Concept
Blauwdruk voor CT-kalkscore bij patiënten met niet-acute pijn op de borst

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Radiologie

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
HartVaatHAG

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING
De ontwikkeling van de Leidraad is gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

CONCEPT BLAUWDRUK VOOR CT-KALKSCORE BIJ PATIENTEN UIT DE EERSTELIJN MET NIET-ACUTE PIJN OP DE BORST

© 2026

Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
T: (088) 1102525
E: nvvr@radiologen.nl
www.radiologen.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep **4**

Verantwoording **5**

Voorwoord **8**

Samenvatting Blauwdruk **9**

Onderbouwing en overige overwegingen **15**

Afkortingen- en begrippenlijst **25**

Referenties **26**

Literatuuronderbouwing **30**

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze blauwdruk is in 2024 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg rondom CT-kalkscore bij mensen met niet-acute pijn op de borst.

Werkgroep

- Prof. dr. R. (Rozemarijn) Vliegenthart (NVvR), radioloog, voorzitter werkgroep
- Dr. S.J. (Sara-Joan) Pinto (NIV), vasculair internist
- Dr. J. (Jesse) Habets (NVvR), radioloog
- Prof. Dr. R.P.J. (Ricardo) Budde (NVvR), radioloog
- Dr. J.W.C. (Jan Willem) Gratama (NVvR), radioloog
- Dr. C.A. (Christiane) Geluk (NVvC), cardioloog
- Drs. C.A.E. (Cora) Hamelinck-van Tol (NVvC), cardioloog
- Dr. R.L. (Richard) Braam (NVvC), cardioloog
- Dr. R.T.A. (Robert) Willemsen (HartVaatHAG), huisarts
- Dr. T.N. (Tobias) Bonten (HartVaatHAG), huisarts
- Prof. dr. F.H. (Frans) Rutten (HartVaatHAG), huisarts

Met ondersteuning van

- Dr. N.L. (Nikita) van der Zwaluw, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. I.J. (Ilse) Blokland, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- I. (Ingeborg) van Dusseldorp, senior informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte methodologie verwijzen wij u naar de Werkwijze. Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze leidraad is hieronder weergegeven.

Algemene gegevens

De ontwikkeling van deze blauwdruk werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de blauwdruk.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze blauwdruk is in 2024 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg rondom CT-kalkscore bij mensen met niet-acute pijn op de borst.

Inbreng patiëntenperspectief

De conceptblauwdruk is voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland en de Hartstichting. Eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoekfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling van de blauwdruk zijn wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring is opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen staan in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroep-lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Christiane Geluk	Cardioloog in Martini Ziekenhuis Groningen binnen Gelkinge Medisch Specialisten Collectief	-onbetaald: commissie Kalkscore in de eerste lijn binnen HartNet Noord-Nederland -voorheen: medisch manager Passende Zorg vanuit Martini Ziekenhuis (tot 1-4-2024; betaald 0.1 fte)	Extern gefinancierd onderzoek: *CT Fusion studie, georganiseerd vanuit EMC (Budde en Hirsch). Geen projectleider	Geen
Cora Hamelinck-van Tol	Cardioloog			Geen
Frans Rutten	Divisie Julius Centrum, UMC Utrecht	ZZB Huisarts hooguit 1 dag in de week	Extern gefinancierd onderzoek: *Geen onderzoek op het gebied van kalkscore. *Verder alleen onderzoek op cardiovasculair gebied gefinancierd door ZonMw, de Hartstichting. Intellectueel belang: *Betrokken bij ontwikkeling NHG standaarden stabiele Angina Pectoris	Geen
Jan Willem Gratama	Radioloog	Geen	Geen	Geen
Jesse Habets	Radioloog Haaglanden Medisch Centrum	Bestuurslid NVvR Voorzitter Cie Kwaliteit	Geen	Geen
Ricardo Budde	Hoogleraar Radiologie, Erasmus MC	<u>Lid editorial board:</u> - RADIOLOGY CARDIOTHORACIC IMAGING - EHJ DIGITAL HEALTH - EUR J HYBRID IMAGING <u>Bestuurslid</u>:	Extern gefinancierd onderzoek: *Siemens, Vrienden van Sophia & BRACCO - Photon counting CT. Projectleider * Heartflow & Zorginstituut - Fusion Studie - Projectleider Intellectueel belang:	Geen. De adviesraden zijn geen belang gezien de aard van het project.

		- ESCR - Nederlandse Hartdagen - Sectie CV Radiologie NVVR <u>Commissies:</u> - Verschillende Commissies Binnen NVVR EN ESR Alles onbetaald	Onderzoeksveld richt zich op Cardiovasculaire CT Overige belangen: * Deelname Advisory Board en Speakers fee BAYER * Speakers fee SIEMENS * Sponsoring CT Cursus door SIEMENS, BAYER EN BRACCO	
Richard Braam	Cardioloog Gelre Ziekenhuizen	Onderwijs geven voor de Thoraxacademie	Extern gefinancierd onderzoek: * Heartflow & Zorginstituut - Fusion Studie – geen projectleider	Geen
Robert Willemsen	Commissielid, geen werkgever	Geen	*Hartstichting - Concrete studie CT-kalkscore bij de huisarts - Geen projectleider	Geen
Rozemarijn Vliegenthart (voorzitter)	Radioloog / hoogleraar cardiothoracale radiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG); tevens betrokken bij DASH (Datascience Center in Health), UMCG	Deputy Editor, Radiology (betaald) President, European Society of Cardiovascular Radiology (onbetaald) Voorzitter, KWF PPS beoordelingscommissie (onbetaald) Consultant to the Editor, Radiology Cardiothoracic Imaging (onbetaald) Lid, Subcommissie NCS26 herziening (Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie) (onbetaald)	Extern gefinanciërd onderzoek: * HartStichting - CVON-CONCRETE: Calcium scoring as first-line test to detect and exclude CAD in primary care - Projectleider * ZE&GG - CLEAR-CAD: Clinical outcomes and cost-effectiveness of a diagnostic and treatment strategy of upfron - Geen projectleider * ZonMw doelmatigheidsonderzoek Standard care in patients with chest pain and suspected Coronary Artery Disease * KWF PPS consortium - NELSON lunc cancer screening: personalized outcome prediction (NELSON-POP) - Projectleider * Siemens Healthineers - ImaLife (imaging in lifelines) – Projectleider	Geen. De adviesraden zijn geen belang gezien de aard van het project.
Sara-Joan Pinto - Sietsma	Vasculair Internist en klinisch epidemioloog, Amsterdam UMC, Locatie AMC	Geen	Extern gefinancierd onderzoek: * Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim & Novo Nordisk: Oudiam studie aar de implementatie van de nieuwe orale insuline resistentie verbeterende medicatie ten koste van Insuline voor ouderen met diabetes - projectleider	Geen
Tobias Bonten	LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijns Geneeskunde	huisarts, waarnemer, oa praktijk L Broek, Katwijk, betaald	Geen	Geen

Voorwoord

In de NHG-Standaard Stabiele angina pectoris (2019) en in de Landelijk Transmurale Afspraken (LTA, 2020) is er geen plaats meer voor fietsergometrie als eerstelijns diagnosticum voor obstructief coronairlijden. De NHG-Standaard adviseert om patiënten op basis van anamnese in te delen in typische angina pectoris (AP), atypische AP en aspecifieke thoracale klachten. Bij typische en atypische AP wordt verwijzing naar de cardioloog aanbevolen, gezien de hogere voorafkans op obstructief coronairlijden. Bij aspecifieke thoracale klachten (en dus een lage voorafkans) is het advies een andere diagnose te overwegen, tenzij de huisarts toch aan (niet-obstructief) coronairlijden of een ander cardiaal probleem denkt. Juist bij een lagere voorafkans op obstructief coronairlijden mist de huisarts momenteel toegang tot aanvullend diagnostisch onderzoek om te helpen differentiëren tussen patiënten die gebaat kunnen zijn bij cardiologische evaluatie en patiënten die dat niet zijn.

Uit meerdere observationele diagnostische onderzoeken in de tweede lijn is gebleken dat de afwezigheid van coronaire kalk (dat wil zeggen een CT-kalkscore van 0) patiënten identificeert met zowel een zeer lage waarschijnlijkheid op obstructief coronairlijden als een zeer laag risico op acuut coronair syndroom (ACS) in de eerstvolgende 5-10 jaar. In de Europese cardiologenrichtlijn chronisch coronair syndroom (2024 ESC) heeft de CT-kalkscore daarom een plek bij patiënten met lage voorafkans op obstructief coronairlijden: bij CT-kalkscore 0 kan worden afgezien van verdere diagnostiek naar obstructief coronairlijden. Een dergelijke lage voorafkans geldt bij patiënten met aspecifieke thoracale klachten. Ook bij een groot deel van patiënten met atypische AP geldt dat de voorafkans zo laag is dat een CT-kalkscore van 0 obstructief coronairlijden vrijwel uitsluit, en het risico op ACS zeer laag maakt.

Bij de genoemde patiëntengroepen kan toegang tot CT-kalkscoremeting in de eerste lijn de efficiëntie van doorverwijzing verbeteren. In principe hoeven alleen patiënten met tenminste enige verdenking op coronairlijden (CT-kalkscore >0) een cardiologische beoordeling te ondergaan. Patiënten met een CT-kalkscore van 0 kunnen in principe in de eerste lijn blijven, tenzij er aanwijzingen zijn voor aandoeningen die toch cardiologisch vervolgonderzoek vereisen, zoals microvasculaire coronaire dysfunctie, coronairspasme, kleplijden, hartritmestoornissen of—na herhaalde anamnese—toch typische angina pectoris.

Deze blauwdruk beoogt geen richtlijn te zijn voor *alle* patiënten met pijn op de borst die zich melden bij de huisarts, maar een handreiking voor het gebruik van de CT-kalkscore door de huisarts ter ondersteuning van het verwijsbeleid bij laag-risicopatiënten. De CT-kalkscore helpt hier om het aantal niet noodzakelijke verwijzingen te verminderen. Plaatsbepaling van de CT-kalkscore bij asymptomatische patiënten (als onderdeel van cardiovasculaire risicobepaling) valt niet onder deze blauwdruk.

Deze blauwdruk is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep vanuit NVvR (Nederlandse vereniging voor Radiologie), NVVC (Nederlandse vereniging voor Cardiologie), NVIVG (Nederlandse vereniging voor Internisten Vasculair Geneeskundigen, en huisartsen van de HartVaatHAG.

Samenvatting Blauwdruk

In deze samenvatting worden de volgende punten beantwoord, gevolgd door verdere onderbouwing:

1. Bij welke patiënten kan de huisarts de CT-kalkscore scan aanvragen?
2. Hoe is de radiologische workflow van aanvraag tot scan-uitwerking?
3. Wat moet in een gestandaardiseerd CT-kalkscore scanverslag vermeld worden?
4. Welke kalkscorecategorieën en daarbij behorende interpretatie moeten door de radioloog aangehouden worden?
5. Hoe kan de CT-kalkscore scan en de CT-kalkscore uitslag aan de patiënt worden uitgelegd?
6. Hoe kan de huisarts handelen met deze uitslag; wanneer is er wel of geen doorverwijzing nodig naar de cardioloog?

1. Bij welke patiënten kan de huisarts de CT-kalkscore scan aanvragen?

Het gaat om patiënten met stabiele thoracale klachten bij wie de huisarts op basis van anamnese aangevuld met risicofactoren en (familie) voorgeschiedenis denkt aan obstructief coronairlijden, of behoefte heeft om dit uit te sluiten, en bij wie geen duidelijke andere cardiale of niet-cardiale oorzaak aanwezig is voor deze thoracale klachten. Bij een lage voorafkans op obstructief coronairlijden leidt afwezigheid van coronairverkalking (dat wil zeggen een CT-kalkscore 0) tot een nog lagere achterafkans en aldus kan obstructief coronairlijden redelijkerwijs worden uitgesloten.

Inclusiecriteria:

- Aspecifieke thoracale klachten of atypische AP (Zie kader)
- Leeftijd:
  - Mannen 40-70 jaar
  - Vrouwen 50-80 jaar
- 5-15% voorafkans op obstructief coronairlijden volgens RF-CL model (zie hieronder)
- Blanco atherosclerotische cardiovasculaire voorgeschiedenis (geen bewezen coronairlijden, oud myocardinfarct, coronaire interventie (PCI of CABG), ischemisch CVA, of perifeer vaatlijden)
- In afgelopen 5 jaar geen CT-kalkscore scan ondergaan
- Geen duidelijke niet-cardiale oorzaak

Kader – Kenmerken anamnestische AP

Er is sprake van typische AP indien de volgende drie kenmerken aanwezig zijn bij de patiënt:

- Retrosternale klachten (pijnlijk, beklemmend, drukkend, benauwd of samensnoerend gevoel op de borst)
- Provocatie van de klachten door inspanning, kou, warmte, emoties of zware maaltijd
- Verdwijnen van de klachten binnen vijftien minuten in rust of binnen enkele minuten na sublinguaal gebruik van nitraten

Bij aanwezigheid van 2 van deze 3 kenmerken is er sprake van *atypische AP*.
Bij pijn op de borst die aan één of geen van bovenstaande drie symptomen voldoet, spreekt men van aspecifieke thoracale klachten.

Hoe wordt de voorafkans op obstructief coronairlijden bepaald?

De voorafkans op obstructief coronairlijden wordt bepaald middels het "risk-factor-weighted clinical likelihood model" (RF-CL model) (zie tabel in de Onderbouwing). Dit model gaat uit van de volgende gegevens: (i) type thoracale klachten, (ii) leeftijd, (iii) geslacht en voorkomen van (iv) diabetes, (v) hypertensie, (vi) dyslipidemie, (vii) (voormalig) roken en (viii) eerstegraads familieleden met coronairlijden of acute hartdood op jonge leeftijd, d.w.z. mannen <55 jaar en vrouwen < 65 jaar.

Bij welke patiënten is de CT-kalkscore scan niet geïndiceerd?

De CT-kalkscore scan is niet geïndiceerd als eerste onderzoek bij een patiënt met:

- Typische AP-klachten; de huisarts dient deze patiënt te verwijzen naar de cardioloog conform het advies in de NHG-standaard en LTA.
- Zeer lage voorafkans op obstructief coronairlijden (RF-CL<5%), omdat een CT-kalkscore 0 deze kans niet substantieel verder zal verlagen.
- Hogere voorafkans op obstructief coronairlijden (RF-CL>15%); dan kan de huisarts direct verwijzen naar de cardioloog voor verdere diagnostiek.
- Klachten die doen denken aan een hartritmestoornis, kleplijden of hartfalen. M.a.w. als er naast pijn op de borst sprake is van hartkloppingen (snel en/of onregelmatig), een cardiale souffle, enkeloedeem, kortademigheid en/of syncope. In dergelijke gevallen kan om die reden worden verwezen naar de cardioloog.
- Zwangerschap. Dit i.v.m. het gebruik van röntgenstraling bij de CT-kalkscore.
- Bij een patiënt met atherosclerotische cardiovasculaire voorgeschiedenis

Terughoudendheid wordt geadviseerd in het aanvragen van de CT-kalkscore bij een patiënt met:

- Thoracale klachten en mogelijk een hoger cardiovasculair risico dan berekend met het RF-CL model, o.b.v. risicofactoren die geen deel uitmaken van het RF-CL model, zoals ernstige nierfunctiestoornissen, familiaire hypercholesterolemie, en reumatoïde artritis. Ook dan kan de huisarts de patiënt direct verwijzen naar de cardioloog, zonder CT-kalkscore te hebben bepaald.

2. Hoe is de radiologische workflow van aanvraag tot scan uitwerking?

- De huisarts doet een gestructureerde aanvraag via Zorgdomein of soortgelijk medium, met de hieronder beschreven vereiste informatie voor (i) adequate planning en (ii) beoordeling van het CT-kalkscore-onderzoek.

- Vereiste informatie betreft:
  1. Afwezigheid van contra-indicaties:
     a. Zwangerschap i.v.m. röntgenstraling
     b. Atherosclerotische cardiovasculaire voorgeschiedenis
  2. Aard van de klachten (aspecifieke thoracale klachten/atypische AP)
  3. Geslacht
  4. Leeftijd: Man 40-70 jaar; Vrouw 50-80 jaar
  5. Klassieke risicofactoren: diabetes mellitus, hypertensie, dyslipidemie, (voormalig) roken, belaste familieanamnese
  6. Berekende RF-CL*
  7. Relevante medische voorgeschiedenis (denk aan maligniteit, eerdere radiotherapie op de borstkas, en overige hart/long voorgeschiedenis)

*De RF-CL score kan bepaald worden met www.calciumscorecalculator.com/ocad/ of via een tabel (2024 ESC richtlijn Chronic coronary syndromes, zie Onderbouwing).

- Aanvraag voor CT-kalkscore scan komt via Zorgdomein of ander medium bij de afdeling radiologie, wordt gecheckt op afwezigheid van contra-indicaties, en daarna ingepland.

