

CAT
Critically Appraised Topic

De concordantie van de Friedewald formule, de Martin-Hopkins formule en de Sampson formule ter berekening van LDL cholesterol met de apolipoproteïne B concentratie

Author: Pieter-Jan Briers
Supervisor: Prof. Dr. M. Langlois
Date: 14/09/2021

CLINICAL BOTTOM LINE

De Friedewald formule is sinds hij werd opgesteld in 1972 de meest gebruikte formule ter berekening van het LDL cholesterol. Deze formule heeft echter enkele tekortkomingen die door de introductie van nieuwe lipiden-verlagende therapieën en lagere LDL cholesterol streefwaarden belangrijker zijn geworden. Om deze reden werden nieuwe formules ter berekening van het LDL cholesterol opgesteld en gevalideerd waarvan de Martin-Hopkins formule en de Sampson formule er twee zijn.

De correlatiecoëfficiënt en concordantie van deze drie formules met apoB, een surrogaat merker voor het aantal LDL partikels werden bepaald en onderling vergeleken. Hieruit bleek dat de Martin-Hopkins formule een significant betere correlatie en concordantie vertoonde met apoB in de volledige dataset van 1179 patiënten en in de subgroep met hypertriglyceridemische patiënten (175 - 400 mg/dL) dan de Friedewald formule. Deze resultaten impliceren dat de Martin-Hopkins formule een betere predictor is van het CV-risico dat gerelateerd is met het aantal LDL partikels dan de Friedewald formule, wat in combinatie met de huidige evidentie rond de mindere nauwkeurigheid van de Friedewald formule in patiënten met hypertriglyceridemie en met lage LDL cholesterol concentraties (< 70 mg/dL) een drijfveer is om van de Friedewald formule over te schakelen op de Martin-Hopkins formule voor het berekenen van het LDL cholesterol.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Zowel de Europese als de Amerikaanse richtlijnen bevestigen dat reductie van het low density lipoproteïne (LDL) cholesterol het hoofddoelwit is van lipiden-verlagende therapie voor cardiovasculaire preventie (1,2). Dit is het gevolg van meerdere klinische studies en meta-analyses waarin is aangetoond dat het verlagen van het LDL-cholesterol (LDLC) een verminderd risico op coronaire hartziekten gaf. Bovendien toonde epidemiologische studies aan dat mensen met een hoog risico voor coronaire hartziekten hogere LDLC concentraties hadden (3).

De bepaling van lipiden in serum wordt door artsen gebruikt om het atherosclerotisch cardiovasculair risico van een patiënt in te schatten. Dit wordt hoofdzakelijk gedaan voor patiënten met diabetes mellitus, klinisch waarneembare cardiovasculaire aandoeningen, chronische nierziekte, auto-immuunaandoeningen en in

patiënten met andere cardiovasculaire risico factoren zoals obesitas, hypertensie en roken. Verder wordt aangeraden om lipiden te bepalen bij gezonde mannen boven de 40 jaar en gezonde vrouwen boven de 50 jaar (4). Een standaard lipiden testpanel bestaat uit de metingen van totaal cholesterol (TC), triglyceriden (TG), LDLC, high density lipoproteïne cholesterol (HDL) en non-HDL (5).

Het LDLC wordt in de meeste laboratoria berekend met de Friedewald formule. Deze formule werd in 1972 gepubliceerd en is sindsdien de standaard voor het berekenen van het LDLC (5). Het LDLC wordt als volgt berekend: $LDLC = TC - HDL - VLDL$ waarin VLDL ingeschat wordt als $TG/5$ (waarbij TG in mg/dL uitgedrukt is). Er wordt dus de assumptie gemaakt dat er een constante verhouding is tussen het VLDL en de TG in de VLDL partikels. Dit is *in vivo* niet het geval, zeker niet wanneer er hoge TG waarden (200-400 mg/dL) gemeten worden. Dan zullen de VLDL partikels in verhouding meer TG bevatten en zal de factor vijf onvoldoende corrigeren voor de gestegen TG waarden. Bij hoge TG waarden zal het LDLC dus onderschat worden en bij waarden boven de 400 mg/dL wordt de formule zelfs onbruikbaar. Bij deze waarden wordt er aanbevolen om gebruik te maken van een directe enzymatische bepaling van het LDLC (6). Doordat de prevalentie van diabetes mellitus type 2 en obesitas zijn toegenomen, komen hogere triglyceridewaarden die de berekening van het LDLC minder nauwkeurig maken vaker voor (ongeveer 25% van de algemene populatie heeft TG >175 mg/dL) (5). Bovendien schat de formule het LDLC minder accuraat in bij lage concentraties (< 70 mg/dL) van het LDLC. Dit is te wijten aan het feit dat de VLDL term van de formule een relatief grotere fractie uitmaakt van het TC bij lage LDLC concentraties (7). Deze tekortkoming was geen majeur probleem toen de formule opgesteld werd in de jaren '70, maar is belangrijker geworden omdat nieuwe richtlijnen opgesteld werden die stellen dat in secundaire preventie LDLC waarden onder de 70 mg/dL en 55 mg/dL voor respectievelijk hoog en zeer hoog risico patiënten nagestreefd moeten worden (1,5). Verder zijn lage LDLC waarden prevalenter geworden na de introductie van nieuwe lipiden-verlagende therapieën zoals krachtigere statines (met of zonder ezetimibe) en vooral de PCSK9 inhibitoren. Als reactie op deze onvolmaaktheden van de Friedewald formule werden er verschillende alternatieve formules opgesteld om het LDLC in te schatten (8–12).

In deze CAT zullen twee recent gevalideerde formules vergeleken worden met de Friedewald formule door de LDLC waarden te correleren met apolipoproteïne B (apoB) waarden. Het gaat hierbij om de Martin-Hopkins formule en de Sampson formule. Uit de literatuur is gebleken dat beide formules het LDLC beter inschatten dan de Friedewald formule vergeleken met de ultracentrifugatie referentiemethode, de bèta-kwantificatie methode (11–13). Omdat het voor deze studie niet mogelijk was om alle stalen met de arbeidsintensieve, bèta-kwantificatiemethode te vergelijken werd er geopteerd om apoB waarden als comparator te gebruiken. ApoB is het lipoproteïne dat deel uitmaakt van zowel de LDL, IDL, VLDL, Lp(a) en de chylomicronen partikels. Omdat elk partikel 1 apoB molecule bevat is het een ondubbelzinnige maat voor het aantal atherogene lipoproteïnen-partikels. Van het totaal gemeten apoB maakt het apoB-100 afkomstig van LDL partikels de grootste fractie uit (>90%), wat apoB een goede surrogaat merker voor het LDLC maakt. Bovendien is

aangetoond dat apoB een even goede of soms zelfs betere correlatie vertoont met het cardiovasculair risico van een patiënt dan LDLC (14,15). Vergelijking met een directe enzymatische LDLC methode als comparator is niet aangewezen omdat de commercieel beschikbare LDLC assays van verschillende fabrikanten niet geharmoniseerd zijn en een variabele bias vertonen t.o.v. de bèta-kwantificatie methode in hypertriglyceridemische monsters, ondanks de beschikbaarheid van het CDC standaardisatie programma (5).

QUESTION(S)

- 1) *Hoe verhouden de Friedewald, de Martin-Hopkins en de Sampson formule zich ten opzichte van apoB, gebruikt als surrogate merker van het aantal LDL partikels?*
- 2) *Welke formule geeft de nauwkeurigste inschatting van het cardiovasculair risico, gebaseerd op de apoB concentratie?*

IntroductieAlternatieve formules ter berekening van het LDLC

In deze CAT zal naast de welgekende Friedewald formule (LDL-F) nog twee andere formules gebruikt worden om het LDLC in te schatten. De eerste formule is de Martin-Hopkins formule (LDL-MH) ontwikkeld door Dr. Martin aan de Johns Hopkins University, USA. Deze formule is gebaseerd op de LDL-F en biedt een antwoord aan de tekortkomingen daarvan. Dit werd gedaan door de vaste TG/VLDLC factor 5 te vervangen door een variabele factor om het VLDLC in te schatten (12). Deze factor wordt gehaald uit een tabel met 180 cellen waarin de factor afhankelijk is van de non-HDLc waarde en de TG waarde van het staal (zie attachment 1). De tabel werd opgesteld door het standaard lipidenpanel te bepalen voor 900 605 stalen waarbij de LDLc waarden gemeten werden met densiteitsgradiënt ultracentrifugatie. Door gebruik te maken van multiple lineaire regressie werd gevonden dat de variatie van de TG/VLDLC ratio voor 65% afhankelijk is van de variatie in non-HDLc en TG. Beide parameters werden daarom gebruikt als stratificatiecriteria in de tabel. Nadien werd, in een validatiedataset van 450 303 stalen, de concordantie van direct gemeten LDLc met de Martin-Hopkins formule en met LDL-F vergeleken. Hieruit bleek dat de LDL-MH een betere concordantie vertoonde tov de directe methode dan LDL-F waarbij het verschil uitgesproken was bij LDLc waarden < 70 mg/dL (7). Dit werd bevestigd in een studie waarin LDL-F en LDL-MH vergeleken worden met de ultracentrifugatie referentiemethode. Ook hier schatte de LDL-MH het LDLc nauwkeuriger in dan LDL-F bij lage LDLc waarden (16).

