

CT computed tomography
CAD coronary artery disease
CTA CT-coronairangiografie
EBCT electron beam computer tomography
SPECT single photon emission computed tomography

Vroegtijdige detectie van kransslagaderlijden met cardiale CT

De CT-calciumscore is een lagedosis blanco scan waarmee de hoeveelheid kransslagaderverkalking kan worden bepaald. Uit follow-upstudies naar het effect van de hoeveelheid kalk op de prognose blijkt dat de calciumscore een onafhankelijke, toegevoegde voorspellende waarde heeft voor het optreden van een toekomstig hartinfarct of plotse dood van cardiale origine in vergelijking met traditionele risicofactoren. In dit artikel wordt besproken bij welke patiëntengroepen deze techniek nuttig kan zijn en wanneer de CT-calciumscore geen toegevoegde waarde heeft.

Door de snelle ontwikkeling in CT-techniek is het met de laatste generatie CT-scanners mogelijk een lagedosis CT-coronairangiogram te maken. CT-coronairangiografie biedt voordelen ten opzichte van de kalkscore, omdat hiermee zowel significante kransslagadervernauwingen als niet-significante plaques kunnen worden opgespoord. In het tweede deel van dit artikel wordt kort de prognostische waarde van CT-coronairangiografie besproken.

Het rationale achter de CT-calciumscore

Kransslagaderverkalking treedt op in een relatief laat stadium van de ontwikkeling van coronaire atherosclerose en wordt uitsluitend teruggevonden in vergevorderde, gecompliceerde plaques. Hoewel de hoeveelheid kransslagaderverkalking de totale hoeveelheid kransslagaderziekte (gedefinieerd als de totale hoeveelheid verkalkte én niet-verkalkte plaques) duidelijk onderschat, is er wel een zekere correlatie: patiënten met een hoge kalkscore hebben uitgebreide kransslagaderziekte en een grotere kans op vulnerabele plaques (met eventueel als gevolg een toekomstig acuut coronair syndroom) in vergelijking met patiënten met een negatieve kalkscore [1,2]. Het is belangrijk op te merken dat kransslagaderverkalking een *bewijs* is voor de aanwezigheid van atherosclerose en dus niet een risicofactor voor het ontwikkelen van kransslagaderziekte, zoals bijv. roken, diabetes mellitus, obesitas, etc.

De hoeveelheid kransslagaderverkalking is afhankelijk van leeftijd, geslacht en ras [3,4]. Vrouwen hebben gemiddeld een lagere kalkscore dan mannen, hoewel de hoeveelheid kalk na de menopauze duidelijk toeneemt. Om deze reden moet de hoeveelheid kransslagaderverkalking altijd vergeleken worden met de gemiddelde hoeveelheid kransslagaderverkalking bij een patiënt met dezelfde leeftijd, geslacht en ras.