- De radiologische workflow is afhankelijk van lokale organisatie/planning. Hierbij kan gedacht worden aan protocollering en tijdsloten. De CT-scan kost weinig tijd (max 10 min), en wordt uitgevoerd zonder contrasttoediening en behoeft slechts max 1,5 mSv Röntgenstraling (ter vergelijk: jaarlijkse achtergrondstraling in Nederland is 2,6-2,8 mSv). De CT-scan kan in principe gepland worden binnen en buiten kantoortijden waarbij de CT-laboranten getraind moeten zijn om ECG-getriggerde onderzoeken uit te voeren.

Hoe wordt de CT-kalkscore scan uitgevoerd?

- De CT-kalkscore scan wordt volgens geldende richtlijnen uitgevoerd. We verwijzen voor CT-scanner specifieke protocollen naar het document 'Coronaire CT-scan uniformering en voorbereiding tot verslaglegging', (SKMS-project gepubliceerd maart 2023).
- Field of view (FOV): 1cm onder de carina t/m bodem van het hart
- ECG getriggerd, in principe diastolisch (70-80%), bij hoge hartfrequentie (>75 slagen/min) kan gekozen worden voor systolische acquisitie (30-40%)
- Geen voorbereiding met hartslag verlagende medicatie (zoals bètablokkers) noodzakelijk.
- Tube voltage: 120kVp
- Gebruik 3 mm coupes voor de reconstructie, met uitzondering van GE scanners en Philips Brilliance 64-slice MDCT-scanners, daarvoor geldt 2,5 mm
- Reconstructie tenminste hart FOV, eventueel aanvullende full FOV (weke delen of longsetting) voor nevenbevindingen, afhankelijk van lokale voorkeur.

Hoe wordt de CT-kalkscore meting uitgevoerd?

- Gebruik gespecialiseerde software om de kalkscore te bepalen.
- Gebruik een afkapwaarde van 130 Hounsfield Units (HU) voor het identificeren van verkalkingen. Dit zal de standaard instelling zijn bij de meeste software maar dient soms aangepast te worden.
- Includeer alle verkalkte laesies in de epicardiale coronairen in de score. Afhankelijk van de gebruikte software worden de laesies al automatisch gemarkeerd (in dat geval is het nodig te controleren of er geen laesies gemist zijn of onjuist geïdentificeerd) of moet de gebruiker zelf de laesies aanvinken. Let hierbij op dat er geen kalk in de mitralisklepring, de aortaklep en aortawand wordt meegenomen.
- Bepaal de Agatston kalkscore van de epicardiale coronaire vaatboom. Het bepalen van een aparte kalkscore per coronairarterie is niet noodzakelijk.
- Rapporteer de totale Agatston kalkscore.
- Bij een Agatston kalkscore >0 dient ook de percentielscore voor leeftijd, geslacht en etniciteit worden benoemd; deze kan bepaald worden middels www.calciumscorecalculator.com/cacs/

NB: Om dubbele diagnostiek te voorkomen, kan in geval van verwijzing naar de tweede lijn na het vervaardigen van een CT-kalkscore, de blanco CT voor kalkscore achterwege blijven bij een eventuele coronaire CT-angiografie.

3. Wat moet in een gestandaardiseerd CT-kalkscore scanverslag vermeld worden?

	Verslag items	**Opmerkingen**
1	Klinische gegevens	Overgenomen uit de aanvraag van de huisarts
2	Interpreteerbaarheid van het onderzoek	'Goed', of evt. 'minder goed' door bijvoorbeeld artefacten of toch onverhoopt een coronaire stent.
3	De absolute Agatston kalkscore bedraagt:	Score
4	De percentielscore (relatieve calciumscore), gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en etniciteit*, bedraagt:	Zie https://www.calciumscorecalculator.com
5	Evt. overige bevindingen	Expliciet aangeven als een nevenbevinding actie behoeft. Bijv. welke follow-up gewenst is op welke termijn, of verwijzing naar specifieke specialist.
6	Conclusie: Kalkscore waarde en percentielscore Relevante nevenbevindingen met advies	Score, percentiel en evt. aanvullende adviezen
7	Standaard tekst over interpretatie kalkscore	Afhankelijk van de kalkscore (zie paragraaf 4)

***** *In de calculator wordt onderscheid gemaakt tussen mensen met een Aziatische en Westerse achtergrond. Aziatische data zijn gebaseerd op gegevens uit Japan en China. Andere groepen zijn niet goed vertegenwoordigd en maken daarom geen deel uit van de calculator; het advies luidt om hiervoor Westerse achtergrond te gebruiken.*

4. Welke kalkscorecategorieën en daarbij behorende interpretatie moeten door de radioloog aangehouden worden?

a. Kalkscore 0: zeer lage waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden. Zeer laag risico op een ACS binnen 5-10 jaar. Er kan afgezien worden van verdere diagnostiek naar obstructief coronairlijden. Bij aanhoudende niet-acute pijn op de borst of toch typische AP bij herbeoordeling, toch verwijzing naar de cardioloog overwegen, onder meer om aanwezigheid van ANOCA - t.g.v. microvasculair (niet obstructief) coronairlijden of coronairspasme - te beoordelen.

b. Kalkscore >0: er zijn coronairverkalkingen. Er is kans op aanwezigheid van obstructief coronairlijden en een verhoogde kans op een ACS, beide gradueel toenemend met de hoogte van de kalkscore. Consultatie van de cardioloog wordt aanbevolen.

5. Hoe kan de CT-kalkscore scan en de CT-kalkscore uitslag aan de patiënt worden uitgelegd?

Uitleg over het onderzoek aan de patiënt door de huisarts:
De kalkscore is een onderzoek dat laat zien hoeveel kalk er in de bloedvaten van het hart zit. Kalk in de bloedvaten kan vernauwingen van de bloedvaten opleveren.

Voor dit onderzoek wordt een CT-scan van het hart gemaakt. Een CT-scan maakt foto's van de binnenkant van het lichaam met röntgenstraling. U ligt op een tafel die door een grote, open ring schuift. De meeste mensen vinden dit niet benauwend. Er worden plakkers op uw borst geplakt om het hartritme te meten. Tijdens de scan moet u uw adem ongeveer 10 tot 15 seconden inhouden. Het hele onderzoek in de CT-kamer duurt ongeveer 10 minuten. Na de scan wordt berekend hoeveel kalk er in de bloedvaten zit. Deze uitslag wordt doorgestuurd naar uw huisarts.

Bespreking van de uitslag van de CT-kalkscore met de patiënt door de huisarts:

- Score 0: Er is bij u geen aderverkalking in de kransslagaders gevonden. De kans op een hartinfarct de komende 5-10 jaar is heel erg klein.

- Score boven 0: Er is aderverkalking aanwezig in de kransslagaders. Bespreek met uw huisarts wat de vervolg stappen zijn.

6. Hoe kan de huisarts handelen met de uitslag? Wanneer is er wel of juist geen doorverwijzing nodig naar de cardioloog?

- Bij een **CT-kalkscore 0** is geruststelling wat betreft obstructief coronairlijden op zijn plaats en overweegt de huisarts een alternatieve cardiale of niet-cardiale diagnose en bijpassend beleid. In geval van persisterende klachten en/of blijvende twijfel over een cardiale oorzaak, bv ANOCA, kan alsnog een cardiologisch consult overwogen worden.
- Bij patiënten met klachten van pijn op de borst waarbij de huisarts een CT-kalkscore aanvraagt, wordt aanbevolen de cardioloog te consulteren bij een **CT-kalkscore >0.** Hoe hoger de CT-kalkscore, des te hoger de kans op obstructief coronairlijden en op ACS in de komende 5-10 jaar.

NB 1: Een CT-kalkscore van 0 sluit een niet-verkalkte plaque of coronaire stenose niet met 100% zekerheid uit, maar maakt de waarschijnlijkheid wel laag: de gemiddelde kans op obstructief coronairlijden o.b.v. CT coronair angiografie (CTCA) of hartcatheterisatie (CAG) bij kalkscore 0 is ca. 4% (Koopman, 2022). De kans op ACS binnen 5-10 jaar is zeer laag bij kalkscore 0 (kans op MACE (ACS, ischemisch CVA of CV overlijden) 0.5%). Bij mensen met persisterende klachten na de initiële diagnostiek dient de huisarts bedacht te zijn op toch typische angina pectoris of ANOCA (angina pectoris zonder obstructief coronairlijden). Bij twijfel hieromtrent dient alsnog naar de cardioloog verwezen te worden.

NB 2: Deze blauwdruk gaat over de inzet van de CT-kalkscore bij patiënten met klachten van pijn op de borst. Het gebruik van een CT-kalkscore bij cardiovasculair risicomanagement (CVRM), dus bij patiënten zonder klachten, valt buiten het bestek van deze blauwdruk. De inzet van de CT-kalkscore bij mensen met klachten zal echter wel leiden tot een toename van patiënten waarbij een kalkscore bekend is. Deze uitslagen kunnen dan conform de richtlijnen bij het CVRM-beleid van deze patiënten betrokken worden (zie kader).

Kader – Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) en de CT-kalkscore

Volgens de FMS-richtlijn CVRM 2024 en de NHG-standaard CVRM 2024 kan de CT-kalkscore gebruikt worden bij het reclassificeren van risico en het samen beslissen over het starten en staken van medicatie. De richtlijnen vermelden hierover het volgende:

- Indien een CT-kalkscore bekend is, kan deze gebruikt worden om het 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten, geschat met SCORE2, te reclassificeren naar een hoger of lager risico als de CT-kalkscore daar aanleiding toe geeft.
- Overweeg om een CT-kalkscore te bepalen bij patiënten tussen de 50 en 70 jaar als een gesprek met de patiënt over het al dan niet starten van medicamenteuze behandeling geen besluit oplevert.
- Houd bij de interpretatie van de CT-kalkscore > 0 rekening met leeftijd, geslacht en etnische achtergrond. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van www.calciumscorecalculator.com
- Het resultaat van een CT-kalkscore kan als volgt gebruikt worden:
    - Bij een CT-kalkscore van 0 kan gereclassificeerd worden naar een lager risico.
    - Bij een CT-kalkscore ≥ 100 (of ≥ 75ste percentiel) kan gereclassificeerd worden naar een hoger risico.

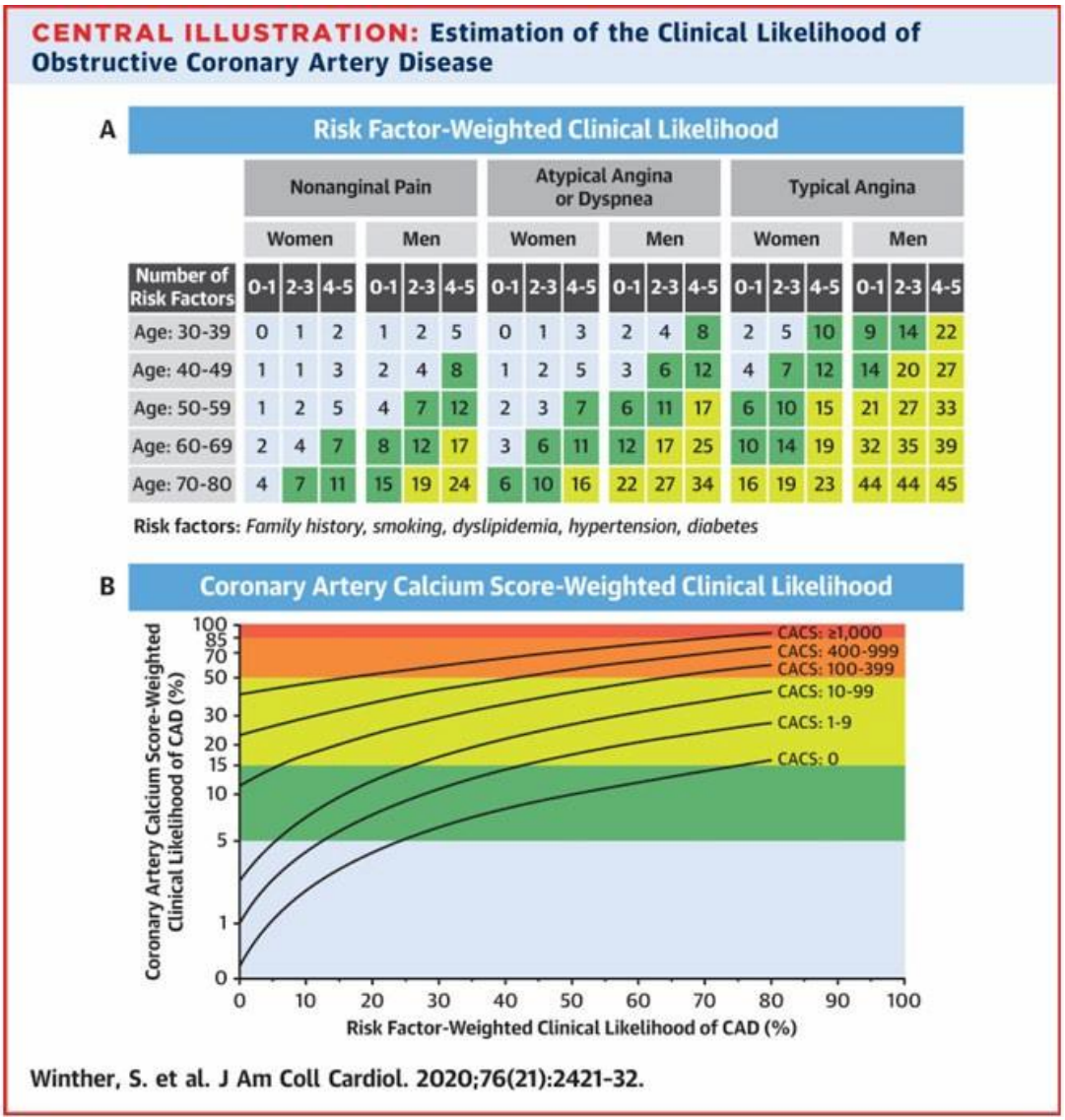
Onderbouwing en overige overwegingen

1. Bij welke patiënten kan de CT-kalkscore aangevraagd worden?

Rol CT-kalkscore in patiënten met thoracale klachten

De grootste studie naar de rol van de CT-kalkscore bij patiënten met stabiele thoracale klachten is een Deense studie (Winther, 2020), waarin ruim 41.000 patiënten een CT-coronair angiografie (CCTA) ondergingen. Het betrof patiënten die verwezen waren naar de tweede lijn, grotendeels voor atypische AP of aspecifieke thoracale klachten. Tachtig procent betrof de leeftijdscategorie 40 tot 70 jaar, 46% was man, 7% had diabetes. In totaal had 48% een CT-kalkscore van 0 en onderging 6% een revascularisatie procedure. De data vanuit dit cohort zijn vervolgens gevalideerd in 3 andere cohorten met nog eens ruim 15.000 patiënten. Met deze data is de voorafkans op een obstructieve stenose (bepaald middels CCTA en zo mogelijk CAG) berekend en gevalideerd. Uit de studie bleek dat bij zowel een lage (<5%) als een hoge voorafkans (>15%) op obstructief coronairlijden een CT-kalkscore van 0 de kans op een obstructieve stenose niet significant verlaagde. In de groep met een intermediaire voorafkans (5-15%) was dit wel het geval (Winther, 2020; Brixx, 2024). Dit zijn de patiënten met thoracale klachten die het meeste baat hebben bij een initiële CT-kalkscore. Er was een klein aantal patiënten met een CT-kalkscore van 0 die toch een obstructieve stenose bleken te hebben. Uit dit onderzoek bleek dat deze kans minimaal was in de groepen met een risk factor-weighted clinical likelihood (RF-CL) <5% en 5–15%, in tegenstelling tot hogere percentages bij patiënten met een RF-CL >15%. Dit werd bevestigd in ander onderzoek waarbij bij <1% een obstructieve stenose op CAG voorkwam in geval van kalkscore 0 en een lage voorafkans op basis van de RF-CL (<15%). Dit was het geval bij 36% van de patiënten met een hogere RF-CL (>15%) (Tan, 2024). Als laatste bleek de grootste reclassificatie (m.n. naar lagere RF-CL categorie) in de 5-15% RF-CL categorie (Brix, 2024). Hieruit blijkt dat de CT-kalkscore 0 vooral betrouwbaar en efficiënt is bij 5-15% voorafkans/RF-CL, terwijl de waarde bij hogere voorafkans beperkt is.

De RF-CL is in de 2024 European Society of Cardiology (ESC) richtlijn Chronic coronary syndromes ingevoerd voor meer accurate bepaling van de voorafkans op obstructief dan enkel op basis van leeftijd, geslacht, en type thoracale klachten (Figuur 1, zie volgende bladzijde). De figuur laat zien dat een belangrijk deel van de patiënten met aspecifieke klachten en met atypische AP of kortademigheid een voorafkans heeft van 5-15%, en dus kandidaat zijn voor de kalkscore. De 2024 ESC-richtlijn CCS benoemt verder dat een kalkscore bij patiënten met een 5-15% voorafkans op obstructief coronairlijden onderscheid kan maken tussen een zeer lage kans op aanwezig obstructief coronairlijden (kalkscore 0) en degenen bij wie verdere cardiologische evaluatie te overwegen is (kalkscore >0). De FMS richtlijn 'Diagnostiek bij Stabiele Angina Pectoris' geeft een soortgelijke aanbeveling voor mensen met een voorafkans 5-15%; geen CCTA (in tweede lijn) bij kalkscore 0, wel CCTA bij elke andere kalkscore >0. Dit laat zien dat de CT-kalkscore een waardevol hulpmiddel is om bij patiënten met een voorafkans (5–15%) te bepalen welke patiënten baat kunnen hebben van verdere cardiologische diagnostiek.