De tweede formule is de Sampson formule (LDL-S). Deze formule werd opgesteld door Sampson et al. met als doel het LDLc accurater in te schatten bij patiënten met hypertriglyceridemie (TG > 400 mg/dL) en bij patiënten met lage LDLc waarden (11). De vergelijking werd opgesteld in twee stappen. Eerst werd er op basis van bèta-kwantificatie VLDLC resultaten via multiple regressie, een bivariate kwadratische vergelijking opgesteld die de VLDLC waarde inschat. Vervolgens werd op basis van bèta-kwantificatie LDLc waarden een vergelijking opgesteld waarin de bekomen VLDLC term gebruikt werd. De data set bestond uit 18 715 LDLc resultaten van een populatie waarin hypertriglyceridemie frequent voorkwam. Deze resultaten werden verdeeld over een even grote training- en validatiedataset. Volgende vergelijking werd bekomen waarbij de bivariate kwadratische vergelijking die de VLDLC waarde inschat tussen haakjes staat:

$$LDLC = \frac{TC}{0.948} - \frac{HDLc}{0.974} - \left(\frac{TG}{8.56} + \frac{TG \times non-HDLc}{2140} - \frac{TG^2}{16\ 100} \right) - 9.44$$

Sampson et al. toonde aan dat de nieuwe formule het LDLc accurater inschat dan LDL-F en LDL-MH voor patiënten met hypertriglyceridemie. Bovendien bekwam LDL-S een gelijkaardige LDLc behandelingscategorieën misclassificatiepercentage voor stalen met een TG waarde tot 800 mg/dL als LDL-F

uitkomt voor stalen met een TG waarde tot 400 mg/dL. Wat de Sampson formule bruikbaar maakt tot TG waarden van 800 mg/dl. Bovendien is LDL-S accurater dan LDL-F bij patiënten met lage LDL-C concentraties. Bij patiënten met normolipidemie waren de resultaten gelijkaardig aan deze bekomen met de Friedewald en de Martin-Hopkins formule (11).

Materiaal en methoden

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestaat uit alle patiënten waarvoor TC, TG, HDLC, LDL-C en apoB werden bepaald in het AZ Sint-Jan ziekenhuis te Brugge van 1 januari 2012 tot en met 31 december 2014, met exclusie van patiënten met TG > 400 mg/dL. Gedurende deze periode liep er in het ziekenhuis de Asklepios studie. De Asklepios studie is een longitudinale studie die de associatie tussen verouderen, cardiovasculaire hemodynamiek en inflammatie in (preklinische) cardiovasculaire aandoeningen bestudeert. Op het tijdstip van inclusie, in 2004, werden gezonde vrijwilligers zonder cardiovasculaire aandoeningen en diabetes mellitus type 1 en 2 met een leeftijd van 35-55 jaar geïnccludeerd (17). In de periode van 2012-2014 werden er in het AZ Sint-Jan Brugge 761 patiëntestalen geanalyseerd in het kader van de Asklepios studie. Naast deze 761 stalen waren er nog 418 interne stalen waarvoor het volledige lipidenpanel bepaald werd. Deze stalen waren afkomstig van verschillende afdelingen in het ziekenhuis en vertegenwoordigen een heterogene groep van patiënten met en zonder dyslipidemie of cardiovasculaire aandoeningen. In het totaal werden er dus 1179 stalen geïnccludeerd in de studie. Omdat de studie gebruikt maakt van anonieme data is het vrijgesteld van goedkeuring door een ethisch comité.

Laboanalyses

TC, TG en HDLC werden op de Cobas 8000 van Roche Diagnostics gekwantificeerd. ApoB werd via Immunonefelometrie op de BN-Prospec van Siemens bepaald. Omdat de studie retrospectief over een lange periode loopt werd er gebruikt gemaakt van verschillende reagens- en kalibratorloten. LDL-F werd automatisch berekend door het laboratorium informatica systeem MOLIS. De Sampson en Martin-Hopkins formules werden gebruikmakend van Excel berekend.

Statistische analyses

De statistische analyses werden uitgevoerd gebruikmakend van MedCalc versie 17.6. De Spearman correlatiecoëfficiënten en de concordantie analyses werden gebruikt om het verband tussen apoB en de drie formules te bestuderen. De correlatiecoëfficiënten werden onderling met elkaar vergeleken via een z-test op Fisher z-getransformeerde correlatiecoëfficiënten. Het aantal concordante en discordante resultaten ten opzichte van de apoB concentratie werd statistisch vergeleken met behulp van de chi-kwadraat test. Om de

verschillende LDLC formules met elkaar te vergelijken werd er gebruik gemaakt van Passing-Bablok (PB) regressie en Bland-Altman (BA) plots. Mediane waarden werden met elkaar vergeleken aan de hand van de Mann-Whitney test. Tweezijdige p-waarden kleiner dan 0.05 werden als statistisch significant beschouwd.

Eindpunten

Het hoofddoel van de studie is om het verband van de verschillende formules ter berekening van de LDLC met apoB, gebruikt als surrogate merker van het aantal LDL partikels, na te gaan. Hierbij zal zowel de correlatie als de concordantie van de drie formules met apoB met elkaar vergeleken worden. Deze vergelijkingen zullen ook gemaakt worden in de subgroepen met TG > 175 mg/dL (definitie van hypertriglyceridemie) en met LDL-F < 70 mg/dL (hoog-risico targetwaarde). Tot slot, zullen de drie formules onderling vergeleken worden aan de hand van PB regressie en BA plots.

Resultaten en discussie

De basiskenmerken van de studiepopulatie staan vermeld in tabel 1. In deze studiepopulatie bedraagt de mediane waarden voor TC, TG en HDLC respectievelijk 203 mg/dL, 97 mg/dL en 59 mg/dL. De mediane LDLC waarden tussen de formules verschilt nauwelijks. Ze bedragen respectievelijk 118 mg/dL, 121 mg/dL en 119 mg/dL voor de Friedewald, Sampson en Martin-Hopkins formule, waarbij er geen significant verschil bekomen wordt met de Mann-Whitney test. De mediane apoB waarde bedraagt 0.93 g/L in deze dataset.

Tabel 1: basiskenmerken

	N	Median	95% CI	2.5 - 97.5 P
TC (mg/dL)	1179	203	200 - 206	118 - 285
TG (mg/dL)	1179	97	92 - 100	40 - 301
HDL (mg/dL)	1179	59	58 - 61	28 - 102
Non-HDL (mg/dL)	1179	143	139 - 145	69 - 222
LDL-F (mg/dL)	1179	118	116 - 121	49 - 195
LDL-S (mg/dL)	1179	121	119 - 123	52 - 199
LDL-MH (mg/dL)	1179	119	117 - 122	52 - 195
Apo B (g/L)	1179	0,93	0,91 - 0,94	0,50 - 1,44

Correlatie tussen apoB en de LDLC formules

De Spearman correlatiecoëfficiënten tussen apoB en LDLC voor de Friedewald, Sampson en Martin-Hopkins formule bedragen respectievelijk 0.845, 0.864 en 0.886 (tabel 2). Dit illustreert dat de drie formules een goede correlatie vertonen met apoB. De correlatie tussen LDL-MH en de apoB concentratie is significant hoger dan deze tussen de LDL-F en de apoB concentratie (tabel 3). De correlatie van LDL-S met apoB verschilt niet significant van de correlatie tussen LDL-F en apoB.

Tabel 2: Spearman correlatiecoëfficiënten

	apoB	
	Corelatie coëfficiënt (95% CI)	P-waarden
Volledige dataset (N = 1179)		
LDL-F	0.845 (0.828-0.861)	< 0.0001
LDL-S	0.864 (0.849-0.878)	< 0.0001
LDL-MH	0.886 (0.873-0.898)	< 0.0001
LDL-F < 70 mg/dL (N = 115)		
LDL-F	0.408 (0.243-0.550)	< 0.0001
LDL-S	0.601 (0.469-0.706)	< 0.0001
LDL-MH	0.672 (0.557-0.761)	< 0.0001
TG > 175 mg/dL (N = 238)		
LDL-F	0.855 (0.817-0.886)	< 0.0001
LDL-S	0.860 (0.823-0.890)	< 0.0001
LDL-MH	0.870 (0.853-0.898)	< 0.0001

In de tabel staan de Spearman correlatiecoëfficiënten tussen de apoB concentratie en de verschillende LDLC berekeningen afgebeeld met hun bijhorende 95% betrouwbaarheidsintervallen. De correlatiecoëfficiënten werden bepaald voor de volledige dataset, de subgroep LDLC < 70 mg/dL en de subgroep TG > 175 mg/dL.