De CT-calciumscore voor het opsporen van significante vernauwingen

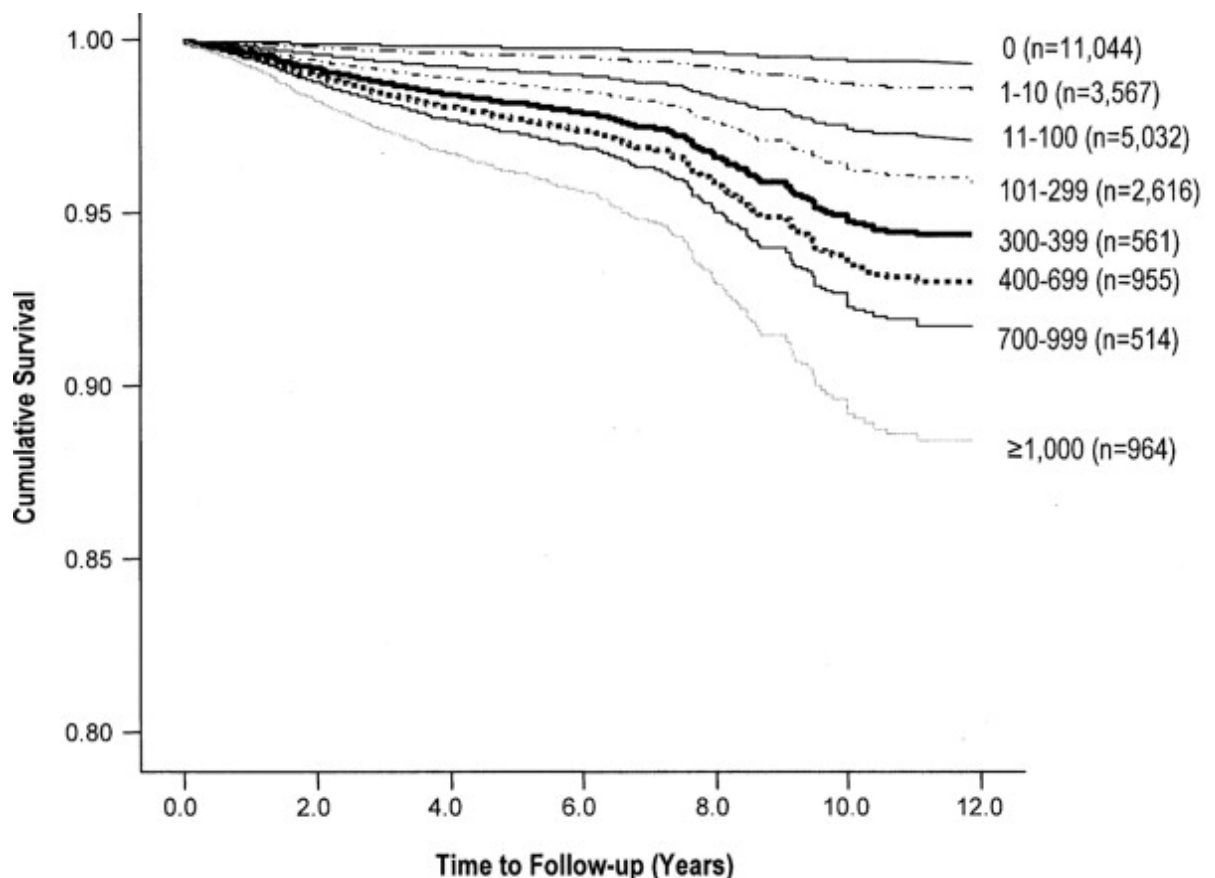
Grote meta-analyses van studies waarin bij patiënten zowel een kalkscore als een conventioneel coronairangiogram werd uitgevoerd, laten zien dat een positieve kalkscore (>0) weliswaar een hoge sensitiviteit (93%), maar een lage specificiteit (45%) heeft voor het opsporen van significante kransslagadervernauwingen [5]. Een positieve kalkscore kan dus niet worden gebruikt om patiënten door te verwijzen voor een diagnostisch coronairangiogram, vanwege een onacceptabel hoog aantal fout-positieve bevindingen. De kans op de aanwezigheid van significante kransslagadervernauwingen bij patiënten met een negatieve kalkscore is echter klein. In een grote, deels asymptomatische

populatie (n=1195) werden bij patiënten met een kalkscore <100 slechts in minder dan 2% ischemische perfusieafwijkingen met SPECT gevonden [6]. Daarentegen werden in deze populatie bij ongeveer 20% van de patiënten met een kalkscore >1000 perfusiedefecten gevonden. In een recente studie kon op basis van een kalkscore <400 bij patiënten zonder of met slechts milde klachten de aanwezigheid van ischemische perfusiedefecten betrouwbaar worden uitgesloten [7]. Bij patiënten met een kalkscore <400, maar met atypische of zelfs typische angineuze klachten, kon deze grenswaarde echter niet gebruikt worden om de aanwezigheid van perfusiedefecten betrouwbaar uit te sluiten. Bovendien werd in een recente studie bij patiënten met een acuut coronair syndroom in 25% van de gevallen een negatieve kalkscore gevonden [8].

Op basis van deze bevindingen lijkt het niet wenselijk om ischemie op te sporen m.b.v. een stresstest (fietsproef, SPECT) bij asymptomatische patiënten of bij patiënten met minimale, niet-angineuze klachten en een lage (<100) kalkscore. Een stresstest kan eventueel overwogen worden bij asymptomatische patiënten met een hoge kalkscore (bijv. >1000) om de aanwezigheid van ischemie op te sporen [9].

Prognostische waarde van de CT-calciumscore

De laatste jaren zijn er verschillende studies gepubliceerd waarin een grote groep asymptomatische individuen na het verrichten van een kalkscore gedurende drie tot zeven jaar klinisch werd gevolgd [10-15]. Een recente meta-analyse laat zien dat asymptomatische patiënten met een positieve (>0) kalkscore een meer dan vier keer hogere kans hebben op het krijgen van een toekomstig myocardinfarct of plotse dood i.v.m. individuen met een negatieve kalkscore [16]. De mortaliteit neemt ook duidelijk toe bij oplopende kalkscores, waarbij patiënten met een hoge kalkscore (>1000) een ongeveer tien keer hogere kans op overlijden hebben vergeleken met patiënten met een negatieve kalkscore (*Figuur 1*) [16].



