm van coronair-sclerose.<sup>1</sup> Het is moeilijk om dit in de spreekkamer uit te sluiten. Ook patiënten zonder klachten, maar met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel, zoals familiair voorkomen van hart- en vaatziekte, stellen geregeld de vraag of ook zij aan een hartziekte lijden. Vaak zet de huisarts onderzoek in, zoals 'de fietsproef', om deze vraag te kunnen beantwoorden. Met dit onderzoek zullen veel patiënten met coronairlijden echter onopgemerkt blijven.<sup>1</sup> Door de verbetering van CT-technieken is het sinds een jaar of tien mogelijk om met een CT-scan een afbeelding te maken van de coronairvaten.<sup>2</sup> Er zijn in dit verband twee vormen van CT-scans: de 'CT-coronairangiografie', waarbij men een driedimensionale afbeelding maakt, en de 'CT-calciumscore', waarmee men de aanwezigheid en hoeveelheid van aderverkalking in de coronairen meet. De CT-calciumscore is een populaire techniek geworden omdat deze een hoge negatief voorspellende waarde heeft (waarmee men gecalcificeerd coronairlijden kan uitsluiten) en een snel uitvoerbare scan is met een lage stralingsbelasting, en omdat de kosten relatief laag zijn.<sup>2</sup> Hierdoor zal de huisarts in toe-

nemende mate geconfronteerd worden met uitslagen van dit onderzoek.

In dit nascholingsartikel zullen we een korte uitleg geven over de pathofysiologie van coronairsclerose en de techniek achter de CT-calciumscore. Vervolgens zullen we toelichten hoe men de scan kan gebruiken bij de analyse van thoracale pijnklachten en het beoordelen van asymptomatische patiënten met een verhoogd risico op coronairlijden. Een aparte paragraaf is gewijd aan de toepassing bij oudere patiënten.

## DETECTIE CORONAIRSCLEROSE

Calcium in atherosclerotische plaques heeft op een CT-scan, net als botweefsel, een wit aspect.<sup>2</sup> In 1990 rapporteerden Arthur Agatston en zijn collega's dat het met CT-techniek mogelijk was om niet alleen de aanwezigheid van calcium, maar ook de hoeveelheid ervan in atherosclerotische plaques in coronairvaten weer te geven. Agatston bedacht een score die gebaseerd was op het tellen van pixels met een vooraf vastgestelde witintensiteit.<sup>3</sup> Vervolgens kon hij van ieder coronairvat met één getal de hoeveelheid kalk aangeven. Hoe hoger de score, hoe uitgebreider de coronairsclerose, was de gedachte.

Latere onderzoeken hebben dit idee bij herhaling bevestigd en vandaag de dag kan men met een CT-scan nagenoeg automatisch de 'Agatston-calciumscore' voor ieder coronairvat berekenen. Een calciumscore van nul betekent dus simpelweg dat er geen coronaircalcificaties zijn [figuur 1]. Dit gegeven gebruikt men veelvuldig in uiteenlopende klinische settings om de afwezigheid van coronairsclerose aan te tonen.<sup>2</sup> Het is belangrijk om te beseffen dat calcificatie het laatste stadium van atherosclerose is. De afwezigheid van calcium is dus niet synoniem met afwezigheid van atherosclerose. Dit is van belang bij de interpretatie van onderzoeksresultaten en de daaraan gekoppelde behandeling.

## Samenvatting

Scherptong RWC, Sieders AJ. CT-calciumscore: geschikte test voor uitsluiting coronairlijden. *Huisarts Wet* 2014;57(6):314-7.