In de subgroep LDLC < 70 mg/dL liggen de correlatiecoëfficiënten beduidend lager dan in de volledige dataset. Dit kan te wijten zijn aan het feit dat de formules het LDLC in deze subgroep minder nauwkeurig inschatten, wat uitvoerig beschreven is voor de Friedewald formule, welke in deze subgroep de laagste correlatiecoëfficiënt heeft (7,11,16,18). Bovendien omvat de apoB concentratie naast het apoB afkomstig van de LDL partikels ook het apoB afkomstig van de VLDL partikels welke bij lagere LDLC concentraties een relatief grotere fractie zullen uitmaken van het totale apoB. Hierdoor zal het apoB in deze subgroep een lichte overschatting zijn van het aantal LDL partikels wat de mindere correlatie in deze subgroep kan verklaren (15). Een derde mogelijke verklaring is dat patiënten met lagere LDLC waarden op lipiden verlagende therapie staan. Het is geweten dat zulke therapie de cholesterol concentratie in de LDL partikels doet afnemen, maar in mindere mate het aantal LDL partikels doet afnemen. Dit fenomeen kan de mindere correlatie tussen LDLC en apoB verklaren (19). Net zoals in de volledige dataset vertoont de Martin-Hopkins formule een significant hogere correlatie met apoB dan LDL-F (Tabel 3). Wederom is er geen significant verschil tussen LDL-S en LDL-F.

In de subgroep TG >175 mg/dL zijn er geen significante verschillen tussen de formules aangetoond, alhoewel vertoont ook hier LDL-MH de hoogste correlatiecoëfficiënt met apoB. Verder liggen de correlatiecoëfficiënten in dezelfde grootte-orde als in de volledige dataset. Dit blijft onverwacht omdat de apoB concentratie geen onderscheid maakt tussen het apoB afkomstig van de LDL of de VLDL partikels en er bij hypertriglyceridemie

meer VLDL partikels zijn (15). Echter zal zelfs bij piek postprandiale TG waarden het aantal VLDL partikels nooit meer dan 10% van het totale aantal LDL partikels bedragen (5).

Tabel 3: Vergelijking van Spearman correlatiecoëfficiënten

	LDL-F	LDL-S	LDL-MH
	P-waarden		
Volledige dataset (N = 1179)			
LDL-F		0.0873	0.0001
LDL-S	0.0873		0.0225
LDL-MH	0.0001	0.0225	
LDL-F < 70 mg/dL (N = 115)			
LDL-F		0.0504	0.0043
LDL-S	0.0504		0.3705
LDL-MH	0.0043	0.3705	
TG > 175 mg/dL (N = 238)			
LDL-F		0.8377	0.5251
LDL-S	0.8377		0.6667
LDL-MH	0.5251	0.6667	

In de tabel staat een matrix waarin de correlatie coëfficiënten van de drie formules met apoB statistisch met elkaar vergeleken worden. Significante p-waarden (< 0.05) zijn in het lichtblauw aangeduid.

Concordantie op basis van behandelingsdrempelwaarden

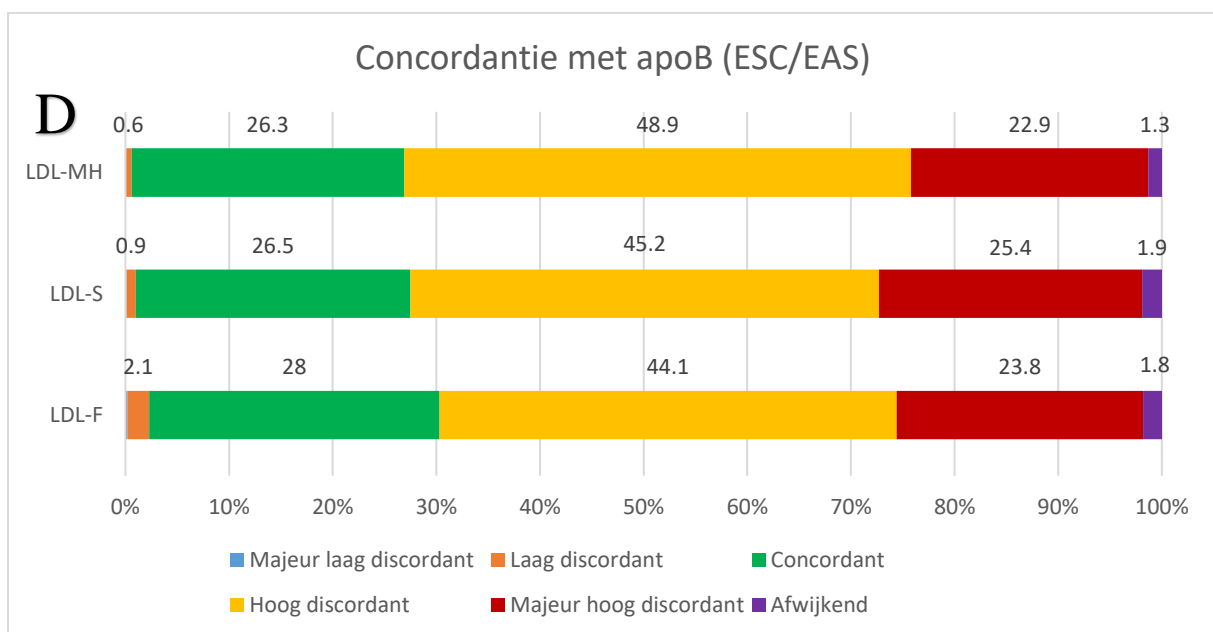
Voor de concordantie analyse werd er geopteerd om gebruik te maken van behandelingsdrempelwaarden (therapeutische doelstellingen) om de data te stratificeren. De drempelwaarden uit de guidelines van de European Society of Cardiology en de European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) van 2019 werden gebruikt en zijn voor LDL-C < 55 mg/dL (zeer hoog risico), < 70 mg/dL (hoog risico), < 100 mg/dL (matig risico) en < 115 mg/dL (laag risico) (1). Deze guideline schuift ook behandelingsdrempelwaarden voor apoB naar voor als secundaire target in patiënten met milde tot matige hypertriglyceridemie (175–880 mg/dL) met inclusie van patiënten met obesitas of het metabool syndroom, diabetes en chronische nierinsufficiëntie. Deze apoB targets zijn: < 0.65 g/L (zeer hoog), < 0.80 g/L (hoog), < 1.00 g/L (matig) en < 1.20 g/L voor laag risico patiënten.

Figuur 1: Concordantieanalyse op basis van behandelingsdrempelwaarden van ESC/EAS

A		apoB (g/L)				
		< 0,65	0,65 - < 0,80	0,80 - < 1,00	1,00 - < 1,20	≥ 1,20
LDL-F (mg/dL)	< 55	34	7	1	0	0
	55 - < 70	47	19	7	0	0
	70 - < 100	39	117	73	10	1
	100 - < 115	3	42	102	34	1
	≥ 115	2	16	200	254	170

B		apoB (g/L)				
		< 0,65	0,65 - < 0,80	0,80 - < 1,00	1,00 - < 1,20	≥ 1,20
LDL-S (mg/dL)	< 55	35	5	0	0	0
	55 - < 70	47	17	2	0	0
	70 - < 100	37	120	62	4	1
	100 - < 115	4	43	100	28	0
	≥ 115	2	16	219	266	171

C		apoB (g/L)				
		< 0,65	0,65 - < 0,80	0,80 - < 1,00	1,00 - < 1,20	≥ 1,20
LDL-MH (mg/dL)	< 55	35	3	0	0	0
	55 - < 70	52	18	1	0	0
	70 - < 100	34	134	66	2	0
	100 - < 115	2	35	115	20	1
	≥ 115	2	11	201	276	171



Figuur 1: Bevat de concordantie analyses op basis van de ESC/EAS risicocriteria tussen apoB en het LDLC berekend met de Friedewald formule (A), de Sampson formule (B) en de Martin-Hopkins formule (C). In figuur 1 D staat voor de drie formules het percentage aan resultaten die concordant, hoog discordant, laag discordant, majeure hoog discordant, majeure laag discordant en afwijkend waren ten opzichte van de apoB drempelwaarden. Discordant betekent dat het LDLC de resultaten 1 categorie te hoog of te laag classificeert en

majeur discordant betekend dat het LDL-C de resultaten meer dan 1 categorie te hoog of te laag classificeert. Afwijkende waarden worden meer dan 2 categorieën gemisclassificeert.