Figuur 1. Overleving na CT-calciumscore. Overleving zonder cardiale incidenten na correctie voor leeftijd, geslacht en risicofactoren bij meer dan 25.000 patiënten met een gemiddelde follow-up van ongeveer zeven jaar. De mortaliteit was significant hoger bij patiënten met hogere kalkscores vergeleken met patiënten met een negatieve kalkscore (Budoff MJ, 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).

Deze relatie wordt teruggevonden bij zowel mannen als vrouwen, in verschillende rassen en in specifieke subgroepen, zoals bij patiënten met hypertensie, diabetes mellitus of bij rokers [15,17-19]. Belangrijk is dat de prognostische waarde van de CT-calciumscore onafhankelijk is van traditionele risicofactoren, waardoor de calciumscore gebruikt kan worden om bestaande risicostratificatiemodellen, zoals de Framingham risk score, te verfijnen.

De Framingham risk score classificeert asymptomatische individuen in een laag (<10%), intermediair (10-20%) of hoog (>20%) tienjaarsrisico van een toekomstig cardiovasculair incident. Hoogrisico-patiënten moeten maximaal medicamenteus behandeld worden, terwijl volgens de huidige richtlijnen bij patiënten met een laag tienjaarsrisico verdere risicostratificatie niet nodig is. Er is echter een grote groep van patiënten met een intermediair tienjaarsrisico, bij wie het onduidelijk is of maximale medicamenteuze behandeling nuttig is. In deze specifieke populatie kan de CT-calciumscore gebruikt worden om patiënten verder onder te verdelen in een hoog- of laagrisicogroep. In een studie van Greenland et al. werden bijna 1500 patiënten gedurende zeven jaar klinisch gevolgd [11]. Bij patiënten met een laag tienjaarsrisico was er geen toegevoegde prognostische waarde voor het voorspellen van een toekomstig cardiovasculair incident m.b.v. de CT-calciumscore in vergelijking met de Framingham risk score. De CT-calciumscore was vooral van toegevoegde waarde bij patiënten met een intermediair tienjaarsrisico. Bij patiënten met een kalkscore >300 moet het intermediaire risicoprofiel bijgesteld worden naar een hoog risicoprofiel, en deze patiënten moeten dus ook maximaal medicamenteus behandeld worden [16]. Omgekeerd kan het intermediaire risicoprofiel bij deze patiënten in geval van een negatieve kalkscore bijgesteld worden naar een laag risicoprofiel, waardoor intensieve medicamenteuze behandeling niet nodig is. Ook na het uitvoeren van een kalkscore zal echter nog steeds een substantieel deel van de asymptomatische patiëntenpopulatie geclassificeerd worden in de intermediaire risicogroep, waarbij het onduidelijk blijft of verdere medicamenteuze behandeling noodzakelijk is.