Pijn op de borst is een veelvoorkomende klacht. Het kan lastig zijn om symptomatisch coronairlijden uit te sluiten. In veel situaties is fietsergometrie niet conclusief. CT-calciumscore is een relatief recente techniek die de aanwezigheid van coronairsclerose kan uitsluiten. Deze techniek kan calcificaties in de vaatwand aantonen, die ontstaan als gevolg van atherosclerose. Bij patiënten met thoracale pijnklachten hangt een lage calciumscore, in het bijzonder een calciumscore van 0, samen met een uitstekende prognose. Ook bij asymptomatische patiënten kan de calciumscore van waarde zijn. Hierbij geldt eveneens dat een score van 0 coronairlijden uitsluit. Het is wel van belang om na te gaan of er risicofactoren zijn, vooral omdat het absolute risico op cardiovasculaire sterfte bij jongere patiënten (< 45 jaar) in het algemeen laag is, ongeacht de calciumscore. Omdat atherosclerose met de leeftijd toeneemt, wordt de kans op een lage calciumscore steeds kleiner. Daarom is de CT-calciumscore in algemene zin niet aan te raden bij patiënten ouder dan 65 jaar. In deze groep is het beter om functioneel onderzoek te verrichten.

## De kern

- De CT-calciumscore is een relatief recente tweedelijnstechniek voor de analyse van coronairlijden.
- Het onderzoek is vanwege de hoge negatief voorspellende waarde uitermate geschikt voor het uitsluiten van gecalcificeerd coronairlijden bij patiënten met een atypisch klachtenpatroon.
- Bij asymptomatische patiënten kan men de CT-calciumscore gebruiken voor het uitsluiten van coronairlijden, maar hij is niet geschikt voor routinematige screening van grote groepen patiënten.
- Bij oudere patiënten (> 65 jaar) is het gebruik van de calciumscore niet aan te raden.

**Figuur 1** Weergave van coronaircalcificatie



A. Patiënt met een calciumscore van 0. De pijl geeft het beloop van de ramus descendens anterior aan, het bloedvat dat de voorzijde van het linker ventrikel voorziet. B. Patiënt met een calciumscore van 40. Opnieuw wordt het beloop van de ramus descendens anterior aangegeven. De pijl geeft een wit vlekje aan, aan de binnenzijde van het bloedvat. Dit is de kalkafzetting als gevolg van coronairsclerose. C. Patiënt met een calciumscore van 700. In de gehele ramus descendens anterior (pijl) is sprake van aanzienlijke calcificatie. Aan de onderzijde van de ramus descendens anterior is nog een gecalcificeerd bloedvat te zien. Dit is de ramus circumflexus, het bloedvat dat de laterale zijde van het linker ventrikel van bloed voorziet.  
AO: aorta; LA: linker atrium; PA: pulmonaal arterie; WV: wervel.

### ANALYSE VAN THORACALE PIJNKLACHTEN

Op het spreekuur komt een 49-jarige man die in het kader van gewichtsreductie is gaan fitnessen. Na twee maanden is het gewenste resultaat vooralsnog uitgebleven. Hij vertelt tijdens het fitnessen snel kortademig te zijn en dat daarbij een schraal, branderig gevoel op zijn borst ontstaat. Bij het lichamelijk onderzoek vindt u, naast een body mass index van 33,5 kg/m<sup>2</sup>, geen bijzonderheden. U laat vervolgens labonderzoek doen en hieruit blijkt dat er sprake is van milde hypercholesterolemie en een normaal nuchter glucose. Hoewel u sterke twijfels hebt over het bestaan van coronairlijden, besluit u om patiënt naar de cardioloog te verwijzen.

Dergelijke casus komen in iedere praktijk voor. Patiënten met een atypisch klachtenpatroon, bij wie u in eerste instantie niet direct verwacht dat er symptomatisch coronairlijden speelt. Omdat het klachtenpatroon de diagnose minder waarschijnlijk maakt, maar zeker niet uitsluit, is nader onderzoek toch meestal op zijn plaats.<sup>4</sup> In het verleden heeft men bij deze patiënten bijna altijd uitsluitend fietsergometrie verricht. Bij de interpretatie van fietsergometrie spelen echter enkele problemen die de gevoeligheid van de test verminderen. Bepaalde afwijkingen op het rust-ecg bemoeilijken de beoordeling bij inspanning, patiënten moeten een zeker inspanningsniveau bereiken om afwijkingen zichtbaar te maken en bepaalde medicatie, zoals bètablokkers, maakt de kans op een fout-negatieve fietsergometrie groter. Hierdoor is fietsergometrie alleen vaak niet voldoende om de afwezigheid van coronairlijden uit te sluiten.<sup>5</sup> In dit geval kan de CT-calciumscore belangrijke aanvullende informatie geven.