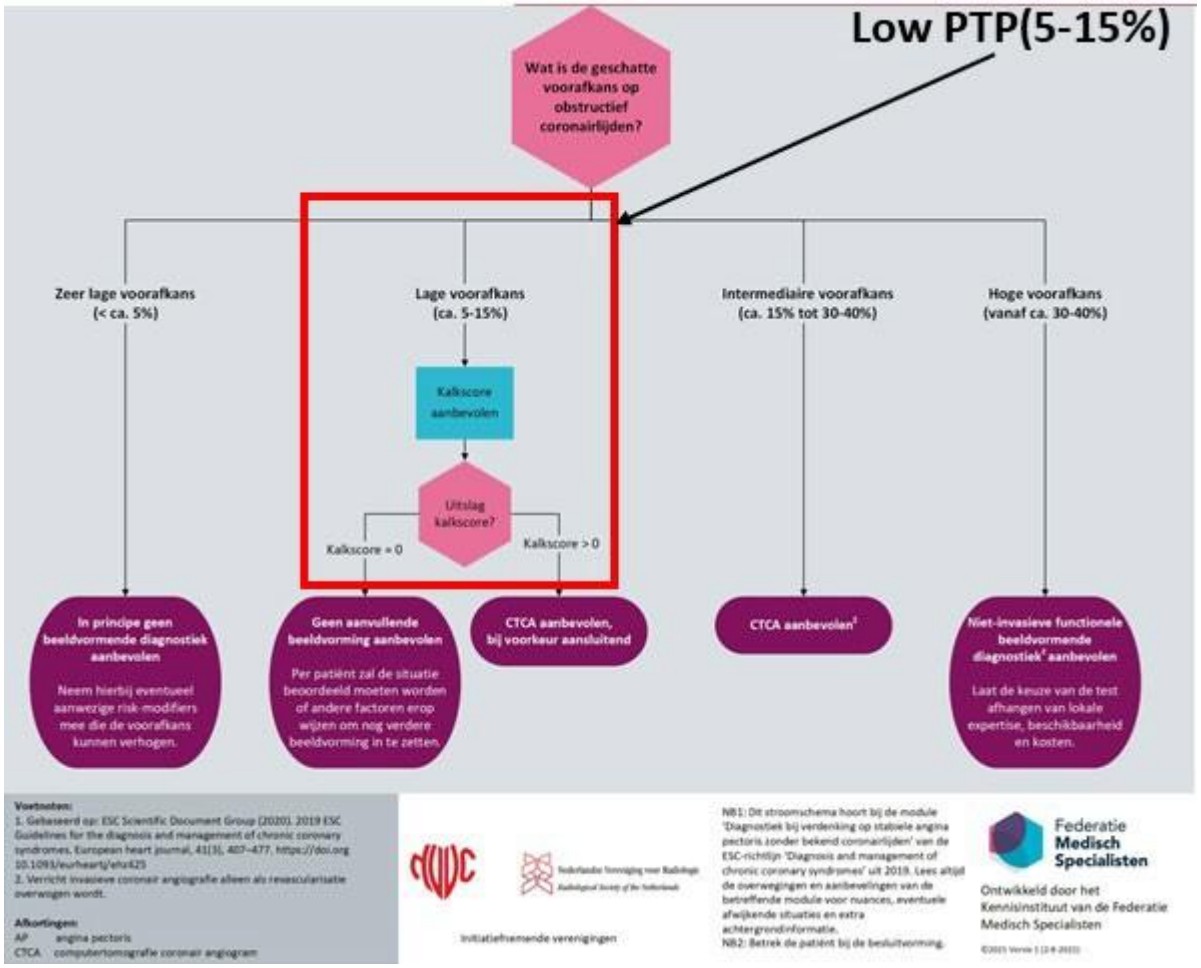


Figuur 1. Bepaling van voorafkans op obstructief coronairlijden aan de hand van RF-CL, en effect van kalkscore 0 op achterafkans

Een grote meta-analyse liet zien dat in totaal ongeveer 3% van de mensen met stabiele thoracale klachten een obstructieve coronair stenose (>50%) hadden bij afwezigheid van coronairverkalking (CT-kalkscore 0) (Agha, 2022). Deze uitkomst betrof de gehele onderzoekspopulatie en is niet verder uitgesplitst naar cardiovasculair risicoprofiel zoals in de studie van de Winther (2020). Het belang van het meewegen van het cardiovasculaire risico blijkt uit meerdere studies. Zo bleken patiënten met meerdere cardiovasculaire risicofactoren en een CT-kalkscore 0 toch een (nog steeds kleine) kans te hebben op een obstructieve stenose op CTCA (Bom, 2016 (3,1%); Villines, 2011 (3,5%); Mittal, 2017 (1,7%)). Men dient hier vooral bedacht op te zijn bij jongere patiënten (<50 jaar) met een cardiovasculair risicoprofiel en een CT-kalkscore 0 (Mortensen, 2022). Meerdere risicofactoren en anamnestisch typische angina pectoris zorgt ervoor dat men minder zeker obstructief coronairlijden kan uitsluiten bij een CT-kalkscore van 0. Vandaar het advies eerst een RF-CL te bepalen voordat een kalkscore wordt aangevraagd. Dat diabetes een belangrijke risicofactor is die ook in RF_CL wordt meegenomen blijkt uit een studie bij patiënten met diabetes mellitus (gem. 63 jaar, 62% man) die verwezen werden voor een CCTA; bij de 18% met een CT-kalkscore van 0 had 4% toch obstructief coronairlijden (Callichio, 2022). In deze studie is verder niet gekeken naar de aard van de thoracale klachten en niet gestratificeerd naar risicoprofiel. Door gemiddeld hogere leeftijd, diabetes en

daardoor meer overige cardiovasculaire risicofactoren betrof het natuurlijk een hogere risicopopulatie dan in de studie van Winther (2020).

Deze studies laten zien dat hoe hoger het cardiovasculaire risico is en hoe typischer de thoracale klachten zijn, des te groter is de kans op een obstructieve stenose bij een CT-kalkscore van 0. Derhalve is de CT-kalkscore niet geïndiceerd bij RF-CL>15%. Dan is directe verwijzing naar de cardioloog op zijn plaats. Tenslotte moet de huisarts aandacht hebben voor risicofactoren die niet in het RF-CL model voorkomen zoals auto-immuunziektes als reumatoïde artritis en ernstige nierfunctiestoornissen. Ook dient de huisarts te beseffen dat aspecifieke thoracale klachten en atypische AP veroorzaakt kunnen worden door niet obstructief coronairlijden (coronaire vaatspasme en microvasculaire coronaire dysfunctie (ANOCA/spasmen). Dit komt relatief gezien meer voor bij vrouwen dan bij mannen.



Figuur 2. Voorgestelde work-up in geval van lage voorafkans (5-15%), overgenomen van richtlijn Diagnostiek bij angina pectoris (AP) voor tweede lijn

De werkgroep heeft een systematische literatuurzoekactie uitgevoerd naar de aanwezigheid van coronaire plaques of stenoses bij kalkscore 0 en de relatie met het ontwikkelen van MACE in de daaropvolgende 5-10 jaar (zie Literatuuronderbouwing). De gemiddelde prevalentie van obstructieve CAD was 4% bij patiënten met een kalkscore 0. Na een follow up van respectievelijk gemiddeld 8 jaar, >1 jaar en 17-82 maanden (Abuzaid, 2021; Agha, 2022; Lo-Kioeng-Shioe, 2020), bleek 1,0–1,3% MACE te hebben ontwikkeld (0,5-1,4% cardiovasculaire mortaliteit, 0,4% een myocardinfarct en 0,4-1,4% een coronaire revascularisatie). Zie voor meer details Tabel 3 bij de Literatuuronderbouwing. De meeste studies bevatten naast patiënten met aspecifieke thoracale klachten, ook veel patiënten met (a)typische AP en patiënten met kortademigheid als mogelijke AP-variant (ANOCA).

Rol CT-kalkscore versus fietsergometrie (inspanningselectrocardiografie)

De afgelopen 15 jaar zijn de adviezen voor eerste diagnostiek bij patiënten met thoracale klachten veranderd (Landelijke Transmurale Afspraak Stabiele angina pectoris, 2020; ESC guidelines Chronic cononary syndrome vanaf 2013). Fietsergometrie speelt geen rol meer gezien de beperkte diagnostische waarde voor het helpen aantonen of uitsluiten van obstructief coronairlijden (Gibbons, 2003; Knuuti, 2018, Williams, 2025). Er is beperkt onderzoek gedaan naar de directe vergelijking tussen CT-kalkscore en ergometrie als diagnostische test. Onderzoeken van kleine omvang laten zien dat de CT-kalkscore in vergelijking met de fietsergometrie beter obstructief coronairlijden uitsluit dan fietsergometrie bij laagrisicopatiënten met stabiele thoracale klachten (Chang, 2015; Lubbers, 2016; Geluk, 2008). Men vindt daarom de CT-kalkscore beter om te selecteren wie wel en wie niet te verwijzen voor vervolgdiagnostiek bij degenen met een voorafkans op obstructief coronairlijden van 5-15% o.b.v. RF-CL. (Winther, 2020; Brix, 2024; ESC, 2024).

Specifieke risicofactoren

De werkgroep adviseert terughoudend te zijn met het aanvragen van een CT-kalkscore bij patiënten met familiaire hypercholesterolemie, diabetes mellitus met eindorgaanschade en bij patiënten met een auto-immuunziekte zoals reumatoïde artritis of ernstige nierfunctiestoornissen. Bij hen kan men obstructief coronairlijden minder goed uitsluiten op basis van een kalkscore 0. Er is meer onderzoek nodig om de rol van de CT-kalkscore in deze populaties te bepalen wat betreft negatief en positief voorspellende waarde.

Rol van CT-kalkscore bij inschatting cardiovasculair risico

De CT-kalkscore geeft een schatting van de onderliggende coronaire atherosclerose, onafhankelijk van risicofactoren en weerspiegelt de kwetsbaarheid van het individu voor atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD) (Peters, 2012). De CT-kalkscore kan daarmee een verbeterde inschatting geven van het ASCVD-risico en een startpunt vormen voor de behandeling daarvan (Ties, 2022). In de loop der jaren is er steeds meer bewijs gekomen dat de CT-kalkscore een belangrijke bijdrage kan leveren aan het inschatten van het ASCVD-risico en als zodanig heeft het inmiddels, weliswaar een beperkte, positie gekregen in de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM-richtlijn, 2024). Dit betekent dat de kalkscore, naast de primaire insteek voor stratificeren van kans op onderliggende obstructieve CAD bij patiënten met stabiele thoracale klachten, ook een rol kan hebben bij de inschatting van het cardiovasculair risico bij mensen zonder thoracale klachten. De kalkscore heeft daarbij met name impact als deze 0 is (neerwaartse inschatting van risicoclassificatie, naar 1 categorie lager) of >100 en/of >75^{e} percentiel (dan inschatting van risicoclassificatie 1 categorie hog

2. Hoe is de radiologische workflow van aanvraag tot scan uitwerking?

Welke items dienen onderdeel te zijn van de kalkscore scan-aanvraag?

Geen nadere onderbouwing, zie Samenvatting.

Nevenbevindingen op een CT-kalkscore scan

In de aangrenzende structuren van het hart kunnen soms extra-cardiale nevenbevindingen gezien worden bij een CT van het hart. Dit zijn afwijkingen in bijvoorbeeld longen, mediastinum of mammae, waar niet primair naar gezocht wordt.

De prevalentie van nevenbevindingen bij een CT van het hart in de literatuur is zeer wisselend, afhankelijk van studie opzet, indicatie, scanprotocol (lengte van het afgebeelde gebied en breedte van het Field of View (FOV)), gehanteerde definities en onderzochte populatie. In de literatuur loopt de prevalentie uiteen van 7 tot 81% (Flor, 2013; Moser, 2024; Buckens, 2012; Gloor, 2025; Kelion, 2022; Goehler, 2014; Kelion, 2022). Zeker niet alle nevenbevindingen zijn klinisch relevant. Bij cardiale CT zijn 3 tot 59% relevant geachte nevenbevindingen gerapporteerd, waarbij nader onderzoek en verwijzing naar een medisch specialist noodzakelijk werden geacht om de aard van de afwijking te achterhalen. Dit gaat gepaard met extra kosten, kans op iatrogene morbiditeit en tijdelijke ongerustheid van de patiënt.

In een meta-analyse uit 2013 werd een gemiddelde prevalentie nevenbevindingen van 45% genoemd bij in totaal bijna 16.000 patiënten. Bij 16% van alle patiënten werd een relevante nevenbevinding gerapporteerd. In 0,7% van alle patiënten betrof het een maligniteit (Flor, 2013). Er was een grote variatie in de prevalentieschatting van (relevante) nevenbevindingen tussen de studies, waarschijnlijk veroorzaakt door verschillen in de definitie van (relevante) nevenbevindingen, studie opzet, en aandacht voor beschrijving van de nevenbevindingen in het verslag. De prevalentie van maligniteit daarentegen, was vrij constant in onderzochte studies, rond de 1-2% van onderzochte populaties. Circa driekwart van de gerapporteerde maligniteiten in de studies betreft een longcarcinoom (Flor, 2013; Moser, 2024; Buckens, 2012; Gloor, 2025; Kelion, 2022).

In een recente analyse van de Registry van de European Society for Cardiovascular Radiology van 2011 tot 2023 werd bij bijna 210.000 cardiovasculaire CTs (met contrast, 66% coronaire CTA) 3% klinisch relevante nevenbevindingen beschreven (Moser,2024). Deze werden gedefinieerd als afwijkingen die verdere analyse behoefden of gepaard gingen met een verandering in klinisch beleid.

In de Registry kwamen relevante nevenbevindingen het meest voor in de long (2,3%), waarvan 45% longnodi. Verder 0,72% in de buik, waarbij suspecte leverlaesies de grootste groep vormden (83%), en tot slot een groep diversen (0,7%), waaronder vergrote lymfklieren, suspecte skeletafwijkingen en aneurysmata van de aorta (Moser,2024). Hierbij dient wel aangetekend te worden dat de meeste nevenbevindingen werden gezien bij scans gemaakt voorafgaand aan een aortaklep implantatie waarbij vrijwel de gehele patiënt werd afgebeeld. In een studie uit 2025 bij 3295 cardiale CTs bestonden de meest voorkomende extracardiale nevenbevindingen uit longnodi (4,9%), mediastinale laesies (0,8%), lever laesies (1,5%), emfyseem (10,7%), longinfiltraat (2,3%) en leververvetting (steatosis hepatis) (4,5%) (Gloor, 2025). In 40% van de 165 patiënten met longnodi werd follow up uitgevoerd. Bij 23% van deze follow-ups werd een longmaligniteit gevonden (15, oftewel 0,4% van alle CTs).

Het is echter van belang te realiseren dat een kalkscore CT zonder intraveneus contrast wordt uitgevoerd. Hierdoor zijn sommige nevenbevindingen niet zichtbaar, zoals longembolieën of

leverlaesies. Daardoor zal het aantal nevenbevindingen bij kalkscore CT lager zijn dan in bovengenoemde studies, die grotendeels wel met intraveneus contrast werden uitgevoerd. Ook het beperkte scantraject van de kalkscore CT (carina tot en met een kwart van de bovenbuik) draagt bij aan een lager aantal nevenbevindingen.

Bij een kalkscore CT ligt ongeveer tweederde van de thorax binnen het scanbereik; alleen de longtoppen vallen erbuiten. Voor een optimale spatiele resolutie van de kransslagaderen van het hart, wordt een vergrotingsreconstructie gemaakt, waarbij maar een beperkt gebied van de longen zichtbaar wordt, het zogenaamde beperkte, of cardiale field of view (FOV) (NVvR, 2023). Voorstanders van een groot FOV, pleiten hiervoor om zo meer longkankers in een vroeg stadium te ontdekken (Earls, 2011). Een groot FOV is mogelijk door een extra reconstructie van de bestaande data te maken, zonder dat een extra CT-scan (met verhoging van de stralingsdosis) nodig is. Oudere studies vonden dat een cardiaal, beperkt FOV direct rond het hart, zou leiden tot het missen van zo'n 80% van de vrij zeldzame bij toeval te vinden longmaligniteiten. Dit is in latere, grotere, studies en reviews niet bevestigd (Flor, 2013; Buckens, 2012; Kelion, 2022; Van der Ham, 2022).