Prognostische waarde van CT-coronairangiografie

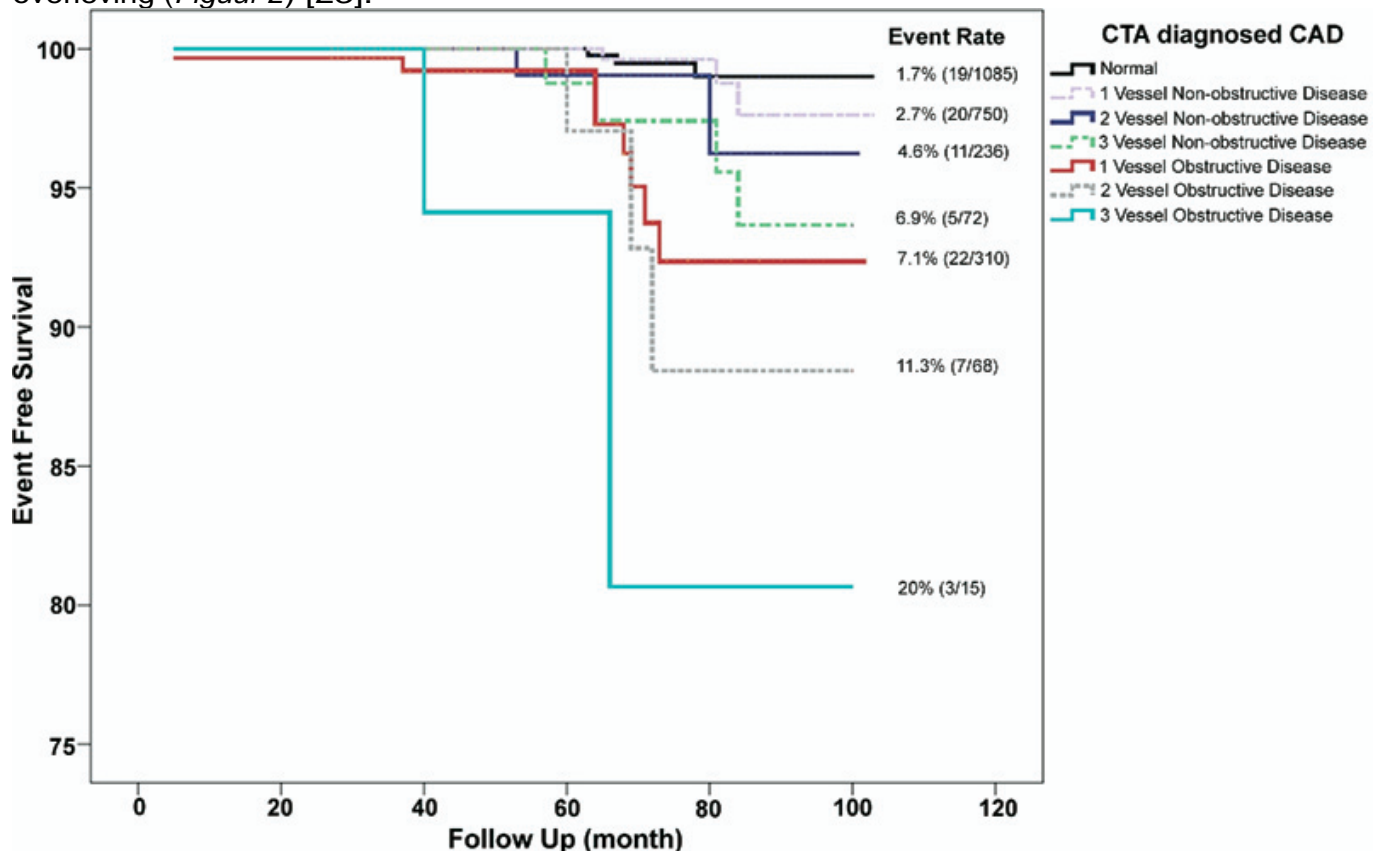
CT- coronairangiografie heeft de potentie de kalkscore verder te verfijnen, omdat zowel significante vernauwingen (>50% lumendiameterreductie) als niet-significante plaques (inclusief niet-verkalkte plaques) kunnen worden opgespoord. Ook kunnen de uitgebreidheid (gedefinieerd als het aantal zieke coronairsegmenten) en de locatie van vernauwingen of plaques (in proximale, mid- of distale coronairsegmenten) worden vastgesteld [20].

In een studie van Pundziute et al. werden 100 symptomatische patiënten na CT-coronairangiografie klinisch gevolgd. Gedurende 1,5 jaar follow-up vonden er geen cardiale incidenten plaats bij patiënten met een normaal CT-coronairangiogram. Daarentegen vond er bij 30% van de patiënten met een afwijkend CT-angiogram een cardiaal incident plaats [21]. Wel moet worden opgemerkt dat in deze studie naast 'hard events', zoals plotse dood en myocardiinfarct, ook 'soft events', zoals coronaire revascularisatie, als eindpunt werden genomen. In een studie van Min et al. werden meer dan 1000 symptomatische patiënten gedurende ruim een jaar klinisch gevolgd na het verrichten van een CT- coronairangiogram. CT-coronairangiografie had na correctie voor leeftijd, geslacht en risicofactoren een onafhankelijke, toegevoegde waarde voor het voorspellen van een cardiaal incident. Patiënten met een of meer significante

vernauwingen hadden een hogere mortaliteit, en deze relatie werd vooral teruggevonden bij patiënten met een hoofdstamstenose [22]. Ook de aanwezigheid van niet-significante plaques had een onafhankelijke prognostische waarde, waarbij patiënten met niet-significante plaques in meer dan vijf coronairsegmenten een significant slechtere overleving hadden dan patiënten met vijf of minder zieke segmenten.

In een recente studie van Ostrom et al. werden meer dan 2500 symptomatische patiënten, verdacht voor kransslagaderlijden, klinisch gevolgd, nadat er zowel een calciumscorescan als een coronairangiogram met CT was verricht. In deze studie werd een electron beam CT-scanner (EBCT) gebruikt die een beduidend minder goede spatiale resolutie heeft vergeleken met de huidige generatie multislice CT-scanners, waardoor deze scanner minder geschikt is voor het opsporen van kransslagadervernauwingen en plaques. Ondanks de lagere spatiale resolutie werd ook in deze studie vastgesteld dat CT-coronairangiografie een onafhankelijke toegevoegde prognostische waarde heeft.