Uit een groot Nederlands onderzoek waarin fietsergometrie is vergeleken met CT-calciumscore bij patiënten met inspanningsgebonden klachten is gebleken dat het differentiërend vermogen van de calciumscore groter is dan dat van

fietsergometrie wanneer het gaat om de kortetermijnprognose. Vooral binnen de groep patiënten met een niet goed te duiden fietsergometrie blijkt de prognose ongunstig te zijn.<sup>6</sup> Onterechte geruststelling zou hier een oorzaak voor kunnen zijn. Binnen de groep patiënten met een positieve fietsergometrie was in dat onderzoek de prognose beter. Dit heeft uiteraard te maken met de behandelconsequenties die aan de positieve test gekoppeld worden. De jaarlijkse incidentie van cardiovasculaire events was het laagst bij patiënten met een calciumscore van 0, namelijk 0,5% per jaar tegenover 1,6% per jaar in de groep met alleen een negatieve fietsergometrie.

Een calciumscore van 0 houdt in dat er geen kalkafzetting is aan de binnenzijde van de vaatwand. In combinatie met

### Abstract

*Scherptong RWC, Sieders AJ. CT calcium score: a suitable test for excluding coronary artery disease. Huisarts Wet 2014;57(6):314-7.*

Chest pain is a common symptom. It can be difficult to exclude symptomatic coronary artery disease, and in many cases the results of exercise stress testing are not conclusive. The detection of calcium in the coronary arteries, by computed tomography (CT) scanning (the so-called coronary artery calcium score), is a relatively new method to establish the presence and severity of coronary artery disease, because vessel wall calcification is associated with atherosclerosis. In patients with chest pain, a low calcium score, and especially a score of zero, is associated with an excellent prognosis. The calcium score can also be useful for patients without symptoms, with a score of zero again excluding coronary artery disease. However, it is important to establish whether the patient has risk factors, especially because the absolute risk of coronary artery disease is generally low in young (< 45 years) patients, regardless of the calcium score. Because atherosclerosis increases with age, the likelihood a person has a low calcium score decreases with advancing age. For this reason, determination of the calcium score in patients older than 65 years is generally not recommended – instead functional investigations should be carried out.

**Tabel** Overzicht van testkarakteristieken bij de analyse van coronairlijden bij patiënten met thoracale pijnklachten

Sens	Spec	NPV	PPV
96-100%	30-58%	92-100%	62-77%

Sens: sensitiviteit; Spec: specificiteit; NPV: negatief voorspellende waarde;

PPV: positief voorspellende waarde.

een negatief functioneel onderzoek, zoals fietsergometrie, zou men kunnen aannemen dat prognostisch belangrijk coronairlijden is uitgesloten. Onderzoeken hebben aangetoond dat bij een calciumscore van 0 de kans op obstructief coronairlijden uitermate klein is, met negatief voorspellende waarden tussen de 92 en 100%. De [tabel] vat de testkarakteristieken samen.<sup>7</sup>

Ook de prognose van patiënten met een calciumscore van 0 is uitstekend. Een Amerikaanse meta-analyse, waaraan 3924 patiënten met atypische klachten over pijn op de borst deelnamen (921 met een calciumscore = 0 en 3003 met een calciumscore > 0), liet zien dat na gemiddeld 3,5 jaar follow-up 1,8% van de groep met een calciumscore = 0 een cardiovasculair eindpunt had bereikt, tegenover 9,0% in de groep met een calciumscore > 0.<sup>7</sup>

Het is belangrijk om te bedenken dat men bovenbeschreven onderzoeken niet heeft uitgevoerd bij patiënten met een hoog risico op coronairlijden, omdat men dan in de regel afziet van onderzoek dat gericht is op het uitsluiten van een ziektebeeld en juist tests doet die gericht zijn op het aantonen ervan.