Voorstanders van een beperkt, cardiaal FOV, benadrukken dat de work-up van de grote aantallen nevenbevindingen leidt tot extra werk en kosten voor een relatieve beperkte opbrengst aangezien het overgrote deel van nevenbevindingen benigne is (White, 2011). Een studie bij 3665 patiënten met AP-klachten toonde een geringe reductie in de cumulatieve levenslange longkanker mortaliteit van 4,33% in de longnoduli follow-up groep in vergelijking met 4,54% in controle cohort zonder follow-up; oftewel een 4,3% relatieve afname. Dit ging gepaard met forse kosten vanwege aanvullend onderzoek/follow-up van longnodi: de costs per quality-adjusted life-year gained (QUALY) waren USD 154 700 (Goehler, 2014). Meer patiënten overleden overigens aan cardiovasculaire ziekten dan aan longkanker: de cumulatieve sterfte aan longkanker was 5,8%, terwijl veel meer patiënten (38%) overleden aan obstructief coronairlijden. Een andere studie uit 2022 toonde ook geen kosteneffectiviteit van een groot FOV aan (Kelion, 2022). Deze studie beschreef 4340 patiënten met een cardiale CT tussen 2010 en 2022. Bij 687 patiënten (16%) werd een nevenbevinding gedaan. Het grootste deel van de nevenbevindingen betrof een longnodus (41%), pneumonie (19%), interstitiële longafwijking (11%). Minderfrequent werden aangetroffen: mediastinale lymfadenopathie (3%), mammacarcinoom (2%), en gemetastaseerde ziekte (0,7%, die overigens bij een kwart van de gescande patiënt al bekend was). Bij 43% van alle nevenbevindingen werd aanvullende beeldvorming of klinische follow up gedaan. Behandeling was nodig bij 14 patiënten (0,3%), inclusief longresectie bij 6 patiënten (0,1%) (Kelion, 2022).

Helaas bestaan er nog geen uniform geaccordeerde richtlijnen voor het beschrijven, analyseren en behandelen van nevenbevindingen bij een CT van het hart (Azour, 2021; Abbara, 2016). Wel bestaan er richtlijnen en white papers van diverse (internationale) wetenschappelijke verenigingen voor de aanpak van nevenbevindingen, zoals die van de British Thoracic Society en de Fleischner Society voor het vervolgen van pulmonale noduli groter dan 6 mm, en van de American College of Radiology en de Society for Cardiac CT voor nevenbevindingen in andere organen, zoals mediastinale lymfklieren, bijnier vergrotingen, etc (MacMahon, 2017; Callister, 2015; Glandorf, 2024; American College of Radiology, Sebastian 2013). Hierop hebben de Nederlandse ziekenhuizen lokale protocollen ontwikkeld hoe bepaalde nevenbevindingen verder geanalyseerd worden.

Wanneer er een nevenbevinding op een kalkscore CT gedaan wordt moet door de radioloog een duidelijk advies in het verslag aan de aanvrager geven met betrekking tot de te nemen actie. Vaak betreft het een waarschijnlijk goedaardige afwijking zoals een longinfiltraat en kan bij bijpassende kliniek een expectatief beleid of een controle scan volstaan. Soms is de aard van de nevenbevinding niet duidelijk en moet een advies voor nadere analyse of follow up worden gegeven. Vaak bestaan er

al intra- en extramurale protocollaire afspraken en werkwijzen over de aanpak van incidentele nevenbevindingen. Soms is de gevonden afwijking al bekend bij de huisarts. Voor duidelijk maligne afwijkingen kan er directe doorverwijzing naar een specialist geadviseerd worden en voor zeldzame acute nevenbevindingen moet meteen telefonisch overlegd worden met de aanvrager, conform de Leidraad onverwachte bevindingen van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie.

Conclusie

Extra-cardiale nevenbevindingen op een cardiale CT zijn niet zeldzaam. Belangrijk is dat de verslag leggende radioloog bij het vaststellen van nevenbevindingen de setting waarin de scan gemaakt wordt in gedachten houdt en voor elke klinisch relevante nevenbevinding aan de aanvragende huisarts een duidelijk advies geeft voor verder beleid, volgens lokaal geldende protocollen.
Een nevenbevinding kan in zeer zeldzame gevallen longkanker betreffen. Daarom hebben sommige radiologen voorgesteld om een groot FOV te reconstrueren om de kans op vroegdiagnostiek te vergroten. Er bestaan momenteel in de wetenschappelijke literatuur echter geen bewijzen voor het nut dan wel kosteneffectiviteit voor een scanprotocol met een groot FOV. Keuze voor een protocol met groot of klein FOV wordt overgelaten aan lokaal gebruik en expertise.

3. Gestandaardiseerd Verslag Kalkscore Scan

Voorbeeld verslag:

Klinische gegevens

Atypische thoracale klachten.
Gaarne coronaire kalkscore

Verslag

ECG-getriggerd CT-scan van het hart, zonder intraveneus contrast, voor bepaling kalkscore.
De interpreteerbaarheid van het onderzoek is: …….
De Agatston kalkscore van de coronair arteriën bedraagt: …….
De percentielscore, gecorrigeerd voor leeftijd, etniciteit en geslacht, bedraagt: ….. percentiel.
Overige relevante bevindingen:

Conclusie

Agatston kalkscore:
Percentiel kalkscore:
Relevante nevenbevindingen inclusief advies:

Adviezen t.a.v. interpretatie uitslag:

a. Kalkscore 0: zeer lage waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden. Zeer laag risico op een ACS binnen 5-10 jaar. Er kan afgezien worden van verdere diagnostiek naar obstructief coronairlijden. Bij aanhoudende niet-acute pijn op de borst of toch typische AP bij herbeoordeling, toch verwijzing naar de cardioloog overwegen, onder meer om ANOCA - t.g.v. microvasculair (niet obstructief) coronairlijden of coronairspasme - te beoordelen.

b. Kalkscore >0: er zijn coronairverkalkingen. Er is kans op aanwezigheid van obstructief coronairlijden en een verhoogde kans op een ACS, beide gradueel toenemend met de hoogte van de kalkscore. Consultatie van de cardioloog wordt aanbevolen.

4. Welke kalkscorecategorieën moeten door de radioloog aangehouden worden

Interpretatie en implicatie van de CT-kalkscore

Een analyse uit 2022 onderzocht de diagnostische en prognostische waarde van de CT-kalkscore bij patiënten met verschillende klachtenpatronen (typische AP, atypische AP, aspecifieke thoracale klachten), met de mate van coronaire stenose dan wel het risico op toekomstige hart en vaatziekten (Koopman, 2022). Bij patiënten met atypische AP of aspecifieke thoracale klachten had een CT-kalkscore van 0 een lage waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden (4%), en een bijzonder laag risico op hart- en vaatziekten (MACE/beroerte, maximaal 0,6% in 2,2 jaar) (Koopman, 2022). Bij personen met een CT-kalkscore >0, waren deze percentages aanzienlijk hoger, met een gemiddelde waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden van 30-40% en risico op toekomstige hart- en vaatziekten van 2,0-5,4% in 2-3 jaar (Koopman, 2022).

In een meta-analyse naar de diagnostische en prognostische waarde van CT-kalkscore 0 bij patiënten met niet-acute thoracale klachten had 1,8% een acuut cardiovasculair event gedurende een gemiddelde follow-up van ruim 4 jaar (51 maanden, range 17 tot 84 maanden) (Sarwar, 2009). Bij bijna 5.000 individuen die een myocardperfusiescan ondergingen na CT-kalkscore 0 vertoonde slechts 6% enige tekenen van cardiale ischemie.

Zie voor een verdere uitwerking van de literatuur de literatuuronderbouwing in de bijlage. Deze resultaten zijn in lijn met de review van Sarwar (2009).

Definities:
Low PTP = Low pre-test probability (op basis van enkel leeftijd, geslacht en type thoracale klachten (typisch, atypisch, aspecifiek) – specifieke PTP afhankelijk van ESC-richtlijn op dat moment, en indeling op dat moment.
OCAD = >50% stenose
MACE = meeste studies includeerden zowel cardiale en all-cause mortaliteit; non-fatal MI en revascularisatie, enkele studie includeerde ook CVA, instabiele angina en acute coronair syndroom.

Welke categorieën aan te houden:
CT-kalkscore = 0: zeer laag risico:

- 4,4% OCAD (resultaten literatuuranalyse); 0,6% MACE gedurende gemiddeld 2.2 jaar FU (Koopman, 2022)

CT-kalkscore > 0: laag risico

- 20-30% OCAD (Koopman, 2022); 2-5,4% MACE gedurende 2.1 tot 8 jaar follow-up (Koopman, 2022)

Verdere indeling (minder betrouwbaar)

CT-kalkscore 1-100 = laag risico:

- 20-30% OCAD; 1,4-13% MACE gedurende 2 tot 3jaar follow-up (Koopman, 2022)

CT-kalkscore 100-400 = verhoogd risico

- Ca 50% OCAD; 3,7-34% MACE gedurende 1.7 tot 3 jaar follow-up (Koopman, 2022)

CT-kalkscore >400 = sterk verhoogd risico

- 67-82% OCAD; 6,9-50% MACE gedurende 1.7 tot 7 jaar follow-up (Koopman, 2022)

Conclusie:

1. CT-kalkscore = 0: Geringe waarschijnlijkheid van coronaire stenose en zeer laag risico op acuut coronair syndroom in de eerstvolgende 5-10 jaar

   Advies: niet verwijzen

2. CT-kalkscore >0: er zijn verkalkingen in de kransslagaders. Afhankelijk van het klinisch beeld en de risico inschatting, is verwijzing naar de cardioloog geïndiceerd.

Bij een kalkscore 1-10 /11-100 is de kans op obstructief coronairlijden/MACE nog steeds heel laag, maar de werkgroep heeft besloten tot de meest veilige optie en dat is de huisarts te adviseren de cardioloog te consulteren. Hierover kunnen lokale afspraken gemaakt worden.

Indien absolute CT-kalkscore >100 of >75ste percentiel gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en etniciteit komt de patiënt in een hogere risicocategorie volgens SCORE2 van de CVRM en dit kan behandelconsequenties hebben (zie NHG standaard CVRM: Cardiovasculair risicomanagement | NHG-Richtlijnen).

5. Hoe kan de uitleg van het testresultaat zijn aan de patiënt?

Geen onderbouwing, zie Samenvatting.

6. Hoe kan de huisarts handelen met de kalkscore uitslag? Wanneer is er wel en wanneer is er geen doorverwijzing nodig in afstemming met cardiologen?

De CT-kalkscore reflecteert de mate van atherosclerose in de kransslagaders en daarmee indirect ook de mate van atherosclerose elders. De kalkscore is een glijdende schaal: hoe meer kalk in de kransslagaders, des te meer atherosclerose en des te hoger de kans op het bestaan van obstructief coronairlijden (OCAD) en ook het risico op acuut coronair syndroom in de (nabije) toekomst. De werkgroep heeft zich gebogen over de vraag wanneer een patiënt met thoracale klachten verwezen dient te worden naar de cardioloog.

Als criterium voor het aanvragen van een CT-kalkscore wordt een voorafkans van 5-15% op obstructief coronairlijden gehanteerd bij patiënten met aspecifieke of atypische thoracale klachten (patiënten met typische AP verwijst de huisarts zonder kalkscore naar de cardioloog). Dit aan de hand van de RF-CL tabel in de richtlijn 'Diagnostiek bij stabiele Angina Pectoris (zie Stroomschema). Bij een kalkscore >0 is aanvullend onderzoek door de cardioloog geïndiceerd; de achterafkans hangt af van de hoogte van de kalkscore. Er bestaan momenteel geen goede calculators om de achterafkans op basis van de kalkscore >0 uitslag per individu precies te bepalen. Bij de besluitvorming kan het klachtenpatroon (atypisch of aspecifiek), andere risicofactoren dan opgenomen in RF-CL en de hoogte van de Agatston kalkscore meegenomen worden.

Bij patiënten met aspecifieke of atypische thoracale klachten en een CT-kalkscore van 0 verwijst de huisarts in principe niet omdat dan de waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden en risico op korte termijn MACE heel erg klein zijn. De waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden is 1,5-5,7% en de kans op MACE (acuut myocardinfarct/ACS, CVA/TIA of overlijden door een hart- of vaatziekte) binnen 2,2 jaar 0,1-0,6% (omgerekend grofweg 0,45-2,7% binnen 10 jaar) (Koopman, 2022). Dat de kans op MACE niet nul is komt doordat er bij patiënten met een kalkscore 0 altijd nog een lage kans bestaat op het ontwikkelen van MACE uit een van de aanwezige niet-verkalkte plaques.

Denkt de huisarts aan de mogelijkheid van angina pectoris zonder obstructief coronairlijden (ANOCA) of een ander cardiaal probleem, dan kan ook een patiënt met niet-acute aspecifieke of atypische thoracale klachten en een kalkscore van 0 verwijzen naar de cardioloog. De kans op een niet-cardiale oorzaak voor de klachten is dan echter veel groter. Te denken valt aan reflux, costo-myogene klachten, pulmonale problemen, etc).

Bij een kalkscore uitslag 1-100 neemt de waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden en risico op MACE bij patiënten met lage voorafkans gradueel toe. Desondanks is de kans op OCAD (12-23%) en het risico op MACE bij deze patiënten is nog steeds laag (1% in 1,7 jaar). Bij kalkscores > 100 lopen de risico's op het bestaan van obstructief coronairlijden en het ontwikkelen van een MACE verder op.

De waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden (OCAD) en risico op MACE bij patiënten met een kalkscore van 1-100 wordt door de werkgroep vooralsnog voldoende hooggeacht om te verwijzen naar

de cardioloog. Het beleid bij een uitslag tussen 1-100 betreft echter nog een kennishiaat en daarom wordt geadviseerd een nationale registratie bij te houden van patiënten die in deze categorie vallen, om later te kunnen analyseren of op basis van patiënt karakteristieken en de kans op OCAD en MACE, te bepalen is bij welke karakteristieken verwijzing daadwerkelijk zinvol bleek.

Ondanks de bovengenoemde onzekerheden rond de kalkscore weten we wel dat als de huisarts patiënten met niet-acute aspecifieke of atypische thoracale klachten en een kalkscore 0 niet verwijst en degenen met een kalkscore >0 wel, dat dit tot een reductie van het aantal verwijzingen naar de cardioloog van ca. 30% kan leiden (op basis van de nog niet gepubliceerde gegevens van het Nederlandse CONCRETE onderzoek).

In de praktijk verwijst de huisarts ook patiënten met een RF-CL<=5% naar de polikliniek cardiologie. De CT-kalkscore heeft in deze patiëntenpopulatie geen duidelijk reclassificerend vermogen en wordt daarom niet meegenomen in de adviezen van deze Blauwdruk.

Afkortingen- en begrippenlijst

AP	**angina pectoris**
ASCVD	atherosclerotische cardiovasculaire ziekte
CAG	coronair angiografie
CCTA	CT-coronair angiografie
CVRM	cardiovasculair risicomanagement
MACE	Major adverse cardiovascular events (acuut myocardinfarct/ACS, CVA/TIA of overlijden door een hart- of vaatziekte)
OCAD	Obstructief coronairlijden (>50% stenose)
PTP	Pre-test probability
RF-CL	Risk Factor-Weighted Clinical Likelihood

Referenties

Hoofdstuk 1

Agha, A, Pacor, J, Grandhi, G. et al. The Prognostic Value of CAC Zero Among Individuals Presenting With Chest Pain: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol Img. 2022 Oct, 15 (10) 1745–1757. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.031

Bom MJ, Van der Zee PM, Van der Zant FM, Knol RJ, Cornel JH. Independent prognostic value of coronary artery calcium score and coronary computed tomography angiography in an outpatient cohort of low to intermediate risk chest pain patients. Neth Heart J. 2016 May;24(5):332-42. doi: 10.1007/s12471-016-0819-5. PMID: 26879946; PMCID: PMC4840119.

Brix GS, Rasmussen LD, Rohde PD, Schmidt SE, Nyegaard M, Douglas PS, Newby DE, Williams MC, Foldyna B, Knuuti J, Bøttcher M, Winther S. Calcium Scoring Improves Clinical Management in Patients With Low Clinical Likelihood of Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2024 Jun;17(6):625-639. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.11.008. Epub 2024 Jan 3. Erratum in: JACC Cardiovasc Imaging. 2024 Feb;17(2):233. doi: 10.1016/j.jcmg.2024.01.001. PMID: 38180413.

Calicchio F, Manubolu VS, Dahal S, Kinninger A, Havistin R, Lakshmanan S, Ahmad K, Roy SK, Budoff MJ. Obstructive coronary artery disease in symptomatic diabetics with zero coronary calcium score: are we missing something? Coron Artery Dis. 2022 Dec 1;33(8):626-633. doi: 10.1097/MCA.0000000000001184. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36093966.

Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias ME, Mahmarian JJ. Value of CACS compared with ETT and myocardial perfusion imaging for predicting long-term cardiac outcome in asymptomatic and symptomatic patients at low risk for coronary disease: clinical implications in a multimodality imaging world. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Feb;8(2):134-44. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.11.008. PMID: 25677886

(ESC) Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: Eur Heart J. 2025 Apr 22;46(16):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079. PMID: 39210710.