Het aantal kransslagaderen met plaques of stenosen was een goede voorspeller voor overleving (Figuur 2) [23].



Figuur 2. Overleving na CT-coronairangiografie (CTA). Overleving zonder cardiale incidenten na correctie voor leeftijd, geslacht en risicofactoren inclusief calciumscore bij meer dan 2500 patiënten met een gemiddelde follow-up van 6,5 jaar. De mortaliteit was significant hoger bij patiënten met meer en ernstiger zieke kransslagaderen (Ostrom MP, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1335-43).

Bovendien was het mogelijk bestaande risicostratificatiemodellen op basis van CT-coronairangiografie alleen of gecombineerd met de kalkscore significant te verbeteren.

Deze studies geven een eerste indicatie dat CT-coronairangiografie prognostische waarde heeft voor het bepalen van een toekomstig cardiaal incident. Op dit moment zijn er nog geen follow-updata beschikbaar van asymptomatische hoogrisico-patiënten die een CT-coronairangiogram hebben ondergaan. Het grootste opstakel is de relatief hoge stralingsbelasting die gepaard gaat met CT-coronairangiografie. Door nieuwe ontwikkelingen in de CT-techniek is het echter mogelijk patiënten met een rustig en stabiel hartritme te scannen met een dosis die overeenkomt met die van een kalkscore [24-26], hoewel de toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel uiteraard noodzakelijk blijft. De prognostische waarde van CT-coronairangiografie bij asymptomatische hoogrisico-patiënten wordt momenteel onderzocht in een multicenterstudie die plaatsvindt in samenwerking met verschillende universitaire centra in Nederland (Rotterdam, Leiden en Utrecht).

Conclusie

De CT-calciumscore heeft een onafhankelijke en toegevoegde prognostische waarde voor het voorspellen van een toekomstig myocardinfarct of plotse dood van cardiale origine in vergelijking met traditionele risicostratificatiemodellen. De kalkscore is vooral nuttig bij asymptomatische patiënten met een intermediair tienjaarsrisico van een toekomstig cardiovasculair incident, omdat het risicoprofiel van deze patiënten kan worden aangepast naar ofwel een laag ofwel een hoog risicoprofiel. Een kalkscore is niet nuttig bij asymptomatische patiënten met een hoog tienjaarsrisico, aangezien deze patiënten al maximaal medicamenteus behandeld worden.

CT-coronairangiografie geeft meer informatie m.b.t. de aanwezigheid, het type en de uitbreidheid van eventuele kransslagaderziekte dan de kalkscore. CT-coronairangiografie kan de kalkscore potentieel verfijnen, maar hiervoor zijn de uitkomsten van lopende multicenterstudies nodig, waarbij asymptomatische hoogrisico-patiënten gedurende meerdere jaren klinisch worden gevolgd na het verrichten van een CT-coronairangiogram.

Dr. N.R. Mollet, mw. A.C Weustink, mw. L. Neefjes-Vermunt en prof.dr. P.J. de Feyter

afdelingen Radiologie en Cardiologie, Erasmus MC Rotterdam

Literatuur.

1. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-62.
2. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-33.
3. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol* 2001;87:1335-9.
4. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-7.

5. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-40.
6. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:923-30.
7. Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, et al. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1352-61.
8. Henneman MM, Schuijf JD, Pundziute G, van Werkhoven JM, van der Wall EE, Jukema JW, Bax JJ. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:216-22.
9. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1587-605.
10. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228:826-33.
11. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
12. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495-8.
13. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003;107:2571-6.
14. 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.
15. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
16. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam

Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.

17. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-9.
18. Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, Grossman E, Tenenbaum A, Fisman EZ, et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens* 2004;22:605-10.
19. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:273-83.
20. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, et al. Noninvasive assessment of coronary plaque burden using multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2005;95:1165-9.
21. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:62-70.
22. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1161-70.
23. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1335-43.
24. Hirai N, Horiguchi J, Fujioka C, Kiguchi M, Yamamoto H, Matsuura N, et al. Prospective versus retrospective ECG-gated 64-detector coronary CT angiography: assessment of image quality, stenosis, and radiation dose. *Radiology* 2008;248: 424-30.
25. Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Adda O, Treyer V, Wyss CA, et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J* 2008;29:191-7.
26. Scheffel H, Alkadhi H, Leschka S, Plass A, Desbiolles L, Guber I, et al. Low-dose CT coronary angiography in the step-and-shoot mode: diagnostic performance. *Heart* 2008;94:1132-7.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.