De concordantie tussen LDL-C en apoB op basis van de behandelingsdrempelwaarden is laag en bedraagt respectievelijk 28.0 %, 26.5 % en 26.3 % voor de Friedewald, Sampson en Martin-Hopkins formule (figuur 1D). Opvallend is dat het LDL-C systematisch in een hogere categorie uitkomt dan het, op basis van de apoB drempelwaarde, zou moeten uitkomen. Dit leidt tot hoge percentages aan hoog discordante LDL-C resultaten. Zo is bijvoorbeeld 67.9 % van de stalen discordant in het hoge gebied voor de LDL-C formule terwijl er 2.3 % discordant is langs de lage kant. Bovendien worden 23.8 % van de LDL-C resultaten meer dan 1 categorie te hoog ingeschat op basis van de apoB drempelwaarden. Deze resultaten doen vermoeden dat de apoB drempelwaarden die naar voor geschoven worden door de ESC/EAS niet overeenkomen met de populatie-equivalente, qua risicogroep corresponderende, LDL-C drempelwaarden. Ten slotte, werden er geen significante verschillen waargenomen aan concordante resultaten tussen de verschillende formules (zie attachment 2).

De LDL-C drempelwaarden van de ESC/EAS werden vastgelegd door de conclusies uit verschillende onderzoeksmethoden samen te leggen (zoals fundamenteel onderzoek, klinische observaties, genetica, epidemiologie, gerandomiseerde studies, ...) (1,3). Verder werd er gebruikt gemaakt van verschillende meta-analyses die het verband tussen cardiovasculair risico en LDL-C verlagende therapie bestuderen (20–22). Bovendien worden de LDL-C drempelwaarden al een lange tijd gebruikt en zijn ze goed ingeburgerd bij artsen (4). De apoB drempelwaarden daarentegen werden niet zo uitvoerig bestudeerd met betrekking tot hun klinische performantie (risicofratificatie) in gerandomiseerde studies (1). Dit doet vermoeden dat de apoB drempelwaarden arbitrair opgesteld zijn en aangepast moeten worden om hetzelfde risico te weerspiegelen als de gelijknamige LDL-C drempelwaarden. Daarbij komt dat de hoog risico target van apoB (0.80 mg/dL) overeenkomt met ongeveer het 25^{ste} percentiel van de populatie terwijl de qua risicogroep equivalente LDL-C drempelwaarde (70 mg/dL) overeenkomt met slechts het 2.5^{de} percentiel van de populatie (23).

Om deze hypothese te toetsen werd de concordantie analyse voor dezelfde dataset herhaald, maar ditmaal werden er populatie-equivalente apoB waarden gelinkt aan de verschillende risicogroepen. Er werd gekozen om LDL-C en apoB te matchen aan de hand van populatiepercentielen afkomstig uit de dataset van de "Copenhagen general population study" (24). Omdat de volledige dataset niet ter onze beschikking stond werd gebruikt gemaakt van de populatiepercentielen van 54 129 vrouwen uit de studie die geen lipiden-verlagende therapie kregen, raadpleegbaar via Langlois et al. (5). Specifieke waarden die niet vermeld werden in de tabel werden met behulp van lineaire extrapolatie afgeleid. Via deze weg werden volgende apoB waarden bekomen: Zeer hoog risico (< 0.51 g/L), hoog risico (< 0.62 g/L), matig risico (< 0.82 g/L) en laag risico (< 0.93 g/L).

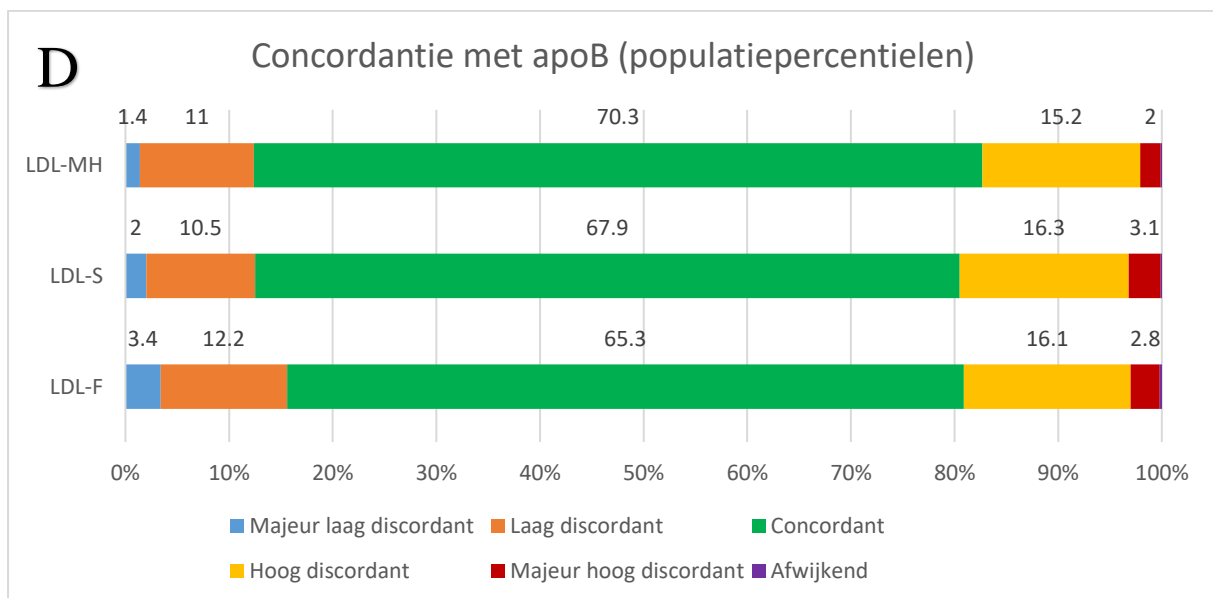
Concordantie op basis van populatiepercentielen

Figuur 2: Concordantieanalyse op basis van populatiepercentielen

A		apoB (g/L)				
		< 0,51	0,51 - < 0,62	0,62 - < 0,82	0,82 - < 0,93	≥ 0,93
LDL-F (mg/dL)	< 55	20	12	9	1	0
	55 - < 70	8	30	29	5	0
	70 - < 100	3	23	146	42	26
	100 - < 115	0	3	54	64	61
	≥ 115	0	1	27	105	509

B		apoB (g/L)				
		< 0,51	0,51 - < 0,62	0,62 - < 0,82	0,82 - < 0,93	≥ 0,93
LDL-S (mg/dL)	< 55	21	12	7	0	0
	55 - < 70	7	31	27	1	0
	70 - < 100	3	21	148	36	16
	100 - < 115	0	4	53	69	49
	≥ 115	0	1	30	111	532

C		apoB (g/L)				
		< 0,51	0,51 - < 0,62	0,62 - < 0,82	0,82 - < 0,93	≥ 0,93
LDL-MH (mg/dL)	< 55	21	12	5	0	0
	55 - < 70	7	35	29	0	0
	70 - < 100	3	19	161	42	11
	100 - < 115	0	2	51	73	47
	≥ 115	0	1	19	102	539



Figuur 2: Bevat de concordantie analyses op basis van de populatiepercentielen risicoclassificatie tussen apoB en het LDL-C berekend met de Friedewald formule (A), de Sampson formule (B) en de Martin-Hopkins formule (C). In figuur 2 D staat voor de drie formules het percentage aan resultaten die concordant, hoog discordant, laag discordant, majeure hoog discordant, majeure laag discordant en afwijkend waren ten opzichte van de apoB drempelwaarden. Discordant betekend dat het LDL-C de resultaten 1 categorie te hoog of

te laag classificeert en majeur discordant betekend dat het LDLC de resultaten meer dan 1 categorie te hoog of te laag classificeert. Afwijkende waarden worden meer dan 2 categorieën gemisclassificeert.

De concordantie analyse gebaseerd op populatiepercentielen komt een betere concordantie uit die 65.3 %, 67.9 % en 70.3 % bedraagt voor respectievelijk de Friedewald, Sampson en Martin-Hopkins formule (figuur 2D). Deze percentages liggen beduidend hoger dan de percentages uit de concordantie analyse gebaseerd op de huidige behandelingsdrempelwaarden (figuur 1D). Verder valt er te zien dat voor de drie formules de percentages aan laag en hoog discordante resultaten gelijk verdeeld zijn. Bij de Friedewald formule zijn er bijvoorbeeld 15.6 % van de LDLC resultaten te laag geclassificeerd en 18.9 % van de resultaten te hoog geclassificeerd. Deze observatie bevestigt het vermoeden dat de apoB drempelwaarden gebaseerd op populatiepercentielen beter overeenkomen met de LDLC drempelwaarden dan de apoB drempelwaarden van de ESC/EAS. Dit is een argument om de huidige apoB drempelwaarden te herzien en nieuwe drempelwaarden op te stellen (23). De nieuwe drempelwaarden worden het best gekozen binnen de context van een klinische, prospectieve performantiestudie waarin geëvalueerd wordt welke drempelwaarden de patiënten het nauwkeurigste binnen de juiste risicocategorie classificeren (25). De populatiedrempelwaarden die gebruikt worden in deze studie zijn afkomstig van een Deense, vrouwelijke populatie die geen lipiden-verlagende therapie kregen (5). De drempelwaarden werden louter gebruikt ter illustratie.