Geluk CA, Dikkers R, Perik PJ, Tio RA, Götte MJ, Hillege HL, Vliegenthart R, Houwers JB, Willems TP, Oudkerk M, Zijlstra F. Measurement of coronary calcium scores by electron beam computed tomography or exercise testing as initial diagnostic tool in low-risk patients with suspected coronary artery disease. Eur Radiol. 2008 Feb;18(2):244-52. doi: 10.1007/s00330-007-0755-2. Epub 2007 Sep 28. PMID: 17901959; PMCID: PMC2668594.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation. 2003 Jan 7;107(1):149-58. doi: 10.1161/01.cir.0000047041.66447.29. PMID: 12515758.

Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J. 2018 Sep 14;39(35):3322-3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267. PMID: 29850808.

NHG, NVVC en Harteraad. Landelijke Transmurale Afspraak Stabiele angina pectoris. 2020;

Mittal TK, Pottle A, Nicol E, Barbir M, Ariff B, Mirsadraee S, Dubowitz M, Gorog DA, Clifford P, Firoozan S, Smith R, Dubrey S, Chana H, Shah J, Stephens N, Travill C, Kelion A, Pakkal M, Timmis A. Prevalence of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with stable symptoms and a zero-coronary calcium score. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 May 1;18(8):922-929. doi: 10.1093/ehjci/jex037. PMID: 28379388; PMCID: PMC5837484.

Mortensen MB, Caínzos-Achirica M, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Sand NPR, Maeng M, Bruun JM, Blaha MJ, Sørensen HT, Pareek M, Nasir K, Nørgaard BL. Association of Coronary Plaque With Low-Density Lipoprotein

Cholesterol Levels and Rates of Cardiovascular Disease Events Among Symptomatic Adults. JAMA Netw Open. 2022 Feb 1;5(2):e2148139. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48139. PMID: 35147685; PMCID: PMC8837910.

Tan Y, Liu C, Chen T, Li Y, Wang C, Zhao J, Zhou J. Coronary Artery Calcium Score-Weighted Clinical Likelihood Model Performance in Patients with Stable Chest Pain and Coronary Artery Calcium Scores of Zero. Rev Cardiovasc Med. 2024 Mar 4;25(3):85. doi: 10.31083/j.rcm2503085. PMID: 39076944; PMCID: PMC11263831.

Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. J Am Coll Cardiol. 2011 Dec 6;58(24):2533-40. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.851. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22079127.

Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: Eur Heart J. 2025 Apr 22;46(16):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079. PMID: 39210710.Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. Eur Heart J. 2016 Apr 14;37(15):1232-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehv700. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26746631.

Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, Bøtker HE, Hoffmann U, Douglas PS, Wijns W, Bax J, Nissen L, Lynggaard V, Christiansen JJ, Saraste A, Bøttcher M, Knuuti J. Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 24;76(21):2421-2432. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.585. PMID: 33213720.

Williams MC, Wereski R, Tuck C, Adamson PD, Shah ASV, van Beek EJR, Roditi G, Berry C, Boon N, Flather M, Lewis S, Norrie J, Timmis AD, Mills NL, Dweck MR, Newby DE; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography-guided management of patients with stable chest pain: 10-year outcomes from the SCOT-HEART randomised controlled trial in Scotland. Lancet. 2025 Jan 25;405(10475):329-337. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02679-5. PMID: 39863372.

Hoofdstuk 3

Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, Marwan M, Naoum C, Norgaard BL, Rubinshtein R, Schoenhagen P, Villines T, Leipsic J. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016 Nov-Dec;10(6):435-449. doi: 10.1016/j.jcct.2016.10.002.

American College of Radiology. Incidental Findings; Explore general guidance on managing incidentally discovered masses. Geraadpleegd op 29-10-2025.

Azour L, Ko JP, Washer SL, Lanier A, Brusca-Augello G, Alpert JB, Moore WH. Incidental Lung Nodules on Cross-sectional Imaging: Current Reporting and Management. Radiol Clin North Am. 2021 Jul;59(4):535-549. doi: 10.1016/j.rcl.2021.03.005. PMID: 34053604.

Buckens CF, HM Verkooijen, M J Gondrie, P Jairam, WP Mali, Y van der Graaf. Unrequested findings on cardiac computed tomography: looking beyond the heart. PLoS One. 2012;7(4):e32184. doi: 10.1371/journal.pone.0032184.

Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. Thorax 2015; 70: ii1–ii54

Earls JP. The pros and cons of searching for extracardiac findings at cardiac CT: studies should be reconstructed in the maximum field of view and adequately reviewed to detect pathologic findings. Radiology. 2011 Nov;261(2):342-6. doi: 10.1148/radiol.11111099.

Flor N, G Di Leo, S Amaryllis Claudia Squarza, S Tresoldi, E Rulli, G Cornalba, F Sardanelli. Malignant incidental extracardiac findings on cardiac CT: systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2013 Sep;201(3):555-64. doi: 10.2214/AJR.12.10306

Glandorf J, Jens Vogel-Claussen. Incidental pulmonary nodules - current guidelines and management. Rofo. 2024 Jun;196(6):582-590. doi: 10.1055/a-2185-8714. DOI: 10.1055/a-2185-8714

Gloor DA , Todorski, A Peters, B Wagner, T Gassenmaier, J Roos, A Christe, L, A T Huber. Beyond the heart: prevalence and implications of extra-coronary findings in coronary CT angiography: a retrospective study. Eur Radiol. 2025 Aug 5. doi: 10.1007/s00330-025-11886-6.

Goehler A, PM McMahon, HS Lumish, CC Wu, VcMunshi, M Gilmore, JH Chung, BB Ghoshhajra, D Mark, QA Truong, GScGazelle, U Hoffmann. Cost-effectiveness of follow-up of pulmonary nodules incidentally detected on cardiac computed tomographic angiography in patients with suspected coronary artery disease. Circulation. 2014 Aug 19;130(8):668-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007306. Epub 2014 Jul 11.

Karius P, Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M (2014) Extracardiac findings on coronary CT angiography: a systematic review. J Cardiovasc Comput Tomogr 8:174–182.e1–6. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2014.04.002

Kelion A, Sabharwal N, Holdsworth D, Dawkins S, Peschl H, Sykes A, Bashir Y. Clinical and economic impact of extracardiac lesions on coronary CT angiography. Heart. 2022 Aug 25;108(18):1461-1466. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320698.

Kelion A, Sabharwal N, Holdsworth D, Dawkins S, Peschl H, Sykes A, Bashir Y. Clinical and economic impact of extracardiac lesions on coronary CT angiography. Heart. 2022 Aug 25;108(18):1461-1466. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320698.

Kim TJ, Han DH, Jin KN, Won Lee K. Lung cancer detected at cardiac CT: prevalence, clinicoradiologic features, and importance of full-field-of-view images. Radiology 2010; 255:369–376

MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleisch ner Society 2017. Radiology 2017; 284: 228–243

Moser LJ, M Gutberle, R Vliegenthart, M Francone, R P J Budde, R Salgado, M Hrabak Paar, M Pirnat, C Loewe, K Nikolaou, M C Williams, G Muscogiuri, L Natale, R F Gohmann, C Lücke, M Eberhard, H Alkadhi. Clinically Relevant Extracardiac Findings at Cardiac Imaging: Insights from the European MR/CT Registry. Radiol Cardiothorac Imaging. 2024 Oct;6(5):e240117. doi: 10.1148/ryct.240117.

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Coronaire CT-scans: uniformering van voorbereiding tot verslaglegging. 2023. Geraadpleegd op 29-10-25

Sebastian S, Araujo C, Neitlich JD, Berland LL. Managing incidental findings on abdominal and pelvic CT and MRI, Part 4: white paper of the ACR Incidental Findings Committee II on gallbladder and biliary findings. J Am Coll Radiol. 2013 Dec;10(12):953-6. doi: 10.1016/j.jacr.2013.05.022. PMID: 24295947.

Van der Ham, K, Cvan Zwol-Janssens, BK Velthuis, MPH Koster, YV Louwers, D Goei, MSH Blomjous, A Franx, BCJM Fauser, E Boersma, J S E Laven, R P J Budde; CREW Consortium. Incidental findings on coronary computed tomography in women with selected reproductive disorders. Insights Imaging. 2022 Jun 4;13(1):96. doi: 10.1186/s13244-022-01238-z.

White CS. The pros and cons of searching for extracardiac findings at cardiac CT: use of a restricted field of view is acceptable. Radiology. 2011 Nov;261(2):338-41. doi:10.1148/radiol.11111131.

Hoofdstuk 5

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74(10):1376-414.

Bom MJ, Van der Zee PM, Van der Zant FM, Knol RJ, Cornel JH. Independent prognostic value of coronary artery calcium score and coronary computed tomography angiography in an outpatient cohort of low to intermediate risk chest pain patients. Neth Heart J. 2016 May;24(5):332-42. doi: 10.1007/s12471-016-0819-5. PMID: 26879946; PMCID: PMC4840119.

Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Eur Heart J. 2018;39(25):2401-8.

Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.

Golub IS, Termeie OG, Kristo S, Schroeder LP, Lakshmanan S, Shafter AM, et al. Major Global Coronary Artery Calcium Guidelines. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(1):98-117.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e143.

Koopman MY, Reijnders JJW, Willemsen RTA, van Bruggen R, Doggen CJM, Kietselaer B, et al. Coronary calcium scoring as first-line test to detect and exclude coronary artery disease in patients presenting to the general practitioner with stable chest pain: protocol of the cluster-randomised CONCRETE trial. BMJ Open. 2022;12(4):e055123.

Kwon SW, Kim YJ, Shim J, Sung JM, Han ME, Kang DW, et al. Coronary artery calcium scoring does not add prognostic value to standard 64-section CT angiography protocol in low-risk patients suspected of having coronary artery disease. Radiology. 2011;259(1):92-9.

Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, Diederichsen A, Mickley H, Ovrehus K, et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study. Int J Cardiol. 2016;207:13-9.

Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart. 2012;98(3):177-84.

Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Can J Cardiol. 2021;37(8):1129-50.

Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2024) https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrm/schatten_van_risico_op_hart-_en_vaatziekten/andere_voorspellers_van_het_risico_op_hart-_en_vaatziekten/coronaire_kalkscore_bij_cvrm.html.

Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(6):675-88.

Ties D, van der Ende YM, Pundziute G, van der Schouw YT, Bots ML, Xia C, et al. Pre-screening to guide coronary artery calcium scoring for early identification of high-risk individuals in the general population. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;24(1):27-35.

Valenti V, B OH, Heo R, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):900-9.

Yerramasu A, Lahiri A, Venuraju S, Dumo A, Lipkin D, Underwood SR, et al. Diagnostic role of coronary calcium scoring in the rapid access chest pain clinic: prospective evaluation of NICE guidance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(8):886-92.

Wang X, Le EPV, Rajani NK, Hudson-Peacock NJ, Pavey H, Tarkin JM, et al. A zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques. Open Heart. 2019;6(1):e000945.

Literatuuronderbouwing

Literatuuronderbouwing bij Blauwdruk voor CT-kalkscore bij patiënten met niet-acute pijn op de borst

Uitgangsvraag

Kan een kalkscore van 0 ook bij patiënten met atypische AP en/of niet-verkalkte plaque gebruikt worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe vaak is er een stenose op coronaire CTA (>50% of >70%) in geval van kalkscore 0, en wat was de verdeling van klachttype in de studies?
2. Wat is de prognose bij kalkscore 0 – waar mogelijk gestratificeerd naar aanwezigheid van plaque of stenose?

Introduction (English)

In the guideline module *Diagnostiek bij stabiele AP*, it is recommended that in patients with a low pre-test probability of obstructive coronary artery disease (5–15%), a coronary calcium score (CT-kalkscore) should be performed. The module does not systematically examine what the long-term event rate is in symptomatic patients with a calcium score of 0, nor whether this depends on the presence of non-calcified plaque or the type of symptoms. In this literature analysis, we summarize the available evidence on this topic.

Search and select

A literature review was performed to answer the following question(s):

What is the event rate in patients with non-acute chest pain (symptomatic patients with typical, atypical AP and aspecific chest pain complaints) with a calcium score of 0, with or without non-calcified plaque and stenosis.

Table 1. PICO

Patients	Patients with (non-acute) chest pain AND a CAC=0
Intervention	-
Control	-
Outcomes	1. percentage patients with plaque with or without stenosis >50% or >70% (measured with CCTA) at the time of CT-calcium score. 2. Major adverse cardiovascular event (MACE), defined as: cardiac revascularization (coronary artery bypass graft or percutaneous coronary intervention), hospitalization for unstable angina pectoris, nonfatal myocardial infarction, and cardiac death or all-cause mortality.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials, cohort studies Minimal follow-up: ≥12 months for outcome measure MACE Presence of stenosis t=0 (at the same time of CT-calcium score) Size patient population: ≥100 patients (preferably ≥1000)

Results

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 1-1-2004 to 27-2-2025 for systematic reviews, randomized controlled trials

and cohort studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from 3 primary search concepts: (1) Angina pectoris (2) coronary artery calcium score = 0 and (3) coronary CT angiography. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 406 records were imported for title/abstract screening. Initially, 62 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 40 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 22 studies were included.

Summary of literature

Description of studies

A total of 23 studies were included in the analysis of the literature. For outcome measure Stenosis, 20 observational (cross-sectional) studies were found. For the long-term outcome measures MACE and mortality, 3 systematic reviews and 8 observational cohort studies were found. Some studies reported both stenosis and MACE or mortality. Important study characteristics and results are summarized in table 2 and 3. No risk of bias was assessed, because of the descriptive nature of the search question.

Summary of findings

Non-calcified plaque with or without stenosis

One systematic review (Agha, 2022) and 20 observational studies were included in the analyses.

Table 2 describes the results for the group of patients with a CAC = 0.

The systematic review (Agha, 2022), with N=35.956 with CAC=0, showed that 3.0% of the patients had coronary stenosis, 84% had no plaque and 13% had non-obstructive CAD-burden. The individual observational studies showed the following ranges:

- Obstructive CAD (stenosis >50%): 0.9–15%
- Stenosis >70%: 0.4–2%
- Non-calcified plaque: 6.3–26%

A meta-analysis of all included studies showed an average prevalence of obstructive CAD of 4% in patients with CAC=0 (Figure 1).

The type of symptoms does not make much difference in the presence of non-calcified plaque and calcified plaque / luminal stenosis >50% (Alqarqaz, 2011; Alsharani, 2019). Patients who appeared to have non-calcified plaque compared to patients without non-calcified plaque had resp.: typical chest pain (12% and 11%), atypical chest pain (58% and 54%) and no cardiac chest pain (19% and 14%).

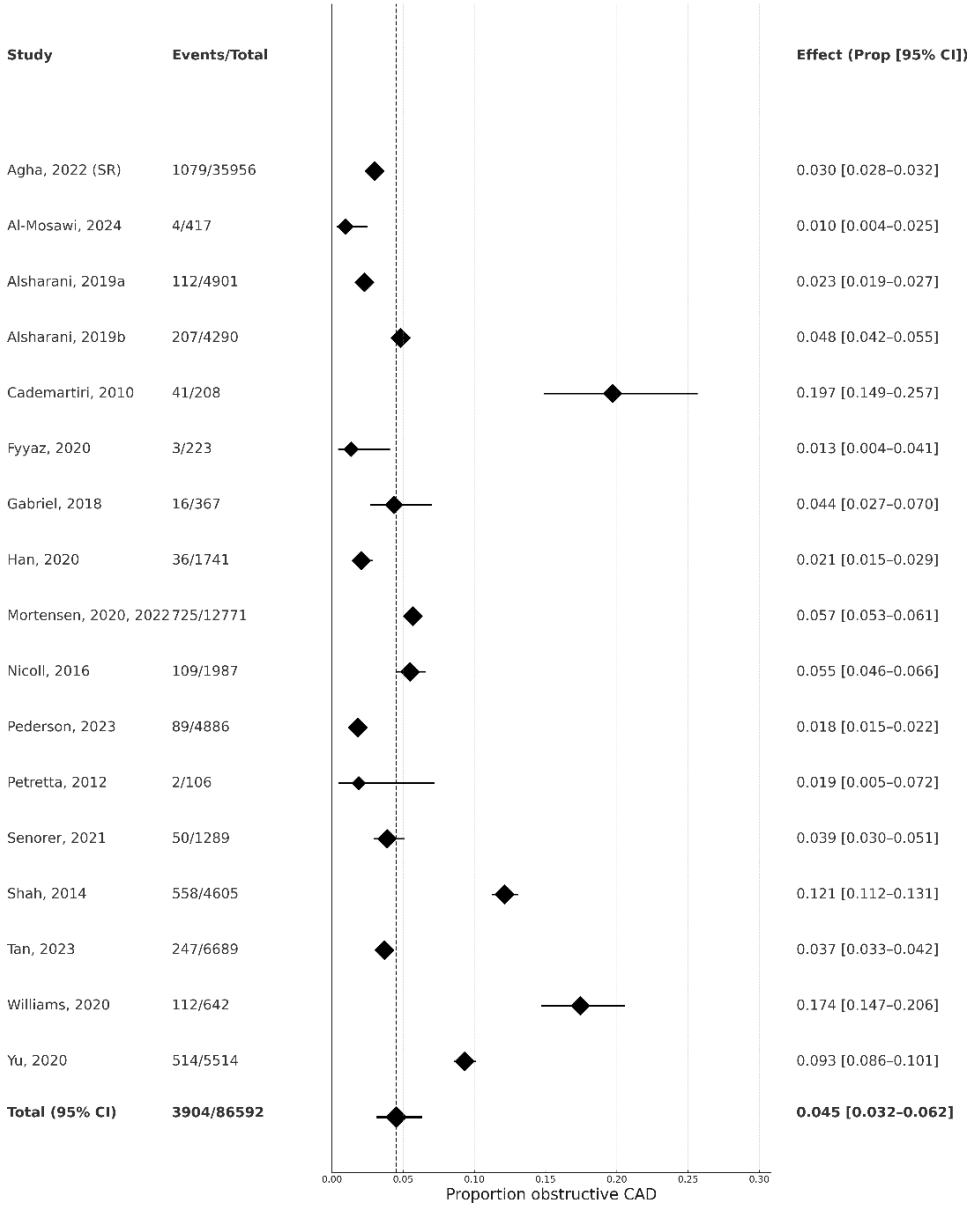


Figure 1 Meta-analyses of prevalence of obstructive CAD on patients with CAC=0

MACE

For the outcome measure MACE, three systematic reviews were included (Abuzaid, 2021; Agha, 2022; Lo-Kioeng-Shioe, 2020). These reviews partially included overlapping studies. Follow-up time in the observational studies ranged between 1 and 8 years. The number of patients varied across studies and outcome measures. For the outcome measure MACE, the total number of patients ranged from 9,577 to 14,283. In patients with stable chest pain and a CAC=0, the following results were found:

- MACE: 1.0–1.3%.
- Mortality: 0.5–1.4%
- Myocardial infarction: 0.4%
- Revascularization: 0.4–1.4%

In addition to the three reviews, eight individual studies (Biavati, 2024; Han, 2020; Mortensen, 2020, 2022; Petretta, 2012; Senorer, 2021; Shah, 2014; Tan, 2023; Williams, 2020) were included that had not been part of the reviews. Mean or median follow-up

ranged between 2.5 and 5.6 years. The number of patients with a calcium score of 0 varied from 755 to 6,689 across studies.