Over het gebruik van de calciumscore bij vrouwen bestaat enige discussie. Allereerst is het percentage vrouwen met een typisch klachtenpatroon vele malen lager dan het percentage mannen.<sup>8</sup> Daarnaast is de kans op een fout-positieve test bij fietsergometrie hoger bij vrouwen. Bovendien laten enkele onderzoeken zien dat de mate van calcificatie van atherosclerotische plaques minder uitgesproken is bij vrouwen dan bij mannen, wat mogelijk leidt tot een hoger risico op een fout-negatieve calciumscore. Hierdoor zet men soms vraagtekens bij de stelling dat de combinatie van fietsergometrie en calciumscore een veilige diagnostische strategie is bij het uitsluiten van coronairlijden bij vrouwen. Toch hebben klinische onderzoeken tot dusver geen belangrijke verschillen laten zien tussen mannen en vrouwen met een calciumscore van 0.<sup>9,10</sup> Zowel bij symptotische als bij asymptomatische vrouwen is de prognose uitstekend wanneer de calciumscore 0 is.

### ASYMPTOMATISCHE PATIËNTEN

U ziet op uw spreekuur een 53-jarige man, die u kent met medicamenteus goed ingestelde hypertensie en hypercholesterolemie. Hij vertelt dat al zijn broers problemen met de kransvaten hebben en vraagt zich af of hij die ook kan hebben. Een belangrijk verschil tussen uw patiënt en zijn broers is dat hij niet rookt en zijn broers wel. Klachten heeft hij niet en ook het lichamelijke onderzoek levert geen richtinggevend afwijkingen op. Vanwege de familieanamnese en de expliciete vraag van de patiënt, besluit u toch om hem naar de cardioloog te verwijzen voor verder onderzoek.

De vraag naar verder onderzoek bij asymptomatische patiënten komt steeds vaker voor in de cardiologische praktijk. Hier

zijn verschillende oorzaken voor, zoals screening bij het wisselen van werkgever, maar ook de toenemende bewustheid onder patiënten van het familiair voorkomen van bepaalde ziekten.

De voorafkansen op de aanwezigheid van coronairlijden bepaalt uiteraard de benaderingswijze. Klachtenpatroon, risicoprofiel (familiegeschiedenis, roken, hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, enzovoort) en leeftijd zijn de belangrijkste factoren bij het vaststellen van het risico op coronairlijden en worden meestal onderverdeeld naar een hoog, intermediair of laag risico.<sup>11</sup>

Bij patiënten met een hoog risico op coronairlijden heeft de CT-calciumscore geen toegevoegde waarde. Immers, wanneer er sprake is van een hoog risico, zal een negatieve CT-calciumscore de uiteindelijke kans op coronairlijden niet veel minder maken en een positieve score het gerezzen vermoeden alleen maar bevestigen. De meeste patiënten zullen hierdoor een positieve test hebben, waarna vervolgonderzoek noodzakelijk is om de ernst en uitgebreidheid van het coronairlijden vast te stellen. In dergelijke gevallen kan men de CT-calciumscore beter overslaan en bij klachtenvrije patiënten kiezen voor een functieonderzoek of (CT)-coronairangiografie.

Voor patiënten met een laag of intermediair risico, zeker als zij klachtenvrij zijn, geldt dat men terughoudend moet zijn met gebruik van de calciumscore.<sup>12</sup> Hoewel het relatieve risico op (cardiovasculair) overlijden verhoogd is wanneer de calciumscore hoger is dan 0, zijn de absolute risico's laag. Vooral bij jonge patiënten is de kans op het vinden van een verhoogde calciumscore klein en uiteraard geldt hetzelfde voor de kans op overlijden, ongeacht de calciumscore [figuur 2].<sup>13</sup> Daar komt bij dat, hoewel de stralingsbelasting op patiëntniveau niet hoog is, het stralingseffect wel een rol kan spelen wanneer grote groepen met een laag risico gescreend worden. Dit geeft aan dat de calciumscore met enige reserve als screeningstool gebruikt dient te worden.