Wat verder dient opgemerkt te worden uit de concordantie analyse is dat de Martin-Hopkins formule het hoogste percentage biedt aan concordante resultaten en het laagste percentage aan hoog discordante waarden en dit in tegenstelling tot de concordantie-analyse gebaseerd op de ESC/EAS drempelwaarden. Bovendien heeft de Martin-Hopkins formule een significant hoger aantal concordante resultaten dan de Friedewald formule (p-waarde: 0.0082). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de Friedewald en de Sampson formule en tussen de Martin-Hopkins en de Sampson formule (zie attachment 2).

Concordantie op basis van populatiepercentielen bij hypertriglyceridemie (TG > 175 mg/dL)

In de subgroep met TG > 175 mg/dL bedraagt het percentage aan concordante resultaten respectievelijk 60.5 %, 70.2 % en 75.6 % voor de Friedewald, Sampson en Martin-Hopkins formule (figuur 3D). Wat hierbij opvalt is dat de concordantie voor LDL-F het laagste is en bovendien ook lager is dan in de volledige dataset. Deze observatie valt te verklaren vanuit de literatuur waarin beschreven is dat de Friedewald formule bij hoge TG concentraties het LDLC minder nauwkeurig inschat als de Sampson en de Martin-Hopkins formule in vergelijking met de bèta-kwantificatie methode (11,16).

Net zoals in de volledige dataset heeft LDL-MH de hoogste concordantie met apoB gevolgd door LDL-S en LDL-F waarbij het aantal concordante resultaten voor LDL-MH significant hoger ligt dan voor LDL-F (p-waarde: 0.0004). Wat verschilt van de volledige dataset is dat in de subgroep ook LDL-S een significant hoger aantal

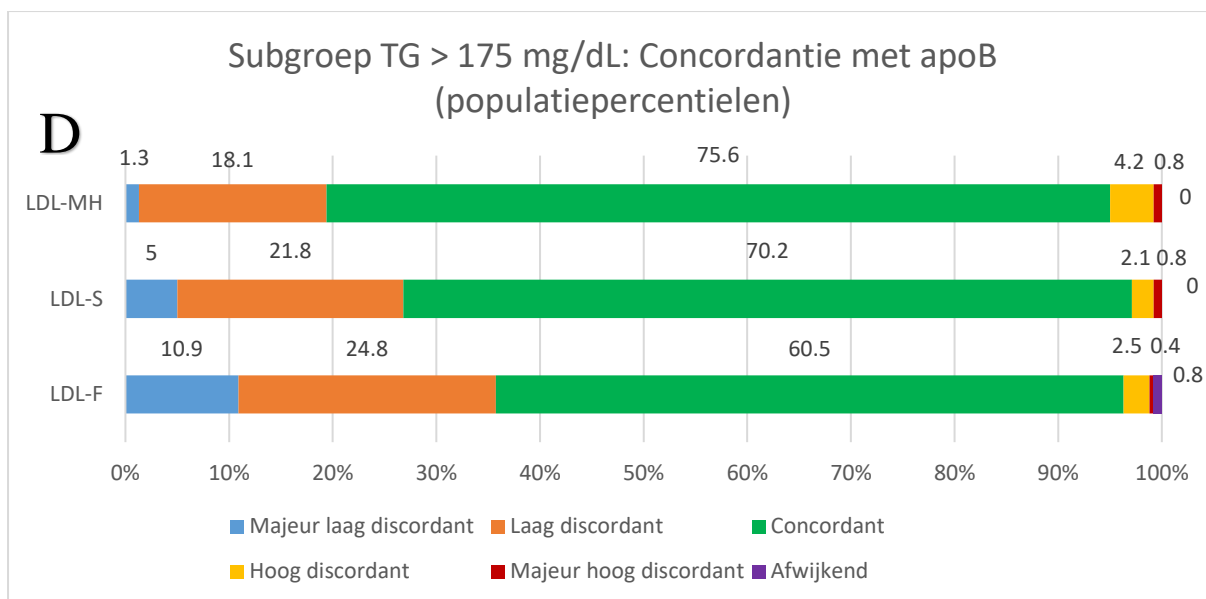
concordante resultaten heeft dan de LDL-F (p-waarde: 0.0269) (zie attachment 2). Daarnaast dient opgemerkt te worden dat de drie formules hogere percentages laag discordante LDLC resultaten hebben dan hoog discordante LDLC resultaten. Dit is het meest uitgesproken voor de Friedewald formule die 35.7 % van de resultaten te laag inschat vergeleken met de apoB concentratie. Dit resultaat bevestigt nogmaals dat de Friedewald formule bij hoge TG concentraties het LDLC onderschat (11,16).

Figuur 3: Concordantieanalyse op basis van populatiepercentielen (TG > 175 mg/dL)

A		apoB (g/L)				
		< 0,51	0,51 - < 0,62	0,62 - < 0,82	0,82 - < 0,93	≥ 0,93
LDL-F (mg/dL)	< 55	3	2	4	1	0
	55 - < 70	1	0	4	5	1
	70 - < 100	0	0	9	17	17
	100 - < 115	0	0	1	8	36
	≥ 115	0	0	1	4	124

B		apoB (g/L)				
		< 0,51	0,51 - < 0,62	0,62 - < 0,82	0,82 - < 0,93	≥ 0,93
LDL-S (mg/dL)	< 55	3	1	2	0	0
	55 - < 70	1	1	6	1	0
	70 - < 100	0	0	9	16	9
	100 - < 115	0	0	0	14	29
	≥ 115	0	0	2	4	140

C		apoB (g/L)				
		< 0,51	0,51 - < 0,62	0,62 - < 0,82	0,82 - < 0,93	≥ 0,93
LDL-MH (mg/dL)	< 55	2	1	0	0	0
	55 - < 70	2	1	5	0	0
	70 - < 100	0	0	11	15	3
	100 - < 115	0	0	1	13	22
	≥ 115	0	0	2	7	153



Figuur 3: Bevat de concordantie analyses op basis van de populatiepercentielen risicoclassificatie tussen apoB en het LDLc in de subgroep met TG > 175 mg/dL berekend met de Friedewald formule (A), de Sampson formule (B) en de Martin-Hopkins formule (C). In figuur 2 D staat voor de drie formules het percentage aan resultaten die concordant, hoog discordant, laag discordant, majeure hoog discordant, majeure laag discordant en afwijkend waren ten opzichte van de apoB drempelwaarden. Discordant betekend dat het LDLc de resultaten 1 categorie te hoog of te laag classificeert en majeure discordant betekend dat het LDLc de resultaten meer dan 1 categorie te hoog of te laag classificeert. Afwijkende waarden worden meer dan 2 categorieën gemisclassificeert.

Passing-Bablok regressie tussen de verschillende LDLc formules

De PB regressie toonde geen verschil aan tussen de Friedewald en de Martin-Hopkins formule (tabel 4 en attachment 3). Het vergelijken van de Friedewald formule met de Sampson formule en het vergelijken van de Sampson formule met de Martin-Hopkins formule kon niet uitgevoerd worden met de PB regressie omdat er in Medcalc niet voldaan werd aan de assumptie voor een lineair verband tussen de formules.