- MACE: 0–2.7%
- All-cause mortality: 0.3–2.7%
- Cardiovascular death: 0.08–0.3%
- Non-fatal myocardial infarction: 0.1–0.8%
- Revascularization: 1%

The quality of the studies and the quality of the results were not assessed. Therefore, the results should be interpreted with some uncertainty. There were also differences in populations and duration of follow-up. Furthermore, potential confounding variables were not accounted for in the analysis.

Table 2. Prevalence of plaque, stenosis >50% or stenosis >70%, assessed with coronary CT angiography, in patients with non-acute chest pain and a coronary calcium score (**CAC) of 0.**

Article	Study information	Patients and baseline characteristics	Outcomes (stenose, n (%))
Systematic reviews			
Agha, 2022	Search until November 2021. Included studies: symptomatic adults who underwent coronary CTA presenting with either stable or acute CP; studies providing concomitant quantitative CAC scores of patients undergoing coronary CTA, or the results of coronary CTA stratified by CAC score. In total, 32 studies were included, of which 19 studies of patients with predominantly stable chest pain and 13 studies with acute chest pain. Follow-up at least 1 year	N= 79.903 patients with stable chest pain, of which 35.956 patients had a CAC=0.	Obstructive CAD (≥50% coronary luminal narrowing of a CAD-RADS score of ≥3): 3% of the patients with CAC=0 had obstruction, 84% had no plaque, 13% had non-obstructive CAD burden. NPV of CAC assessment for ruling out obstructive CAD in the studies that included patients presenting with stable CP was 97% (95% CI: 96%-98%).
Individual studies			
Al-Mosawi, 2024	Retrospective study between 2013 and 2022, with patients with stable chest pain suggestive of angina who had an intermediate probability of CAD and were referred for multi-detector computed tomography (MDCT) examination	417 patients with CAC=0 Non-calcified plaque: Age: 54±9 Male: 44% Diabetes mellitus: 31% Without plaque: Age: 50±10 Male: 43% Diabetes mellitus: 17% No specifications on type of chest pain.	Non-calcified plaque: 48 (11.5%) Coronary stenosis ≥50%: n=4 (1 %) Without plaque: 369 (88.5%)

Alqarqaz, 2011	Prospective single-center registry; symptomatic patients without known CAD who were evaluated for suspected CAD; all patients underwent CCTA and CAC measurement. Exclusion criteria were asymptomatic status, known coronary artery disease, advanced renal failure, allergy to iodine contrast media, and positive CAC score of any value.	N=333 symptomatic patients with CAC=0 Non-calcified plaque: Age: 55±7 Male: 58% Diabetes mellitus: 18% Without non-calcified plaque Age: 50±10 Male: 67% Diabetes mellitus: 13%	Non-calcified plaque: n=55 (17%) - Typical chest pain: 7/55 (12%) - Atypical chest pain: 32/55 (58%) - No cardiac chest pain: 6/55 (11%) - Shortness of breath only: 10/55 (19%) Without non-calcified plaque: n=278 (83%) - Typical chest pain: 29/278 (11%) - Atypical chest pain: 156 / 278 (54%) - No cardiac chest pain: 37/278 (14%) - Shortness of breath only: 56/278 (18%)
Alsharani, 2019	Two retrospective cohorts from the CONFIRM registry, with patients with a CAC=0. All patients underwent a CCTA. Exclusion criteria: patients with a history of CAD, myocardial infarction, or revascularization; patients being worked up for acute presentation with chest pain or to rule out acute coronary syndrome.	Cohort 1: n=4.901 with CAC=0 *No obstructive CAD (n=4.791)* Age: 53±10 Male: 42% Diabetes mellitus: 9% *Obstructive CAD (n=112)* Age: 53±10 Male: 58% Diabetes mellitus: 13% Cohort 2: N=4.290 with CAC=0 *No obstructive CAD (n=4.083)* Age: 52±12 Male: 48% Diabetes mellitus: 7% *Obstructive CAD (n=207)* Age: 60±12 Male: 54% Diabetes mellitus: 21%	<u>Cohort 1</u> *No obstructive CAD* - Typical: 370 /4791 (8%) - Atypical/noncardiac: 2628 / 4791 (55%) - Shortness of breath: 2935 / 4791 (61%) - Asymptomatic: 871 / 4791 (18%) *Obstructive CAD* (stenosis >50%): 2,3% - Typical: 22 / 112 (8%) - Atypical/noncardiac: 51/112 (46%) - Shortness of breath: 61 / 112 (54%) - Asymptomatic: 16 /112 (14%) <u>Cohort 2</u> *No obstructive CAD* - Typical: 407/ 4083 (10%) - Atypical/noncardiac: 2151/ 4083 (53%) - Shortness of breath: 792 / 4083 (19%) - Asymptomatic: 1111/4083 (27%) *Obstructive CAD* (stenosis >50%): 5,1% - Typical: 23 / 207 (11%) - Atypical/noncardiac: 87 / 207 (54%)

			- Shortness of breath: 47 / 207 (23%) - Asymptomatic: 57 /207 (25%)
Cademartiri, 2010	Prospective cohort with patients with typical / atypical chest pain (n=208) and without symptoms (enrolled based on risk profile and/or stress test abnormalities, n=71) with CAC=0. Underwent conventional coronary angiography and CT-CA.		Stenosis: 41 (15%) patients - Symptomatic patients: 40/208 (19,2%)
Fyyaz, 2020	Retrospective cohort between 2017 and May 2018, including patients >18 years old, presenting new onset stable chest pain who underwent a CTCA.	N=612, of which n=223 patients with CAC=0 *Baseline characteristics of <u>total</u> cohort* Mean age: 56 ±11 Gender: 50% men Typical chest pain: n=80 (13%) Atypical chest pain: n=503 (82%) Non-anginal chest pain: n=29 (5%)	- Moderate (>50-70%) stenosis: 2 (0,9%) - Severe (>70) stenosis: 1 (0,4%)
Gabriel, 2018	Prospective cohort between 2011 and 2017 in patients with zero CS. Patients who had undergone percutaneous or surgical myocardial revascularization, patients with history of acute coronary syndrome or cardiomyopathy of ischemic cause, and those who declined to participate were excluded	N=367 Mean age: 53.7 ± 10.5 years. Gender: 46% men Diabetes: 15% Atypical chest pain: 40% Typical chest pain: 25%	With atherosclerotic plaque: 34/367 (9.3%) - Obstructive lesions (> 50% of vessel lumen): 16/34 (47%)
Han, 2020	Prospective observational multicenter registry (CONFIRM registry) between 2003 and 2011 in patients without known CAD. Median follow up until cardia event: 5.6 years (IQR 5.1-6.2 years)	N=4049, of which n=1741 (43%) with CAC= 0 *No plaque (n=1567):* Mean age: 54 <u>+</u> 13 years Gender: 51% men Typical chest pain: 11% Atypical chest pain: 38% Non-cardiac chest pain: 18% Asymptomatic: 29% *Non-calcified plaque (n=110, 6,3%)*	Total CACS 0 = 1741 (43% of total cohort) No plaque = 1567/ 1741 = 90% NCP = 110 (+64)/1741 = 6,3% <u>≤</u>50% stenosis: n=88 (+50)/1741 (5,1%) 50-69% stenosis: n=15 (+5)/1741 (0,9%) <u>≥</u>70% stenosis: n=7 (+9) (0,4%) Coronary plaques: 174/1741 (10%) From 174 patients with plaques: - n=110 patients classified as non-calcified plaque (NCP) <u>≤</u>50% stenosis: n=88 (80%) 50-69% stenosis: n=15 (13.6%) >70% stenosis: n=7 (6.4%)

		Mean age: 56 ± 12 years Gender: 55% men Typical chest pain: 14% Atypical chest pain: 43% None-cardiac chest pain: 7% Asymptomatic: 33% *Mixed or calcified plaque (n=64, 3,7%)* Mean age: 56 ± 12 years Gender: 55% men Typical chest pain: 8% Atypical chest pain: 28% None cardiac chest pain: 36% Asymptomatic: 21%	- n=64 patients classified as mixed or calcified plaque (MP/CP) ≤50% stenosis: n=50 (78.1%) 50-69% stenosis: n=5 (7.8%) ≥70% stenosis: n=9 (14.1%) Of total cohort with CAC=0 (n=1741): - ≤50% stenosis: n=138 (7,9%) - 50-69% stenosis: n=20 (1,1%) - ≥70% stenosis: n=16 (0,9%)
Miller, 2023	Retrospective study on institution's CCT angiography database for symptomatic patients undergoing CCT angiography from January 2019 to January 2022.	N=696 with CAC=0 Mean age: 48 ± 13 years Gender: 31% male Diabetes Mellitus: 15% No specifications on type of chest pain.	Non-calcified plaque (NCP) present: 181 (26%) NCP absent: 515 (74%)
Mortensen, 2020, 2022	Cohort study with symptomatic patients who underwent CTA between 2008 and 2017 in Denmark (WDHR). Exclusion criteria were known coronary artery disease at the time of the CCTA (either prior myocardial infarction or coronary revascularization) and missing information on pretest LDL-C level	N=23.759 in total of which 12.771 had CAC=0 (54%) Total cohort (not specified for CAC=0) Mean age: 57 (50-65) years Gender: 45% male Typical chest pain: 13% Atypical chest pain: 58% Unspecified chest pain: 22% Dyspneu: 7%	CAC=0 (n=12.771) No CAD: n=11.152 (87%) Nonobstructive CAD: 894 (7%) Obstructive CAD: 725 (5,7%) - 1-vessel CAD: n=611 (4,8%) - 2-vessel CAD: 101 (0,8%) - 3-vessel CAD: 13 (0,1%) CAC=0 and obstructive CAD, per age group <40 yrs: 3% (39 of 1278) 40-49 yrs: 5% (192 of 3684) 50-59 yrs: 6% (268 of 4453) 60-69 yrs: 6% (174 of 2737)

			≥70 yrs: 8% (52 of 619).
Nicoll, 2016	Retrospective data analysis from seven heart centres in six countries on patients with typical or atypical angina symptoms, at intermediate risk for CAD.	N=5515 in total of which n=1987 had CAC=0 Baseline characteristics of CAC=0 group Mean age: 63 +/- 11 years Male gender: 46.4% Diabetes Mellitus: 7% No specifications on type of symptoms.	>50% stenosis: 5.5% (109 / 1987)
Pederson, 2023	Register-based cross sectional study; symptomatic patients with suspected CAD and who underwent CCTA and CAC scoring	N=10857, of which 4886 (45%) had CAC=0 *Baseline characteristics of population with CAC=0* Median age: 51 years (Q1-Q3 44-59) Gender: 43% men Diabetes mellitus: 5.7% Chest pain: 81.8% Dyspneu: 7.5% Other or not specified symptoms: 10.7%	- Non-obstructive CAD: 354/ 4886 (7,2%) -Obstructive CAD (at least one coronary stenosis >50%): 89/ 4886 (1,8%) -High risk CAD: 30/ 4886 (0,6%) CAC scoring had a sensitivity and negative predictive value (NPV) of 95.3% and 98.2% for detection of obstructive CAD on CCTA. Among patients <45 yrs, NPV of CAC=0 was high at 98,9%, sensitivity was moderate at 82,3%.
Petretta, 2012	Prospective cohort, to compare the prognostic value of CAC and CCTA in assessing cardiac risk in patients with intermediated pre-test likelihood of CAD with angina symptoms undergoing CT scan, enrolled between 2006 and 2008.	N=326 patients, n=106 CAC 0 *Baseline characteristics of <u>total</u> cohort* Mean age: 62 (<u>+</u>12 years) Gender: 68% men Diabetes: 12% Typical angina symptoms: 32%	Total patients with CAC=0 n=106 (33%) - Coronary stenosis <50%: n=104 (98,1%) - Coronary stenosis <u>≥</u>50%: n=2 (1,9%)

		Atypical angina symptoms: 63% Noncardiac chest pain: 5%	
Senorer, 2021	Retrospective cohort to assess gender differences in atherosclerosis profile of CTA in low to intermediate ASVCD risk individuals with CAC=0, enrolled between 2005 and 2018. Exclusion of patients with known CAD and other cardiac events (e.g. MI, percutaneous coronary intervention)	N= 1451, of which n=1289 had a CAC=0 (88,8%) and 162 (11,2%) had ultralow CAC (0,1 to 0,9). Mean age: 53 ± 11years Gender: 49% men No specifications on type of symptoms.	CAD prevalence in patients with CAC=0: - Male: 32,1% - Female: 20,3% Stenosis>50% in patients with CAC=0 - Male: 6,3% - Female: 4,1% Coronary stenosis severity as scored according to Coronary Artery Disease – Reporting and Data System (CAD-RADS) - CAD – RADS 0, 1, 2: No CAD, or CAD without stenosis, or with stenosis <50%: n=1223 - CAD – RADS 3: Stenosis 50-69%: n=50 (3,9%) - CAD – RAD 4: Stenosis >70%: n=16 (1,2%)
Shah, 2014	Prospective observational study cohort, to assess the prognostic value of CAC scores among symptomatic patients with nonobstructive CAD, enrolled between 2005 and 2009. Included were diagnosed using CCTA and had no prior CAD diagnosis. Median follow up for cardiac events (all-cause mortality and death or MI): 2.1 years (IQR 1.5-3.2 years)	N=7200 (n=4380 patients without luminal stenosis (83% with CAC=0) and n=2820 with luminal stenosis (20% with CAC=0) Percentage age in group with CAC=0 (n=4047): <40 years: 13.7% 40-49: 24.9% 50-59: 32.8% 60-69: 21.6% 70-79: 6.2% >80: 0.8% Gender: 42.5% men Typical chest pain: 15.3% Atypical chest pain: 65.8% None cardiac chest pain: 11.1%	CAC= 0, n=4605 (4047+558) - Total patients without luminal score with CAC score 0 (n=4047) - Mild stenosis on CCTA: n=595 (14,7%) Left main: 1.8% (n=73) Proximal LAD: 7.9% (320) Proximal RCA: 3.1%(125) Promal left Cx: 1.9% (77) - Total patients with luminal stenosis (>0 and <50% stenosis) (n=2820 = 70%?), 19.8% (n=558) had a CAC score of 0 - Total luminal stenosis (vd CAC= 0) = 558/4605=12% * 1 vessel with a total of n=1433, 29.6% had a CAC score of 0 * 2 vessels with a total of n=754, 15.0% had a CAC score of 0 * 3 vessels with a total of n=466, 9.7% had a CAC score of 0