In de dagelijkse praktijk gebruikt men de calciumscore wel voor het uitsluiten van coronairlijden bij asymptomatische patiënten. Bijvoorbeeld bij patiënten met een eerstegraads-familieelid met coronairlijden op jonge leeftijd, zoals in het bovenbeschreven voorbeeld. In deze groep bevindt zich een belangrijk aantal patiënten met een lage calciumscore, met een daarmee samenhangende goede prognose.<sup>14</sup> Het is dan wel van belang om patiënten goed voor te lichten over de juiste interpretatie van de uitslag. Vooral moet men vooraf aangeven dat het lage risico op overlijden, ook wanneer de calciumscore iets verhoogd is, aan de orde zal komen.

### CALCIUMSCORE BIJ OUDERE PATIËNTEN

Naarmate de leeftijd vordert vindt overal in het arteriële vaatstelsel atherosclerose plaats. De coronairen blijven niet gevrijwaard van dit proces. Hierdoor zal ook het aandeel patiënten met een calciumscore van 0 snel slinken in de leeftijdscategorie boven de 65 jaar.<sup>15</sup> Onder 65-plussers ligt het percentage patiënten met een calciumscore > 0, dus met een vorm van gecalcificeerde coronairlijden, rond de 80%. Uiteraard betekent

dit niet dat het aandeel patiënten met belangwekkend coronairlijden ook rond dat getal ligt. Deze discrepantie geeft aan dat de calciumscore niet de meest geschikte modaliteit is voor het uitsluiten van klinisch relevant coronairlijden op hogere leeftijd. Wel is het zo dat, wanneer de calciumscore laag is, en zeker wanneer hij 0 is, de prognose ten aanzien van cardiovasculaire eindpunten uitstekend is. De geschatte 10-jaarsoverleving van asymptomatische patiënten tussen de 65 en de 75 jaar met een calciumscore van 0 is 98,5% en 92% voor patiënten met een calciumscore tussen de 0 en de 100.<sup>13</sup> Echter, omdat lage calciumscores op hogere leeftijd relatief weinig voorkomen, wordt in de praktijk bij voorkeur gebruikgemaakt van functionele onderzoeken.

### CONCLUSIE

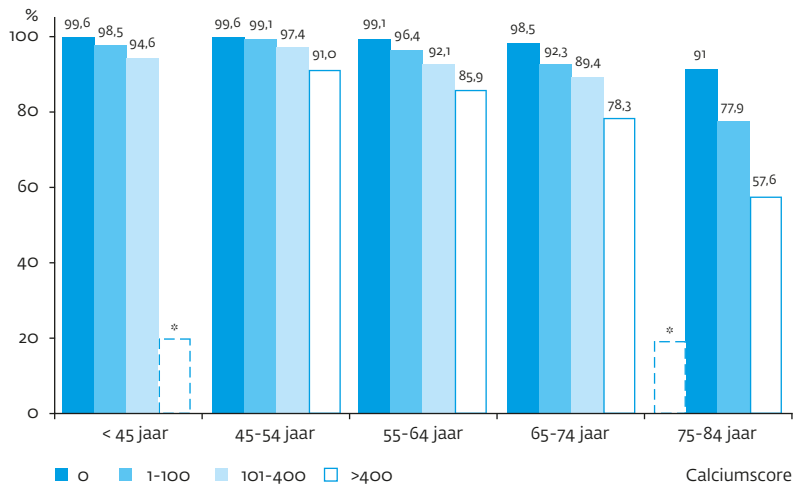
Met de CT-calciumscore kan men de aanwezigheid van atherosclerose in de coronairen kwantificeren. Het is een relatief nieuw tweedelijns hulpmiddel voor het uitsluiten van coronairlijden dat vooralsnog niet in de NHG-Standaarden voorkomt, maar daar in de toekomst wel onderdeel van zou kunnen uitmaken. Het is een test die vooral geschikt is voor patiënten met atypische klachten en een laag tot intermediair risico op hart- en vaatziekten. Bij deze patiënten hangt een calciumscore van nul samen met een uitstekende prognose. Hoewel er vanuit pathofysiologisch oogpunt twijfels bestaan over het gebruik van de calciumscore bij vrouwen, laten de klinische onderzoeken geen belangrijke verschillen zien in betrouwbaarheid en prognose tussen mannen en vrouwen. De calciumscore is minder geschikt voor screening bij asymptomatische patiënten. Bij patiënten jonger dan 55 is het basisrisico op (cardiovasculair) overlijden laag, ongeacht de calciumscore. Hierdoor is de toegevoegde waarde in deze groep voor het schatten van de prognose van asymptomatische patiënten met behulp van de calciumscore beperkt. Bij oudere patiënten (> 65 jaar) hangt een lage calciumscore weliswaar samen met een uitstekende prognose, maar komt deze relatief weinig voor (rond de 20%).

