

QRISK3, een nieuwe update van het Britse instrument om cardiovasculaire ziekte te voorspellen

Referentie

Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is de bijdrage van potentieel nieuwe risicofactoren om in het kader van primaire preventie de kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten binnen 10 jaar in te schatten?

Achtergrond

Tabellen voor het inschatten van het globaal cardiovasculair risico worden ontwikkeld door middel van prospectief cohortonderzoek in grote bevolkingsgroepen waarbij men de correlaties berekent tussen (potentiële) cardiovasculaire risicofactoren enerzijds en mortaliteit en morbiditeit anderzijds. Het is voor onderzoekers een hele uitdaging om te kunnen beschikken over grote databanken die zo veel mogelijk relevante variabelen bevatten (1). In het Britse gezondheidszorgsysteem investeert men al meer dan 20 jaar in een gecodeerde en digitale registratie van medische gegevens in huisartspraktijken. Op basis van deze schat aan gegevens werd het QRISK algoritme ontwikkeld en gevalideerd (2). Na een eerste update met inclusie van etnische afkomst en socio-economische achterstelling (QRISK2) (3,4) zijn er opnieuw bijkomende potentiële risicofactoren aan het licht gekomen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 10 561 101 patiënten tussen 25 en 84 jaar oud (gemiddeld 43 (SD14) jaar), 89% blanken, ingeschreven in 1 309 Britse huisartsenpraktijken
- exclusiecriteria: aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte, **Townsend deprivatiescore** niet gekoppeld aan een postcode, statinegebruik.

Onderzoeksopzet

Prospectief cohortonderzoek

- koppelen van persoonlijke gegevens uit het elektronisch medisch dossier (EMD) met gegevens van hospitalen en van de Britse overheidsinstantie voor overlijdensstatistiek
- met de bestaande risicofactoren van QRISK2 (leeftijd, etniciteit, sociale klasse, systolische bloeddruk, BMI, ratio totale cholesterol/HDL-cholesterol, roken, familiale voorgeschiedenis, diabetes mellitus type 1 en type 2, behandelde hypertensie, reumatoïde artritis, VKF, chronische nierinsufficiëntie stadium 4 of 5) en de nieuwe risicofactoren (chronische nierinsufficiëntie stadium 3, systolische bloeddrukvariabiliteit, migraine, corticoïdengebruik, systemische lupus erythematosus, atypische antipsychotica, zware mentale ziekte, HIV/AIDS en erectiele dysfunctie bij mannen) ontwikkelen van nieuwe modellen om het cardiovasculaire risico over 10 jaar te voorspellen (=derivatiecohort, 2/3 van de studiepopulatie)
- berekenen van de voorspellende waarde van de nieuwe modellen (=validatiecohort, 1/3 van de studiepopulatie).

Uitkomstmeting

- cardiovasculaire ziekte, gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van coronaire hartziekte, ischemisch CVA, TIA
- gebruik van het **Cox proportional hazards model** in het derivatiecohort
- berekening van het percentage **variantie (R²)** dat door de verschillende modellen verklaard wordt om cardiovasculaire ziekte te voorspellen in het validatiecohort
- aparte berekening voor mannen en vrouwen.

Resultaten

- de mediane follow-up voor het derivatie- en het validatiecohort was 4,4 (IQR 1,6 tot 10,8) jaar
- men registreerde in totaal 363 565 cardiovasculaire gebeurtenissen gedurende 50,8 miljoen observatiejaren in het derivatiecohort
- van de nieuwe risicofactoren was er alleen voor HIV/AIDS geen statistisch significante correlatie met cardiovasculaire ziekte
- ontwikkeling van drie modellen (A = alle klassieke variabelen (QRISK2), B = A + alle nieuwe variabelen behalve systolische bloeddrukvariabiliteit omdat deze gegevens soms (hoe dikwijls?) ontbreken, C = B + systolische bloeddrukvariabiliteit (QRISK3))
- bij vrouwen verklaart model C 59,6% (95% BI van 59,3 tot 60,0) en bij mannen 55,0% (95% BI van 54,6 tot 55,3) van de variantie (R²) om cardiovasculaire ziekte te voorspellen; er is geen verschil in R² tussen de drie modellen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de inclusie van bijkomende klinische variabelen (zoals chronische nierinsufficiëntie, variabiliteit in systolische bloeddruk, migraine, corticoïdengebruik, systemische lupus erythematosus, inname van atypische antipsychotica, ernstige mentale ziekte en erectiele disfunctie) in QRISK3 kan helpen om personen met het grootste risico op hartziekte en CVA te voorspellen.

Financiering van de studie

Geen externe financiering voor deze studie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De ervaren epidemiologen van QRISK kennen de voordelen en beperkingen van hun bevolkingsonderzoek. Enerzijds beschikken ze over goede representatieve eerstelijnsgegevens, maar anderzijds zijn deze gegevens beperkt door het ontbreken van formele diagnosebevestigingen, ontbrekende waarden van variabelen en informatiebias. Klinische diagnoses in huisartsendossiers gelinkt aan hospitaalgegevens zijn immers niet altijd volledig betrouwbaar. De onderzoekers voeren naast een derivatie- ook een validatiestudie uit met dezelfde studiepopulatie. Een externe validatie van de gegevens zou zeker zinvol zijn geweest en de auteurs stellen hun databank hiervoor verder ter beschikking.