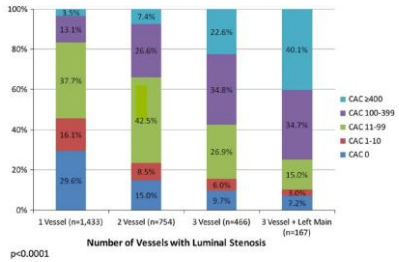
			* 3 vessels with a total of n=167, 7.2% had a CAC score of 0
Tan, 2023	Cohort study including patients that where enrolled between 2016 and 2018, with a CAC score of zero. Follow up took place until January 2022.	14.232 symptomatic patients of which N=6689 where included. Baseline characteristics of CAC=0 group Mean age: 57.3 ±12.8 years) Male: 57% Typical anginal: 669 (10%) Atypical anginal: 2542 (38%) Nonanginal angina: 3478 (52%)	- Obstructive CAD (≥50% stenosis): n=247 (4%) - Nonobstructive CAD (1-49% stenosis): n=1023 (15%) - No CAD (0% stenosis): 5419 (81%)
Williams, 2020	SCOT Heart trials is a multicenter randomized controlled trial that assesses the use of CCTA in patients with suspected angina due to CAD. Results were reported earlier and this study assesses the images.	N= 1769 patients, 642 (36%) had CAC-DRS score of 0 (=Agatston score of 0) *Baseline characteristics of CAC-DRS=0 group* Mean age: 53 ±10 yrs Male: 39% Typical angina: 148(23%) Atypical angina: 178 (29%) Non-anginal: 316 (49%)	CAC-DRS=0 (n=642) Of 642 patients without coronary calcium on non-contrast CT, 112 (17%) were categorised as CAD-RADS 1 or above on coronary CTA (meaning: plaque presence, stenosis 0-100% depending on CAD-RADS category).
Yu, 2020	Cohort study to analyze the prevalence of CAD in symptomatic patients with CAC=0, enrolled between 2016 and 2017. Study looked into different age classes, but the overall results were available as well.	N=5.514 with CAC=0 Median age: 54.4 years Male: 51% Diabetes: 13,5% Chest pain: 46,8%	Normal coronary artery: 4.120 (74.7%) Plaque without obstructive CAD): 880 (16%) Obstructive CAD: 514 (9.3%)

Tabel 3. Percentage patiënten met MACE* in patiënten met niet-acute pijn op de borst en **een CAC = 0**

Artikel	Study information	Patients	Outcomes, n (%)
Systematic reviews			
Abuzaid, 2021	Search until July 2019. Included studies: reported cardiovascular outcomes in patients with no prior diagnosis of coronary artery disease who underwent CAC scoring. It was required that the studies report outcomes in both a CAC > 0 arm and CAC = 0 arm. 45 observational studies were included, of which 20 were done in symptomatic populations. Mean follow-up was 8 ± 3.8 years	Total number of patients: 192.080 asymptomatic and 32.477 symptomatic patients. *Baseline characteristics of symptomatic population* Mean age: 65 ± 6 years Men: 66% Diabetes mellitus: 22% Hypertension: 27% Hyperlipidemia: 61%	*Symptomatic with CAC=0:* MACE: 187/ 14.283 (1,3%) All-cause mortality: 44/ 8.211 (0,5%) Myocardial infarction: 28 / 7.522 (0,4%) Revascularization: 36 / 8.109 (0,4%)
Agha, 2022	Search until November 2021. Included studies: symptomatic adults who underwent coronary CTA presenting with either stable or acute CP; studies providing concomitant quantitative CAC scores of patients undergoing coronary CTA, or the results of coronary CTA stratified by CAC score. In total, 32 studies were included, of which 19 studies of patients with predominantly stable chest pain and 13 studies with acute chest pain. Follow-up at least 1 year	N= 79.903 patients with stable chest pain, of which 35.956 patients had a CAC=0.	*Patients with stable chest pain and CAC=0* MACE: 95/ 9.577 (0.99%) All-cause mortality: 28/1.978 (1.4%) Myocardial infarction: n.r. Revascularization: 11 / 787 (1.4%) *Obstructive CAD* (≥50% coronary luminal narrowing of a CAD-RADS score of ≥3): 3% of the patients with CAC=0 had obstruction, 84% had no plaque, 13% had non-obstructive CAD burden. NPV of CAC assessment for ruling out obstructive CAD in the studies that included patients presenting with stable CP was 97% (95% CI: 96%-98%).
Lo-Kioeng-Shioe, 2020	Search until September 2017 Patient with stable symptomatic angina with a suspicion of CAD (in at least 50% of the population studied). Excluded studies: ≥5% of the population had a known history of CAD at baseline, including symptomatic patients examined in an emergency care setting.	n=34.041, of which n=13.357 with CAC=0 *Baseline characteristics of total population* Men range: 32-81% Age: n.r.	MACE: 158 / 13.357 (=1,18%) All-cause mortality and nonfatal myocardial infarction: 76/9.959 (0,76%).

	19 observational studies were included. In 12 studies 100% of the patients were reported to be symptomatic. Follow-up: between 17 and 82 months	Hypertension: 30-74% Diabetes mellitus: 7-55%	
Individual studies			
Biavati, 2024	DISCHARGE trial, patients with stable chest pain. Median follow-up was 3.5 years (IQR, 2.9–4.2 years)	N=755 patients with stable chest pain and CAC=0 Age: 56±10 yrs Male: 35% Diabetes: 9% Typical angina: 16.2% Atypical angina: 47.7% Nonanginal chest pain: 33.8% Other chest pain: 2.4%	Obstructive CAD (≥50% stenosis): 31 / 755 (4,1%) MACE: 4/755 (0.5%) (HR:0.08) All-cause mortality: - Cardiovascular death: 0/755 (0%) Myocardial infarction: 1/755 (0.1%) (HR: 0.03) Revascularization: -
Han, 2020	Prospective observational multicenter registry (CONFIRM registry) between 2003 and 2011 in patients without known CAD. Median follow up until cardia event: 5.6 years (IQR 5.1-6.2 years)	N=4.049, of which n=1.741 (43%) with CAC= 0 *No plaque (n=1.567):* Mean age: 54 ± 13 years Gender: 51% men Typical chest pain: 11% Atypical chest pain: 38% None cardiac chest pain: 18% Asymptomatic: 29% *Non-calcified plaque (n=110)* Mean age: 56 ± 12 years Gender: 55% men Typical chest pain: 14% Atypical chest pain: 43% None cardiac chest pain: 7% Asymptomatic: 33% *Non-calcified plaque (n=64)*	CAC= 0, patients with NCP HR 1.99 (95%CI: 1.02 to 3.87) Adjusted* HR: 2.02 (95%CI 1.03 to 3.96) CAC= 0, patients with MP/CP: HR 2.28 (95%CI: 1.04-4.99) Adjusted* HR 2.39 (95%CI: 1.09 – 5.24) *Adjusted by symptom status and Framingham risk score.

		Mean age: 56 ± 12 years Gender: 55% men Typical chest pain: 8% Atypical chest pain: 28% None cardiac chest pain: 36% Asymptomatic: 21%	
Mortensen, 2020, 2022	Cohort study with symptomatic patients who underwent CTA between 2008 and 2017 in Denmark (WDHR). Exclusion criteria were known coronary artery disease at the time of the CCTA (either prior myocardial infarction or coronary revascularization) and missing information on pretest LDL-C level	N=23.759 in total of which 12.771 had CAC=0 Total cohort (not specified for CAC=0) Mean age: 57 (50-65) years Gender: 45% male Typical chest pain: 13% Atypical chest pain: 58% Unspecified chest pain: 22% Dyspneu: 7%	MACE (MI, stoke and all cause death): n=349 (2.7%) and event rate per 1000 person a year: 6.2 (5.6 to 6.9) >90 days after CTA.
Petretta, 2012	Prospective cohort, to compare the prognostic value of CAC and CCTA in assessing cardiac risk in patients with intermediated pre-test likelihood of CAD with angina symptoms undergoing CT scan, enrolled between 2006 and 2008. Mean follow up until cardiac event: 26 (±12 months) for 326 patients	N=326 patients, n=106 with CAC=0 *Baseline characteristics of total cohort* Mean age: 62 (±12 years) Gender: 68% men Diabetes: 12% Typical angina symptoms: 32% Atypical angina symptoms: 63% Noncardiac chest pain: 5%	Number of events with CAC score 0: 0 patients.
Senorer, 2021	A retrospective cohort to assess gender differences in atherosclerosis profile of CTA in low to intermediate ASVCD risk individuals with CAC= 0 enrolled between 2005 and 2018. Exclusion of patients with known CAD and other cardiac events (e.g. MI, percutaneous coronary intervention)	N= 1451, n=1289 had a CAC of zero (88.8%) and 162 (11.2%) had ultralow CAC (0.1 to 0.9) Mean age: 53 + 11years	- MACE: n=6 (0.5%) - All-cause mortality: n= 35 (2.7%) - CV mortality: n=1 (0.08%)

		Gender: 51% female	
Shah, 2014	Prospective observational study cohort to assess the prognostic value of CAC scores among symptomatic patients with nonobstructive CAD, enrolled between 2005 and 2009. Included patients were diagnosed using CCTA and had no prior CAD diagnosis.	N=4.380 patients without luminal stenosis and 2.820 with luminal stenosis. Baseline characteristics of symptomatic patients with CAC=0 (n=4.047) Mean age: not calculated Male: 42% Hypertension: 44,9% Diabetes: 9,5% Dyslipidemia: 51,6% Chest pain - Dyspnea: 7,8% - Non-cardiac: 11,1% - Atypical: 65,8% - Typical: 15,3% Median follow up for cardiac events (all-cause mortality and death or MI): 2.1 years (IQR 1.5-3.2 years)	Overall mortality at 4 years is 1.1% for patients with CAC score of 0.  Figure 2. Prevalence of CAC scores by the number of vessels with luminal stenosis in 2.820 symptomatic patients.
Tan, 2023	Cohort study including patients that were enrolled between 2016 and 2018, with a CAC score of zero. Follow up took place until January 2022. Follow up: median 61 months, IQR: 54 to 68 months	14.232 symptomatic patients of which N=6.689 had a CAC=0 and were included. Baseline characteristics of CAC=0 group: Mean age: 57.3 ±12.8 years) Male: 57% Typical anginal: 669 (10%) Atypical anginal: 2542 (38%) Nonanginal angina: 3478 (52%)	- MACE n=73 / 6.689 (1%): - Mortality: n=19 (0,3%) - Nonfatal MI: n=54 (0,8%)

Williams, 2020	SCOT Heart trials is a multicenter randomized controlled trial that assesses the use of CCTA in patients with suspected angina due to CAD. Results were reported earlier, and this study assesses the images. Median follow up of 4.7 years (IQR 4 to 5.7 years) for entire cohort.	N= 1.769 patients, 642 (36%) had CAC-DRS score of 0 (=Agatston score of 0) *Baseline characteristics of CAC-DRS=0 group* Mean age: 53 ±10 yrs Male: 39% Typical angina: 148(23%) Atypical angina: 178 (29%) Non-anginal: 316 (49%)	- Revascularization: 7(1%) - CHD death or nonfatal myocardial infarction: n=4 (1%)

*Defined as: cardiac revascularization (coronary artery bypass graft or percutaneous coronary intervention), hospitalization for unstable angina pectoris, nonfatal myocardial infarction, and cardiac death or all-cause mortality

Referenties bij literatuuronderbouwing

Abuzaid A, Saad M, Addoumieh A, Ha LD, Elbadawi A, Mahmoud AN, Elgendy A, Abdelaziz HK, Barakat AF, Mentias A, Adeola O, Elgendy IY, Qasim A, Budoff M. Coronary artery calcium score and risk of cardiovascular events without established coronary artery disease: a systemic review and meta-analysis. Coron Artery Dis. 2021 Jun 1;32(4):317-328. doi: 10.1097/MCA.0000000000000974. PMID: 33417339.

Agha AM, Pacor J, Grandhi GR, Mszar R, Khan SU, Parikh R, Agrawal T, Burt J, Blankstein R, Blaha MJ, Shaw LJ, Al-Mallah MH, Brackett A, Cainzos-Achirica M, Miller EJ, Nasir K. The Prognostic Value of CAC Zero Among Individuals Presenting With Chest Pain: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Oct;15(10):1745-1757. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.031. Epub 2022 Jun 15. PMID: 36202453.

Al-Mosawi AA, Nafakhi H, Alabayechi YS. Pericardial fat volume and coronary risk factors as predictors of non-calcified coronary plaque presence among patients with coronary calcium score = 0. Indian Heart J. 2024 Jan-Feb;76(1):51-53. doi: 10.1016/j.ihj.2023.12.006. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38128878; PMCID: PMC10943564.

Alqarqaz M, Zaidan M, Al-Mallah MH. Prevalence and predictors of atherosclerosis in symptomatic patients with zero calcium score. Acad Radiol. 2011 Nov;18(11):1437-41. doi: 10.1016/j.acra.2011.07.012. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21917486.

Alshahrani AM, Mahmood H, Wells GA, Hossain A, Rybicki FJ, Achenbach S, Al-Mallah MH, Andreini D, Bax JJ, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Cury RC, DeLago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic JA, Maffei E, Marques H, Pontone G, Raff G, Rubinshtein R, Shaw LJ, Villines TC, Lin FY, Min JK, Chow BJ. Point of Care Clinical Risk Score to Improve the Negative Diagnostic Utility of an Agatston Score of Zero: Averting the Need for Coronary Computed Tomography Angiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Sep;12(9):e008737. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008737. Epub 2019 Sep 17. Erratum in: Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Oct;12(10):e000031. doi: 10.1161/HCI.0000000000000031. PMID: 31526300; PMCID: PMC7099843.

Biavati F, Saba L, Boussoussou M, Kofoed KF, Benedek T, Donnelly P, Rodríguez-Palomares J, Erglis A, Štěchovský C, Šakalytė G, Čemerlić Ađić N, Gutberlet M, Dodd JD, Diez I, Davis G, Zimmermann E, Kępka C, Vidakovic R, Francone M, Ilnicka-Suckiel M, Plank F, Knuuti J, Faria R, Schröder S, Berry C, Ruzsics B, Rieckmann N, Kubiak C, Hansen KS, Müller-Nordhorn J, Maurovich-Horvat P, Sigvardsen PE, Benedek I, Orr C, Valente FX, Zvaigzne L, Suchánek V, Jankauskas A, Ađić F, Woinke M, Cadogan D, Lecumberri I, Thwaite E, Kruk M, Neskovic AN, Mancone M, Kuśmierz D, Feuchtner G, Pietilä M, Ribeiro VG, Drosch T, Delles C, Cau R, Fisher M, Merkely B, Kragelund C, Aurelian R, Kelly S, García Del Blanco B, Rubio A, Szilveszter B, Hove JD, Rodean I, Regan S, Cuéllar Calabria H, Édes IF, Larsen L, Hodas R, Napp AE, Haase R, Feger S, Mohamed M, Serna-Higuita LM, Neumann K, Dreger H, Rief M, Wieske V, Budoff MJ, Estrella M, Martus P, Bosserdt M, Dewey M; DISCHARGE Trial Group. Coronary Artery Calcium Score Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Stable Chest Pain. Radiology. 2024 Mar;310(3):e231557. doi: 10.1148/radiol.231557. PMID: 38441097.

Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, Martini C, Seitun S, Tedeschi C, De Rosa R, Arcadi T, Salamone I, Blandino A, Weustink AC, Mollet NR, De Feyter PJ, Krestin GP. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography in patients with a zero calcium score. Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):81-7. doi: 10.1007/s00330-009-1529-9. Epub 2009 Aug 6. PMID: 19657651.

Fyyaz S, Rasoul H, Miles C, Olabintan O, David S, Plein S, Alfakih K. ESC 2019 guidelines on chronic coronary syndromes: could calcium scoring improve detection of coronary artery disease in patients with low risk score. Findings from a retrospective cohort of patients in a district general hospital. JRSM Cardiovasc Dis. 2021 Jul 18;10:20480040211032789. doi: 10.1177/20480040211032789. PMID: 34349983; PMCID: PMC8293840.

Gabriel FS, Gonçalves LFG, Melo EV, Sousa ACS, Pinto IMF, Santana SMM, Matos CJO, Souto MJS, Conceição FMDS, Oliveira JLM. Atherosclerotic Plaque in Patients with Zero Calcium Score at Coronary Computed Tomography Angiography. Arq Bras Cardiol. 2018 May;110(5):420-427. doi: 10.5935/abc.20180063. Epub 2018 May 3. PMID: 29723329; PMCID: PMC5967134.

Han D, Klein E, Friedman J, Gransar H, Achenbach S, Al-Mallah MH, Budoff MJ, Cademartiri F, Maffei E, Callister TQ, Chinnaiyan K, Chow BJW, DeLago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Villines TC, Kim YJ, Leipsic J, Feuchtner G, Cury RC, Pontone G, Andreini D, Marques H, Rubinshtein R, Chang HJ, Lin FY, Shaw LJ, Min JK, Berman DS. Prognostic significance of subtle coronary calcification in patients with zero coronary artery calcium score: From

the CONFIRM registry. Atherosclerosis. 2020 Sep;309:33-38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.011. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32862086.

Lo-Kioeng-Shioe MS, Rijlaarsdam-Hermsen D, van Domburg RT, Hadamitzky M, Lima JAC, Hoeks SE, Deckers JW. Prognostic value of coronary artery calcium score in symptomatic individuals: A meta-analysis of 34,000 subjects. Int J Cardiol. 2020 Jan 15;299:56-62. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.003. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31229262.