De toekomst zal uitwijzen of de CT-calciumscoretest, die een meerwaarde lijkt te hebben voor het uitsluiten van coronairlijden bij patiënten met een laag tot intermediair risico op coronairlijden, ook in de huisartsenpraktijk ingang zal vinden. Vooralsnog pleiten wij voor een laagdrempelige doorverwijzing van deze patiënten naar de tweede lijn ter uitsluiting van coronairlijden. ■

### LITERATUUR

- Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012;344:e3485.
- Rosen BD, Litwin SE. The expanding role of computed tomography in the assessment of coronary artery disease and cardiac anatomy. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:193-9.

**Figuur 2** Geëxtrapoleerde tienjaarsoverleving bij asymptomatische patiënten, gestratificeerd naar calciumscore en leeftijd



\* In deze categorie zijn onvoldoende observaties beschikbaar om een betrouwbare schatting te geven. Dit komt doordat zeer weinig jonge patiënten een calciumscore > 400 en oude patiënten een calciumscore = 0 hebben. De figuur is aangepast naar Tota-Maharaj R, et al.<sup>7</sup>

- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- Hoffmann U, Venkatesh V, White RD, Woodard PK, Carr JJ, Dorbala S, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) acute nonspecific chest pain-low probability of coronary artery disease. *J Am Coll Radiol* 2012;9:745-50.
- Weustink AC, Neeffjes LA, Rossi A, Meijboom WB, Nieman K, Capuano E, et al. Diagnostic performance of exercise bicycle testing and single-photon emission computed tomography: comparison with 64-slice computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:675-84.
- Dedic A, Genders TS, Ferket BS, Galema TW, Mollet NR, Moelker A, et al. Stable angina pectoris: head-to-head comparison of prognostic value of cardiac CT and exercise testing. *Radiology* 2011;261:428-36.
- Tota-Maharaj R, McEvoy JW, Blaha MJ, Silverman MG, Nasir K, Blumenthal RS. Utility of coronary artery calcium scoring in the evaluation of patients with chest pain. *Crit Pathw Cardiol* 2012;11:99-106.
- Maas AH, Van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 2011;32:1362-8.
- Nasir K, Redberg RF, Budoff MJ, Hui E, Post WS, Blumenthal RS. Utility of stress testing and coronary calcification measurement for detection of coronary artery disease in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1610-20.
- Bellasi A, Lacey C, Taylor AJ, Raggi P, Wilson PW, Budoff MJ, et al. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). *Am J Cardiol* 2007;100:409-14.
- Sosnowski M, Parma Z, Czekaj A, Tendera M. Traditional risk factors and coronary artery calcium in young adults. *Cardiol J* 2012;19:402-7.
- Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. *Radiology* 2012;264:637-49.
- Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults < 45 years old and elderly adults > 75 years old. *Eur Heart J* 2012;33:2955-62.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.