Tabel 4: Passing-Bablok regressies tussen de LDLC formules

	PB regressie	Helling	Snijpunt
	95 % betrouwbaarheidsinterval		
Volledige dataset (N = 1179)			
LDL-F VS LDL-MH	LDL-F = 1.0000 LDL-MH - 1.0000	1.0000 - 1.0066	-0.2171 - 1.0000
LDL-F VS LDL-S	*LDL-F = 0.9831 LDL-S - 0.1864	0.9802 - 0.9865	-0.6757 - 0.2079
LDL-S VS LDL-MH	*LDL-S = 1.0303 LDL-MH - 1.0303	1.0267 - 1.0341	-1.5114 - -0.6267
TG > 175 mg/dL (N = 238)			
LDL-F VS LDL-MH	LDL-F = 1.0875 LDL-MH - 20.3437	1.0735 - 1.1029	-22.3676 - -18.1912
LDL-F VS LDL-S	LDL-F = 1.0500 LDL-S - 12.5500	1.0444 - 1.0565	-13.4758 - -11.7333
LDL-S VS LDL-MH	LDL-S = 1.0395 LDL-MH - 7.9671	1.0308 - 1.0500	-9.4250 - -6.6692
LDL-F < 70 mg/dL (N = 115)			
LDL-F VS LDL-MH	LDL-F = 0.9565 LDL-MH + 1.8696	0.8750 - 1.0000	-1.0000 - 6.6250
LDL-F VS LDL-S	LDL-F = 1.0000 LDL-S - 1.0000	0.9167 - 1.0000	-1.0000 - 3.9167
LDL-S VS LDL-MH	*LDL-S = 1.0000 LDL-MH + 0.0000	0.9600 - 1.0000	0.0000 - 2.4000

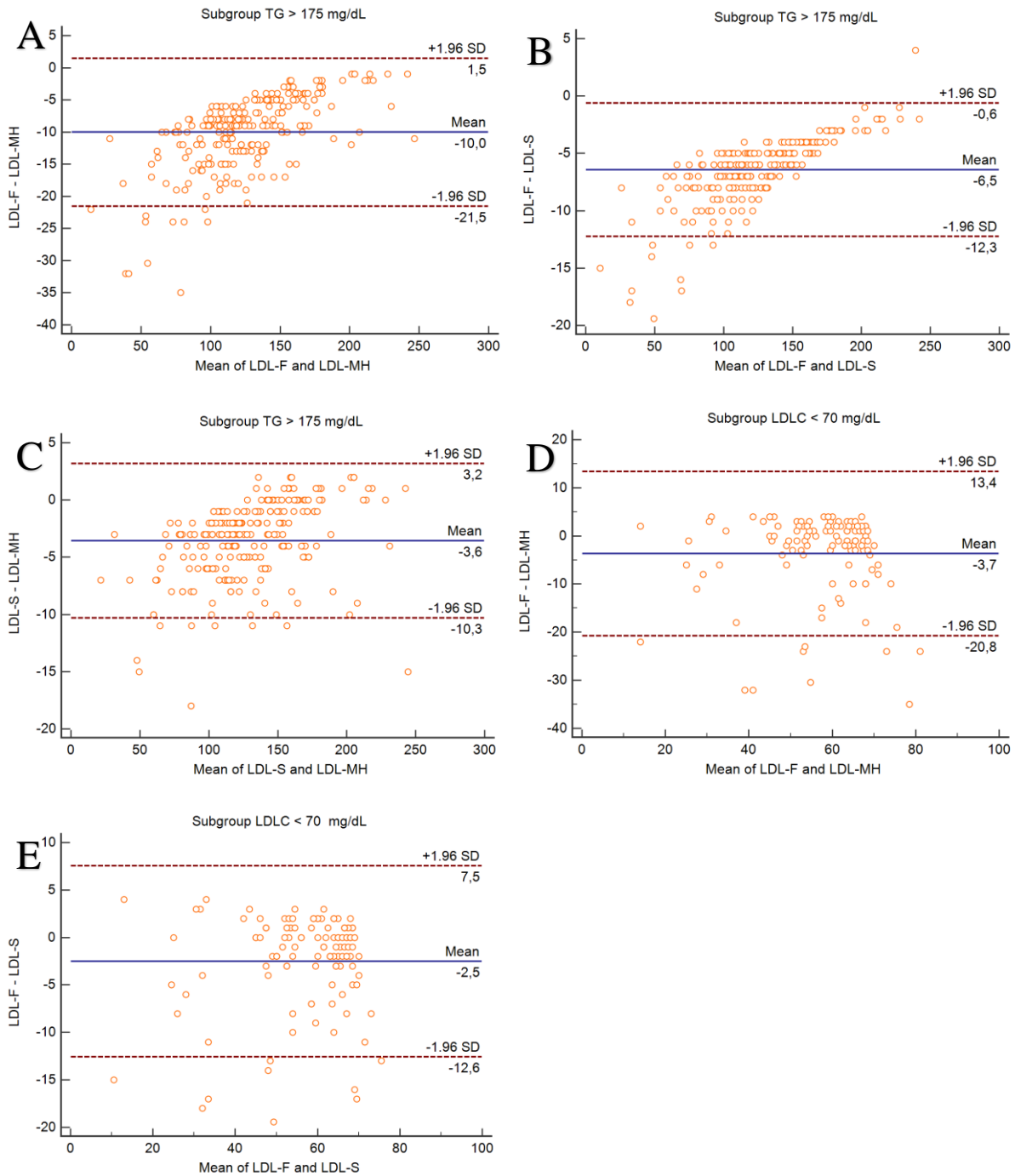
De tabel bevat de Passing-Bablok regressievergelijkingen met hun bijhorend 95% betrouwbaarheidsintervallen (rechter kolommen) voor de volledige dataset en de subgroepen. Vergelijkingen die met een * gemarkeerd staan voldeden niet aan de assumptie van lineariteit.

In de subgroep TG > 175 mg/dL zijn de formules niet meer onderling uitwisselbaar. Hier vertonen zowel LDL-MH als LDL-S een significant, systematisch verschil ten opzichte van LDL-F (tabel 4). Dit wordt bevestigd op de BA plot waar LDL-F voor elk staal een lagere waarde uitkomt dan LDL-MH (figuur 4A). In vergelijking met LDL-S komt LDL-F slechts voor 1 staal een hogere waarde uit (figuur 4B). De PB regressie tussen de Sampson en de Martin-Hopkins formule toont aan dat de LDL-MH het LDLC significant, systematisch lager inschat dan LDL-S (tabel 4). Dit verschil is minder groot dan wanneer beide formules afzonderlijk met de Friedewald formule vergeleken worden. Verder valt er op de PB regressie te zien dat er een significant proportioneel verschil is van 8.8 % tussen LDL-F en LDL-MH, van 5.0 % tussen LDL-F en LDL-S en van 4.0 % tussen LDL-MH en LDL-S. Tot slot is er ook een significant verschil in mediane LDLC waarden tussen de Friedewald (116 mg/dL) en de Martin-Hopkins formule (128 mg/dL) (p-waarde = 0.0372). Evenals de concordantie analyse toont de PB regressie dat de Friedewald formule het LDLC onderschat bij hypertriglyceridemie. Wat nieuw is, is dat deze onderschatting een impact heeft op de discordantie met apoB, die meer uitgesproken is met LDL-F dan met LDL-MH en LDL-S in de subgroep met TG >175 mg/dL (figuur 3).

De PB regressies in de subgroep LDLC < 70 mg/dL tonen geen significante verschillen tussen de formules. Op de BA plots valt echter wel te zien dat de Friedewald formule voor enkele stalen het LDLC fors lager inschat dan de andere twee formules (Figuur 4D en 4E). Zo komt de Friedewald formule voor sommige stalen tot wel 30 mg/dL lagere waarden uit in vergelijking met de Martin-Hopkins formule. In tegenstelling met wat er in de literatuur beschreven is, wordt er hier geen systematische onderschatting aangetoond (11,16,18). Desalniettemin kan een onderschatting van 30 mg/dL voor de individuele patiënt belangrijke klinische

implicaties hebben. Tot slot werden er geen significante verschillen in mediane waarden geobserveerd tussen de formules.

Figuur 4: Bland-Altman plots



Klinische implicaties

De Martin-Hopkins formule vertoont zowel in de volledige dataset als in alle geanalyseerde subgroepen de hoogste correlatiecoëfficiënt met apoB waarbij er in de volledige dataset en in de subgroep TG > 175 mg/dL een significant verschil gevonden wordt ten opzichte van de Friedewald formule. Daarnaast bekomt de Martin-Hopkins formule het hoogste aantal concordante resultaten met apoB gebruikmakend van de populatiedrempelwaarden. Wederom wordt er een significant verschil aangetoond ten opzichte van de Friedewald formule in de volledige dataset en in de subgroep TG > 175 mg/dL. Ook de Sampson formule die opgesteld is om het LDLC beter in te schatten bij hypertriglyceridemie komt in deze subgroep een significant hogere concordantie uit dan de Friedewald formule (11). Deze resultaten tonen aan dat een nauwkeurigere inschatting van het LDLC leidt tot een betere correlatie en concordantie met apoB en dus met het aantal atherogene lipoproteïne partikels. Aangezien dat apoB werd voorgesteld als een betere predictor van het CV risico dan het LDLC kan er gesuggereerd worden dat de Martin-Hopkins formule een betere voorspeller is van het CV risico dan de huidige standaard, de Friedewald formule (15). Dit is, naast het feit dat de Martin-Hopkins formule een nauwkeurigere inschatting maakt van het LDLC, een bijkomende reden om over te schakelen op de Martin-Hopkins formule als voorspeller van het LDLC in de klinische praktijk (12,18). Bovendien zorgt een betere correlatie met apoB voor een betere CV risicopredictie in patiënten met diabetes en het metabool syndroom, omdat deze personen gekenmerkt worden door hoge concentraties aan kleine dense LDL partikels en TG-rijke lipoproteïne partikels. Deze kleine dense LDL partikels zijn relatief cholesterol-arm waardoor het risico dat geassocieerd is aan deze kleine dense LDL partikels het best gecapteerd wordt door apoB dat een maat is voor het aantal LDL partikels en niet door het LDLC dat een maat is voor de cholesterol concentratie in de partikels (26,27).