Interpretatie van de resultaten

Niet alleen de robuuste eerstelijnsdatabank die een perfecte weergave is van de Britse bevolking, maar eveneens de nu al tweede update met een belangrijke uitbreiding van de variabelen is een troef voor het Britse model voor cardiovasculaire risicoberekening. De eerste publicatie gebeurde in 2007 (2), snel gevolgd in 2008 (QRISK2) (3,4) met een update en toename van het aantal variabelen. In de huidige studie is het registratienetwerk aanzienlijk uitgebreid (aantal huisartspraktijken, deelnemers en cardiovasculaire gebeurtenissen meer dan verdubbeld) wat resulteert in een betere voorspelling van het

cardiovasculaire risico (toename van het percentage **variantie (R²)** om cardiovasculaire ziekte te voorspellen van 43% in 2008 (3,4) naar 59,6% nu bij vrouwen en van 38% in 2008 (3,4) naar 54,8% nu bij mannen). Het gebruik van nieuwe variabelen in QRISK3 (model C van de huidige studie) deed de voorspellingscapaciteit echter niet verder toenemen. Behalve HIV/aids zijn de nieuwe variabelen op zichzelf echter wel statistisch significant gecorreleerd met een hoger risico, zoals (in dalende lijn van impact): chronische nierinsufficiëntie stadium 3,4 of 5 (HR 2,05 met 95% BI van 1,83 tot 2,29), migraine (HR 1,29 met 95% BI van 1,24 tot 1,34), erectiele dysfunctie (HR 1,25 met 95% BI van 1,18 tot 1,33), gebruik van corticoiden (HR 1,58 met 95% BI van 1,5 tot 1,66), gebruik van atypische antipsychotica (HR 1,14 met 95% BI van 1,06 tot 1,22), ernstige mentale ziekte (HR 1,13 met 95% BI van 1,10 tot 1,15), systolische bloeddrukvariabiliteit (HR 1,11 met 95% BI van 1,09 tot 1,12). Vergelijk dit met de 'bekende' risicofactoren zoals diabetes mellitus type 1 (HR 3,44 met 95% BI van 3,17 tot 3,73) en type 2 (HR 2,36 met 95% BI van 2,23 tot 2,50), roken (HR 2,20 met 95% BI van 2,14 tot 2,27), behandelde hypertensie (HR 1,68 met 95% BI van 1,61 tot 1,74) en de verhouding totale cholesterol/HDL-cholesterol (HR 1,19 met 95% BI van 1,18 tot 1,19). Bij vrouwen zijn de risico's hoger voor diabetes mellitus type 1 (HR 5,62 met 95% BI van 5,08 tot 6,22), VKF (HR 4,92 met 95% BI van 4,20 tot 5,75), type 2 (HR 2,91 met 95% BI van 2,72 tot 3,11), roken (HR 2,34 met 95% BI van 2,25 tot 2,43), lagere sociale klasse (HR 1,47 met 95% BI van 1,45 tot 1,50) en ook voor migraine (HR 1,35 met 95% BI van 1,30 tot 1,40).

Besluit van Minerva

QRISK3, de tweede update van het Britse instrument voor de berekening van het primaire cardiovasculaire risico na tien jaar bij mensen tussen de 25 en de 84 jaar definieert nieuwe variabelen die onafhankelijk en positief correleren met cardiovasculaire ziekte (chronische nierinsufficiëntie graad 3,4 en 5, migraine, gebruik van corticosteroiden, SLE, gebruik van atypische antipsychotica, ernstige mentale ziekte, erectiele dysfunctie en systolische bloeddrukvariabiliteit) maar weinig extra bijdragen aan de bepaling van het globale cardiovasculaire risico.

Voor de praktijk

De gegevens van deze studie zijn onder beperkt voorbehoud extrapoleerbaar naar de Belgische bevolking. Iedereen kan het instrument raadplegen en toepassen via <https://qrisk.org/three/>. Het is een nuttige aanvulling bij de Score-tabellen, waarop de Belgische aanbeveling (5) gebaseerd is, omdat de optimale behandeling van nieuwere risicofactoren onder de aandacht van de clinicus komt. De onbeantwoorde vraag blijft echter bestaan: in hoeverre kan de implementatie van en de behandeling volgens deze risicotabellen bijdragen tot betere klinische uitkomsten.

Referenties

1. De Cort P. Schaduwen over de screening naar het globaal cardiovasculair risico in primaire preventie? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(6):136-7.
2. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136. DOI: 10.1136/bmj.39261.471806.55
3. Chevalier P. QRISK2: evaluatie van het cardiovasculaire risico. *Minerva* 2009;8(1):11.
4. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25
5. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:399-69.