Miller T, Hana D, Patel B, Conte J, Velu D, Avalon JC, Thyagaturu H, Sankaramangalam K, Shotwell M, Guzman DB, Kadiyala M, Balla S, Kim C, Zeb I, Patel B, Budoff M, Mills J, Hamirani YS. Predictors of non-calcified plaque presence and future adverse cardiovascular events in symptomatic rural Appalachian patients with a zero coronary artery calcium score. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2023 Sep-Oct;17(5):302-309. doi: 10.1016/j.jcct.2023.07.003. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37543447.

Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Kragholm KH, Sørensen HT, Leipsic J, Mæng M, Blaha MJ, Nørgaard BL. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 15;76(24):2803-2813. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.021. PMID: 33303068.

Mortensen MB, Caínzos-Achirica M, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Sand NPR, Maeng M, Bruun JM, Blaha MJ, Sørensen HT, Pareek M, Nasir K, Nørgaard BL. Association of Coronary Plaque With Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rates of Cardiovascular Disease Events Among Symptomatic Adults. JAMA Netw Open. 2022 Feb 1;5(2):e2148139. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48139. PMID: 35147685; PMCID: PMC8837910.

Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, Diederichsen A, Mickley H, Ovrehus K, Zamorano P, Gueret P, Schmermund A, Maffei E, Cademartiri F, Budoff M, Henein M. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study. Int J Cardiol. 2016 Mar 15;207:13-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.056. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26784565.

Pedersen ER, Hovland S, Karaji I, Berge C, Mohamed Ali A, Lekven OC, Kuiper KJ, Rotevatn S, Larsen TH. Coronary calcium score in the initial evaluation of suspected coronary artery disease. Heart. 2023 Apr 12;109(9):695-701. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321682. PMID: 36549683.

Petretta M, Daniele S, Acampa W, Imbriaco M, Pellegrino T, Messalli G, Xhoxhi E, Del Prete G, Nappi C, Accardo D, Angeloni F, Bonaduce D, Cuocolo A. Prognostic value of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in patients with intermediate risk of coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Aug;28(6):1547-56. doi: 10.1007/s10554-011-9948-5. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21922205.

Senoner T, Plank F, Beyer C, Langer C, Birkl K, Steinkohl F, Widmann G, Barbieri F, Adukauskaite A, Friedrich G, Bauer A, Dichtl W, Feuchtner GM. Gender Differences in the Atherosclerosis Profile by Coronary CTA in Coronary Artery Calcium Score Zero Patients. J Clin Med. 2021 Mar 15;10(6):1220. doi: 10.3390/jcm10061220. PMID: 33804095; PMCID: PMC8000978.

Shah S, Bellam N, Leipsic J, Berman DS, Quyyumi A, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chow BJ, Cury RC, Delago AJ, Dunning AL, Feuchtner GM, Hadamitzky M, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Lin FY, Chinnaiyan KM, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Gomez MJ, Min JK, Shaw LJ; CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry) Investigators. Prognostic significance of calcified plaque among symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease. J Nucl Cardiol. 2014 Jun;21(3):453-66. doi: 10.1007/s12350-014-9865-9. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24683047; PMCID: PMC4374635.

Williams MC, Moss A, Dweck M, Hunter A, Pawade T, Adamson PD, Shah ASV, Alam S, Maroules CD, van Beek EJ, Cury R, Nicol ED, Newby DE, Roditi G. Standardized reporting systems for computed tomography coronary angiography and calcium scoring: A real-world validation of CAD-RADS and CAC-DRS in patients with stable chest pain. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020 Jan-Feb;14(1):3-11. doi: 10.1016/j.jcct.2019.07.010. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31377034.

Yu YT, Hou ZH, Lu B, An YQ, Gao Y, Yin WH, Ren XS. Prevalence of coronary artery disease in symptomatic patients with zero coronary artery calcium score in different age population. Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Feb;37(2):723-729. doi: 10.1007/s10554-020-02028-8. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32979114.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Aggarwal NR, Knickelbine T, Tande A, Stoltzfus L, Lesser JR, Schwartz RS. Noncalcified plaque: relationship between results of multislice computed tomography, risk factors, and late clinical outcome. Catheter Cardiovasc Interv. 2011 Dec 1;78(7):1116-24. doi: 10.1002/ccd.23138. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21542104.	Wrong research question, unclear what the patient group was (Patients were referred for MSCTA by experienced cardiovascular clinicians for clinical indications regarding their coronary artery status.)
Chang, A. M. and Le, J. and Matsuura, A. C. and Litt, H. I. and Hollander, J. E.	Article is included in review of Abuzaid,
Cho, Yun-Kyeong and Nam, Chang-Wook and Koo, Bon-Kwon and Schulman-Marcus, Joshua and Hartaigh, Briain O. and Gransar, Heidi and Lu, Yao and Achenbach, Stephan and Al-Mallah, Mouaz and Andreini, Daniele and Bax, Jeroen J. and Budoff, Matthew J. and Cademartiri, Filippo and Callister, Tracy Q. and Chang, Hyuk-Jae and Chinnaiyan, Kavitha and Chow, Benjamin J. W. and Cury, Ricardo C. and Delago, Augustin and Feuchtner, Gudrun and Hadamitzky, Martin and Hausleiter, Jorg and Kaufmann, Philipp A. and Kim, Yong-Jin and Leipsic, Jonathon and Maffei, Erica and Marques, Hugo and Pontone, Gianluca and Raff, Gilbert L. and Rubinshtein, Ronen and Shaw, Leslee J. and Villines, Todd C. and Berman, Daniel S. and Jones, Erica C. and Pena, Jessica M. and Lin, Fay Y. and Min, James K.	Wrong study aim
Clerc, Olivier F. and Kaufmann, Basil P. and Possner, Mathias and Liga, Riccardo and Vontobel, Jan and Mikulicic, Fran and Grani, Christoph and Benz, Dominik C. and Fuchs, Tobias A. and Stehli, Julia and Pazhenkottil, Aju P. and Gaemperli, Oliver and Kaufmann, Philipp A. and Buechel, Ronny R.	Na data specific for CAC=0
Engbers, E. M. and Timmer, J. R. and Ottervanger, J. P. and Mouden, M. and Knollema, S. and Jager, P. L.	Included in review Lo-Kioeng-Shioe
Engbers, Elsemiek M. and Timmer, Jorik R. and Ottervanger, Jan Paul and Mouden, Mohamed and Knollema, Siert and Jager, Pieter L.	Wrong study aim
Groen, R. A. and van Dijkman, P. R. M. and Jukema, J. W. and Bax, J. J. and Lamb, H. J. and de Graaf, M. A.	Population of CAC=o is <100. Furthermore it is unclear if patients are all symptomatic.
Harrington, J. and Mody, P. and Blankstein, R. and Nasir, K. and Blaha, M. J. and Joshi, P. H.	Narrative review

Literature search strategy

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 1-1-2004 to 27-2-2025 for systematic reviews. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from 3 primary search concepts: (1) Angina pectoris (2) coronary artery calcium score = 0 and (3) CT angiography. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 406 records were imported for title/abstract screening**.**

Embase.com
27-2-2025

No.	Query	Results
#1	'association of coronary plaque with low-density lipoprotein cholesterol levels and rates of cardiovascular disease events among symptomatic adults':ti	1
#2	'a zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques':ti	1
#3	'the diagnostic and prognostic value of coronary calcium scoring in stable chest pain patients: a narrative review':ti	1
#4	'prognostic value of coronary artery calcium score in symptomatic individuals: a meta-analysis of 34,000 subjects':ti	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4
#6	'angina pectoris'/exp OR 'thorax pain'/exp OR 'coronary artery disease'/exp/mj OR 'coronary artery calcification'/exp OR angina*:ti,ab,kw OR stenocardia*:ti,ab,kw OR 'angor pectoris':ti,ab,kw OR 'cardiac syndrome x':ti,ab,kw OR 'chest pain':ti,ab,kw OR (((chest* OR thorax* OR thorac*) NEAR/4 (pain* OR discomfort OR distress OR ache*)):ti,ab,kw) OR thoracalgia:ti,ab,kw OR 'coronary calcification':ti,ab,kw	461329
#7	('coronary artery calcium score'/exp OR 'coronary artery calcification'/exp) AND (0:ti,kw OR zero:ti,kw OR 'low degree':ti,kw) OR 'cac = 0':ti,ab,kw OR (((cac OR ccs OR 'calcium score*' OR 'cac score*' OR 'ccs score*') NEAR/2 (0 OR zero OR low OR 'low degree')):ti,ab,kw)	4665
#8	#6 AND #7	2323
#9	'computed tomographic angiography'/de OR (((ct OR 'computed tomograph*') NEAR/3 (angio* OR arteriograph* OR vascular OR perfusion)):ti,ab,kw)	143588
#10	#8 AND #9	651
#11	#10 AND [2004-2025]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	328
#12	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'scoping review'/exp OR 'rapid review'/exp OR 'umbrella review'/exp OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'network meta-analysis'/exp OR 'networkmeta analy*':ti,ab,kw OR 'networkmetaanaly*':ti,ab,kw OR metaanaly*:ti,ab,kw OR 'meta analy*':ti,ab,kw OR metanaly*:ti,ab,kw OR prisma:ti,ab,kw OR prospero:ti,ab,kw OR metaanali*:ti,ab,kw OR 'meta anali*':ti,ab,kw OR metanali*:ti,ab,kw OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR systemic*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*) NEAR/3 literature):ti,ab,kw) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab,kw) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab,kw) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab,kw) OR (((literature NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) AND (search*:ti,ab,kw OR database*:ti,ab,kw OR 'data base*':ti,ab,kw)) OR (('data extraction*':ti,ab,kw OR 'data source*':ti,ab,kw) AND ('study selection*':ti,ab,kw OR 'studies selection*':ti,ab,kw)) OR ('search strateg*':ti,ab,kw AND 'selection criteria*':ti,ab,kw) OR ('data source*':ti,ab,kw AND 'data synth*':ti,ab,kw) OR medline*:ti,ab,kw OR pubmed*:ti,ab,kw OR 'pub med*':ti,ab,kw OR embase:ti,ab,kw OR cochrane*:ti,ab,kw OR (((critical* OR rapid*) NEAR/2 (review* OR overview* OR synth*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynth*:ti,ab,kw OR 'meta synth*':ti,ab,kw OR 'review* of review*':ti,ab,kw	1080937
#13	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'case control	17828717

	study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#14	#11 AND #12	8
#15	#11 AND #13 NOT #14	299
#16	#5 AND #15	2

23-1-2025

No.	Query	Results
#1	'angina pectoris'/exp OR 'thorax pain'/exp OR 'coronary artery disease'/exp/mj OR 'coronary artery calcification'/exp OR angina*:ti,ab,kw OR stenocardia*:ti,ab,kw OR 'angor pectoris':ti,ab,kw OR 'cardiac syndrome x':ti,ab,kw OR 'chest pain':ti,ab,kw OR (((chest* OR thorax* OR thorac*) NEAR/4 (pain* OR discomfort OR distress OR ache*)):ti,ab,kw) OR thoracalgia:ti,ab,kw OR 'coronary calcification':ti,ab,kw	459574
#2	'coronary artery calcium score'/exp OR 'cac score':ti,ab,kw OR 'calc* scor*':ti,ab,kw	17513
#3	#1 AND #2	8178
#4	('coronary artery calcium score'/exp OR 'coronary artery calcification'/exp) AND (0:ti,kw OR zero:ti,kw OR 'low degree':ti,kw) OR 'cac = 0':ti,ab,kw OR (((cac OR ccs OR 'calcium score*' OR 'cac score*' OR 'ccs score*') NEAR/2 (0 OR zero OR low OR 'low degree')):ti,ab,kw)	4648
#5	#1 AND #4	2302
#6	'prognostic value of coronary artery calcium score in symptomatic individuals: a meta-analysis of 34,000 subjects':ti	1
#7	'the diagnostic and prognostic value of coronary calcium scoring in stable chest pain patients: a narrative review':ti	1
#8	'a zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques':ti	1
#9	'association of coronary plaque with low-density lipoprotein cholesterol levels and rates of cardiovascular disease events among symptomatic adults':ti	1
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4
#11	#5 AND #10	4
#12	#5 NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR infant*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw OR boy*:ti,ab,kw OR teen:ti,ab,kw OR teens:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR pediatr*:ti,ab,kw OR paediatr*:ti,ab,kw OR puber*:ti,ab,kw) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw))	2018
#13	#12 AND [2004-2025]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	985

#14	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'scoping review'/exp OR 'rapid review'/exp OR 'umbrella review'/exp OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'network meta-analysis'/exp OR 'networkmeta analy*':ti,ab,kw OR 'networkmetaanaly*':ti,ab,kw OR metaanaly*:ti,ab,kw OR 'meta analy*':ti,ab,kw OR metanaly*:ti,ab,kw OR prisma:ti,ab,kw OR prospero:ti,ab,kw OR metaanali*:ti,ab,kw OR 'meta anali*':ti,ab,kw OR metanali*:ti,ab,kw OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR systemic*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*) NEAR/3 literature):ti,ab,kw) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab,kw) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab,kw) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab,kw) OR (((literature NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) AND (search*:ti,ab,kw OR database*:ti,ab,kw OR 'data base*':ti,ab,kw)) OR (('data extraction*':ti,ab,kw OR 'data source*':ti,ab,kw) AND ('study selection*':ti,ab,kw OR 'studies selection*':ti,ab,kw)) OR ('search strateg*':ti,ab,kw AND 'selection criteria*':ti,ab,kw) OR ('data source*':ti,ab,kw AND 'data synth*':ti,ab,kw) OR medline*:ti,ab,kw OR pubmed*:ti,ab,kw OR 'pub med*':ti,ab,kw OR embase:ti,ab,kw OR cochrane*:ti,ab,kw OR (((critical* OR rapid*) NEAR/2 (review* OR overview* OR synth*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynth*:ti,ab,kw OR 'meta synth*':ti,ab,kw OR 'review* of review*':ti,ab,kw	1114174
#15	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#16	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((‘or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	15726515
#17	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4188947
#18	#13 AND #14	42
#19	#13 AND (#15 OR #16) NOT #18	1017
#20	#13 AND #17 NOT #18 NOT #19	4
#21	#18 OR #19 OR #20	1073
#22	'diagnostic procedure'/exp OR 'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement	25973938

	precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR (((false OR true) NEAR/3 (negative OR positive)):ti,ab) OR diagnos*:ti,ab	
#23	#13 AND #22 NOT #18	1051
#24	#21 OR #23	1119
#25	#19 AND #23	990
#26	#23 NOT #21	57
#27	'coronary artery calcium score'/exp AND (0:ti,kw OR zero:ti,kw OR 'low degree':ti,kw)	193
#28	'coronary artery calcification'/exp	9204

Ovid/Medline

27-2-2025

#	Searches	Results
1	exp Angina Pectoris/ or exp Chest Pain/ or exp Coronary Artery Disease/ or angina*.ti,ab,kf. or stenocardia*.ti,ab,kf. or angor pectoris.ti,ab,kf. or cardiac syndrome x.ti,ab,kf. or chest pain.ti,ab,kf. or ((chest* or thorax* or thorac*) adj4 (pain* or discomfort or distress or ache*)).ti,ab,kf. or thoracalgia.ti,ab,kf. or coronary calcification.ti,ab,kf.	201848
2	("cac = 0" or ((cac or ccs or calcium score* or cac score* or ccs score*) adj2 ("0" or zero or low or low degree))).ti,ab,kf.	1172
3	Computed Tomography Angiography/ or ((ct or computed tomograph*) adj3 (angio* or arteriograph* or vascular or perfusion)).ti,ab,kf.	62318
4	1 and 2 and 3	224
5	limit 4 to yr="2004 -Current"	222
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	812223
7	5 and 6	6
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4971214
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5917209
10	(5 and (8 or 9)) not 7	170

5

23-1-2025

#	Searches	Results
1	exp Angina Pectoris/ or exp Chest Pain/ or exp Coronary Artery Disease/ or angina*.ti,ab,kf. or stenocardia*.ti,ab,kf. or angor pectoris.ti,ab,kf. or cardiac syndrome x.ti,ab,kf. or chest pain.ti,ab,kf. or ((chest* or thorax* or thorac*) adj4 (pain* or discomfort or distress or ache*)).ti,ab,kf. or thoracalgia.ti,ab,kf. or coronary calcification.ti,ab,kf.	201076
2	("cac = 0" or ((cac or ccs or calcium score* or cac score* or ccs score*) adj2 ("0" or zero or low or low degree))).ti,ab,kf.	1165
3	1 and 2	747

4	3 not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediatr*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	747
5	limit 4 to yr="2004 -Current"	721
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	803222
7	5 and 6	26
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4938656
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5887267
10	(5 and (8 or 9)) not 7	553
11	exp Prognosis/ or Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivaria*.ti,ab,kf. or prognos*.ti,ab,kf.	4671264
12	5 and 11	523
13	12 not 10	106