Het overschakelen naar de Martin-Hopkins formule kan gebeuren zonder het introduceren van een bijkomende kost omdat er voor het berekenen van de Martin-Hopkins formule dezelfde variabelen nodig zijn dan voor de Friedewald formule. Een mogelijke drempel tot implementatie is het programmeren van de tabel met 180 cellen in het laboratorium informatica systeem. Wanneer een labo beslist om over te stappen naar de Martin-Hopkins formule dan is het raadzaam om de artsen hiervan op de hoogte te brengen en gedurende enkele maanden beide formules te rapporteren (5). Dit is nuttig omdat om het effect van lipiden-verlagende therapie op te volgen het LDLC bij dezelfde patiënt herhaaldelijk gemeten wordt. Doordat beide formules gerapporteerd worden kan de arts een onderscheid maken tussen het effect van de therapie en het effect van de nieuwe formule op de LDLC concentratie. Verder kunnen er bij het rapporteren van de Martin-Hopkins formule dezelfde therapie drempelwaarden gehanteerd worden dan deze die opgesteld werden in studies gebruik makend van de Friedewald formule. Dit is acceptabel omdat deze studies aantoonde dat hoe lager het LDLC was hoe lager het CV risico was en dat deze risicoreductie onafhankelijk was van de specifieke

drempelwaarde (20–22). Bovendien werd er geen enkele LDLC concentratie geobserveerd waaronder het voordeel voor de patiënt kleiner was dan de negatieve effecten (1).

Conclusie

Uit deze studie vallen twee zaken te concluderen. Enerzijds bracht de concordantie analyse tussen apoB en het berekende LDLC aan het licht dat de behandelingsdrempelwaarden van de ESC/EAS voor apoB niet overeenkomen met de qua risicogroep corresponderende LDLC drempelwaarden en dat er een betere concordantie gevonden werd wanneer er gebruik gemaakt werd van apoB behandelingsdrempelwaarden die gebaseerd waren op overeenkomende populatiepercentielen. Deze observatie is een argument om de huidige apoB drempelwaarden van de ESC/EAS te herzien en nieuwe drempelwaarden op te stellen in een daarvoor ontworpen prospectieve klinische performantiestudie.

Anderzijds kon er uit de studie geconcludeerd worden dat de Martin-Hopkins formule zowel voor de volledige dataset als voor de subgroep met TG > 175 mg/dL een betere correlatie en concordantie vertoonde met apoB dan de Friedewald formule. Deze resultaten impliceren dat de Martin-Hopkins formule een betere predictor is van het CV-risico dat gerelateerd is met het aantal LDL partikels dan de Friedewald formule, wat in combinatie met de huidige evidentie rond de mindere nauwkeurigheid van de Friedewald formule in patiënten met hypertriglyceridemie en met lage LDLC concentraties (< 70 mg/dL) een drijfveer is om van de Friedewald formule over te schakelen op de Martin-Hopkins formule voor het berekenen van het LDLC. De Sampson formule vertoonde ook een betere concordantie met apoB dan de Friedewald formule doch iets minder concordant dan de Martin-Hopkins formule. Op basis van deze bevindingen zal er in AZ Sint-Jan Brugge overgeschakeld worden van de Friedewald formule naar de Martin-Hopkins formule voor de berekening van het LDLC.

REFERENCES

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019;290(August):140–205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 1082–1143 p.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
4. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–818.
5. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496–517.
6. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002;48(2):236–54.
7. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):732–9.
8. de Cordova CMM, de Cordova MM. A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(1):13–9.
9. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. *Int J Cardiol*. 2005;102(1):117–20.
10. Hattori Y, Suzuki M, Tsushima M, Yoshida M, Tokunaga Y, Wang Y, et al. Development of approximate formula for LDL-chol, LDL-apo B and LDL- chol/LDL-apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL. *Atherosclerosis*. 1998;138(2):289–99.
11. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):540–8.
12. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(19):2061–8.
13. Brownstein AJ, Martin SS. More accurate LDL-C calculation: Externally validated, guideline endorsed. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;506(March):149–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.030>
14. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: Risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*. 2004;255(2):188–205.
15. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: Position statement from the AACC lipoproteins and vascular diseases division working group on best practices. *Clin Chem*. 2009;55(3):407–19.
16. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Češka R, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation insights from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(8):749–53.
17. Rietzschel ER, de Buyzere ML, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Cooman L, et al. Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2007;14(2):179–91.
18. Koch CD, El-Khoury JM. New Sampson Low-Density Lipoprotein Equation: Better Than Friedewald and Martin-Hopkins. *Clin Chem*. 2020;66(8):1120–1.

19. Sniderman AD. Differential response of cholesterol and particle measures of atherogenic lipoproteins to LDL-lowering therapy: implications for clinical practice. *J Clin Lipidol*. 2008;2(1):36–42.
20. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kołodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(15):1566–79.
21. Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2015;385(9976):1397–405. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
22. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(12):1289–97.
23. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL Cholesterol or apoB: Which to Prefer as a Target for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8).
24. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2760–70.
25. Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, Sandberg S, Cobbaert CM, Lorenz S, et al. From biomarkers to medical tests: The changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta [Internet]*. 2014;427:49–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.018>
26. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483–95.
27. Chapman MJ, Giral P, Therond P. LDL Cholesterol: “The Times They Are A-Changin.” *Clin Chem*. 2020;66(9):1136–9.

COMMENTS

/

To do/ACTIONS

- 1) Opstellen van nieuwe apoB behandelingsdrempelwaarden in een prospectieve, klinische performantiestudie.
- 2) Het implementeren van de Martin-Hopkins formule in het AZ Sint-Jan ziekenhuis.

ATTACHMENTS

Attachment 1

Tabel van 180 cellen met staal specifieke TG/VLDLC ratios:

Triglycerides, mg/dL	Non-HDL-C, mg/dL					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.1
50-56	4.0	3.9	3.7	3.6	3.6	3.4
57-61	4.3	4.1	4.0	3.9	3.8	3.6
62-66	4.5	4.3	4.1	4.0	3.9	3.9
67-71	4.7	4.4	4.3	4.2	4.1	3.9
72-75	4.8	4.6	4.4	4.2	4.2	4.1
76-79	4.9	4.6	4.5	4.3	4.3	4.2
80-83	5.0	4.8	4.6	4.4	4.3	4.2
84-87	5.1	4.8	4.6	4.5	4.4	4.3
88-92	5.2	4.9	4.7	4.6	4.4	4.3
93-96	5.3	5.0	4.8	4.7	4.5	4.4
97-100	5.4	5.1	4.8	4.7	4.5	4.3
101-105	5.5	5.2	5.0	4.7	4.6	4.5
106-110	5.6	5.3	5.0	4.8	4.6	4.5
111-115	5.7	5.4	5.1	4.9	4.7	4.5
116-120	5.8	5.5	5.2	5.0	4.8	4.6
121-126	6.0	5.5	5.3	5.0	4.8	4.6
127-132	6.1	5.7	5.3	5.1	4.9	4.7
133-138	6.2	5.8	5.4	5.2	5.0	4.7
139-146	6.3	5.9	5.6	5.3	5.0	4.8
147-154	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1	4.8
155-163	6.7	6.2	5.8	5.4	5.2	4.9
164-173	6.8	6.3	5.9	5.5	5.3	5.0
174-185	7.0	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1
186-201	7.3	6.7	6.2	5.8	5.5	5.2
202-220	7.6	6.9	6.4	6.0	5.6	5.3
221-247	8.0	7.2	6.6	6.2	5.9	5.4
248-292	8.5	7.6	7.0	6.5	6.1	5.6
293-399	9.5	8.3	7.5	7.0	6.5	5.9
400-13,975	11.9	10.0	8.8	8.1	7.5	6.7

Non-HDL-C: non-high-density lipoprotein-cholesterol; mg/dL: milligrams per deciliter

Table adapted with permission from Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method versus the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310:2061-2068.

Attachment 2

Chi-kwadraat testen op het aantal concordante resultaten:

a) ESC/EAS drempelwaarden (volledige dataset):

	LDL-F	LDL-MH
Concordant	330	310
Discordant	849	869
p-waarde	0.3544	

	LDL-F	LDL-S
Concordant	330	313
Discordant	849	866
p-waarde	0.5601	

	LDL-S	LDL-MH
Concordant	313	310
Discordant	866	869
p-waarde	0.7305	

b) Populatiepercentiel gebaseerde drempelwaarden (volledige dataset)

	LDL-F	LDL-MH
Concordant	769	829
Discordant	410	350
p-waarde	0.0082	

	LDL-F	LDL-S
Concordant	769	801
Discordant	410	378
p-waarde	0.1625	

	LDL-S	LDL-MH
Concordant	801	829

Discordant	378	350
p-waarde	0.2121	

c) Populatiepercentiel gebaseerde drempelwaarden (subgroep TG > 175 mg/dL)

	LDL-F	LDL-MH
Concordant	144	180
Discordant	94	58
p-waarde	0.0004	

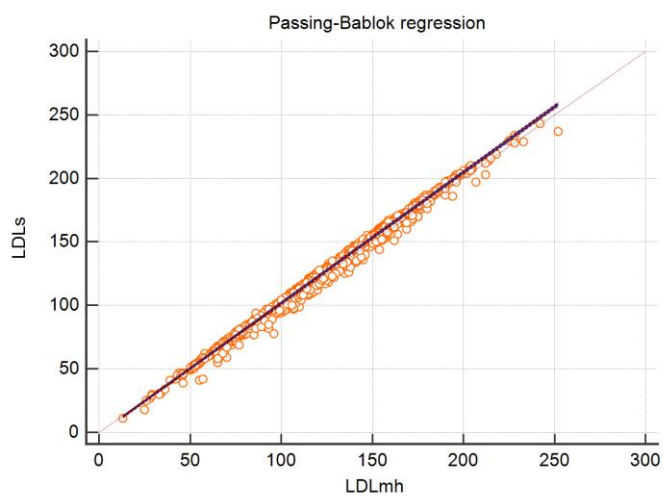
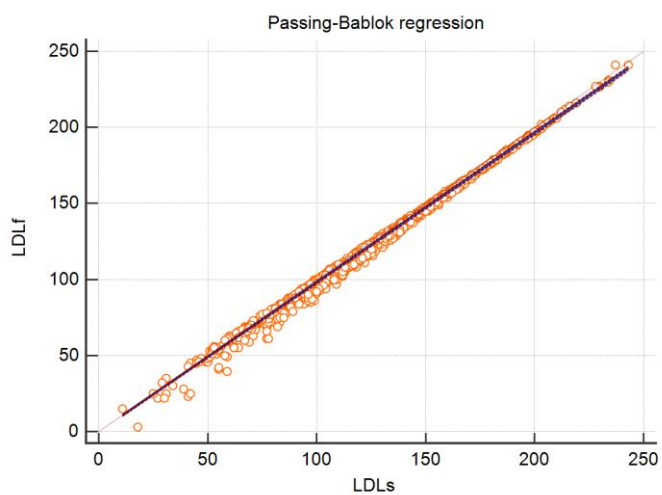
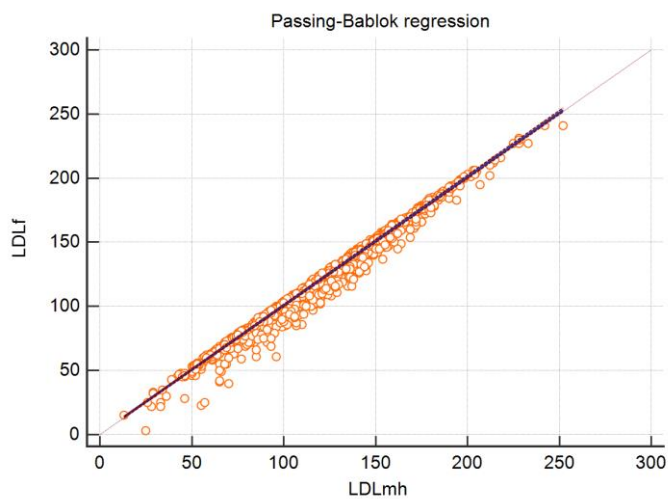
	LDL-F	LDL-S
Concordant	144	167
Discordant	94	71
p-waarde	0.0269	

	LDL-S	LDL-MH
Concordant	167	144
Discordant	71	94
p-waarde	0.1805	

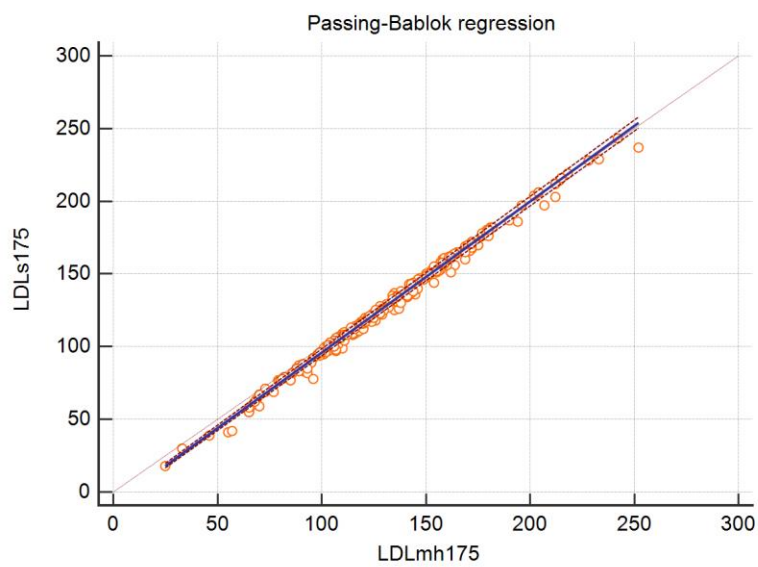
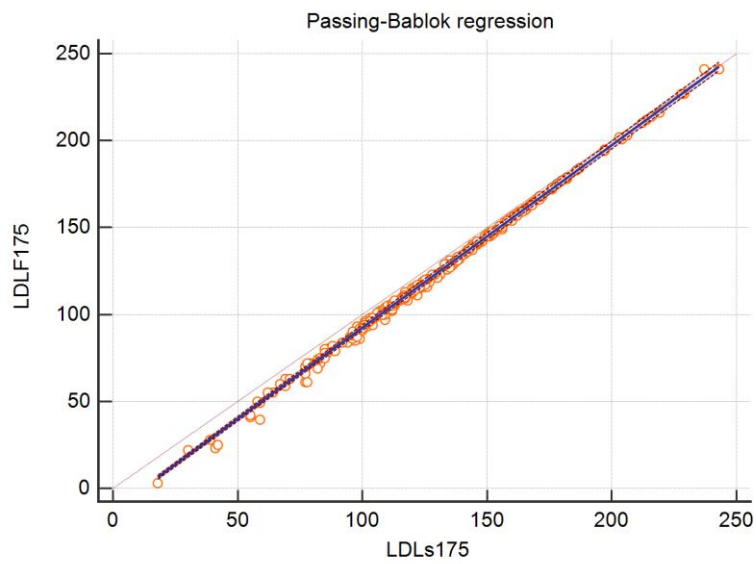
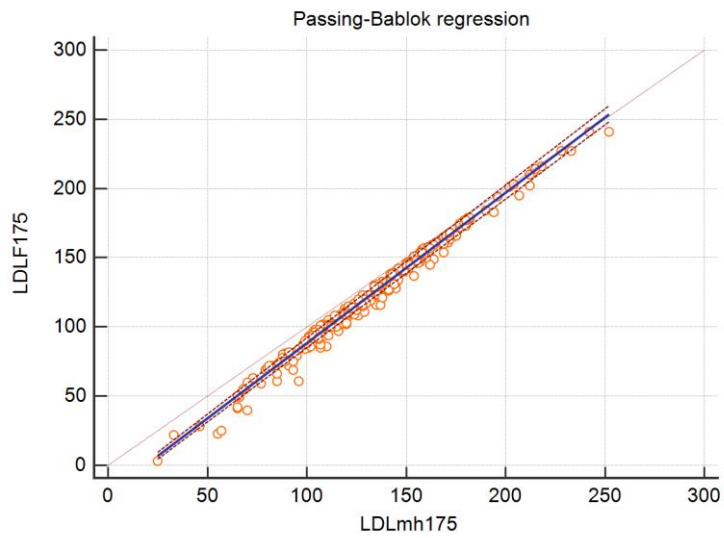
Attachment 3

Passing-Bablok regressies:

a) Volledige dataset:



b) Hypertriglyceridemie (TG > 175 mg/dL):



c) LDLC < 70 mg/dL:

