



NHG-Standaard

Stabiele angina pectoris (M43)

NHG-werkgroep::

Bouma M, De Grooth GJ, De Vries H, Loogman MCM, Rutten FH, Van Casteren BCAM, Van den Donk M

Versie 4.0, december 2019

© Nederlands Huisartsen Genootschap



Belangrijkste wijzigingen

- Verwijs patiënten met een vermoeden van atypische of typische angina pectoris (AP) naar de cardioloog ter uitsluiting of bevestiging van de diagnose en om patiënten met een hoog risico op cardiale sterfte te identificeren, tenzij er sprake is van ernstige comorbiditeit en/of een beperkte levensverwachting.
- Verwijs patiënten met aspecifieke thoracale klachten niet naar de cardioloog.
- Nieuw ontstane AP-klachten (< 2 maanden) worden niet meer per definitie als instabiele AP aangeduid.
- Het inspannings-ecg wordt niet meer aanbevolen voor de diagnostiek van SAP.
- Het medicamenteuze beleid is aangepast. Voor de onderhoudsbehandeling van SAP is de eerste keus een bètablokker of een dihydropyridine-calciumantagonist.



Kernboodschappen

- Voor de syndroomdiagnose AP biedt de anamnese de belangrijkste informatie.
- Maak onderscheid tussen atypische en typische AP, en aspecifieke thoracale klachten.
- Bij patiënten met klachten passend bij (atypische of typische) AP is er sprake van diagnostische onzekerheid.
- Verwijs patiënten met een vermoeden van atypische of typische AP naar de cardioloog, tenzij er sprake is van ernstige comorbiditeit en/of een beperkte levensverwachting met als doel:
 - bevestigen dan wel uitsluiten van de diagnose SAP;
 - identificeren van patiënten met een hoog risico op cardiale sterfte.
- Verwijs patiënten met aspecifieke thoracale klachten niet naar de cardioloog.
- Geef bij SAP voorlichting over de alarmsymptomen van het acuut coronair syndroom (ACS) en hoe dan te handelen.
- De behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris (SAP) in de eerste lijn bestaat uit aanvalsbehandeling, onderhoudsbehandeling ter vermindering van de klachten en behandeling ter cardiovasculaire preventie.



Inleiding

Scope

- Richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij patiënten met vermoeden van SAP, waarbij de huisarts wil (laten) vaststellen of de klachten verklaard worden door myocardischemie door klinisch relevant coronairlijden.
- De richtlijnen geven de huisarts een handvat bij de differentiatie tussen de syndroomdiagnose angina pectoris (atypische en typische AP) en andere oorzaken van pijn op de borst (aspecifieke thoracale klachten).
- De richtlijnen over de diagnostiek en het beleid bij patiënten met aspecifieke thoracale klachten beperken zich tot een aantal differentiaal diagnostische overwegingen.

Buiten de scope

- De diagnostiek en het beleid bij patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS), dat wil zeggen instabiele AP met klachten in rust of een acuut myocardinfarct (AMI). Zie hiervoor de [NHG-Standaard Acuut coronair syndroom](#).
- Opsporen van coronairsclerose bij aspecifieke thoracale klachten, met het oog op cardiovasculair risicomanagement.

Samenwerking en afstemming

- Deze standaard is tot stand gekomen in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC).
- Deze standaard is afgestemd op de [Landelijke Transmurale Afspraak Stabiele angina pectoris](#) en op de [Richtlijn chronisch coronair syndroom](#) van de ESC .

Achtergronden

Begrippen

Angina pectoris

De term angina pectoris wordt in de praktijk op twee niveaus gebruikt: als 'syndroomdiagnose' (veelal door huisarts, zeker in de initiële fase) en als 'ziektediagnose' (veelal door cardioloog) (pijn op de borst ten gevolge van ischemie door klinische relevant coronairlijden, ten gevolge van obstructie van epicardiale coronairarteriën, microvasculair coronairlijden of spasme van de coronairarteriën).

Stabiele angina pectoris (SAP)

Bij SAP treedt het klachtenpatroon bij herhaling op, bij ongeveer dezelfde mate van inspanning of dezelfde uitlokkende factor; er bestaat geen of een geringe neiging tot progressie van de klachten; er kan jarenlang sprake zijn van een onveranderd beloop.

Typische en atypische angina pectoris

Bij AP wordt onderscheid gemaakt tussen typische en atypische AP (zie Details). Er is sprake van typische AP indien de volgende 3 kenmerken aanwezig zijn:

- retrosternale klachten (beklemmend, drukkend, snoerend gevoel op de borst)
- provocatie van klachten door inspanning, emoties of kou
- verdwijnen van klachten in rust en/of door sublinguale nitraten binnen 2-15 minuten

Bij aanwezigheid van 2 van deze 3 kenmerken spreekt men van atypische AP. In de overige gevallen is er sprake van aspecifieke thoracale klachten.

Zie ook: Detail nr. 1 Typische en atypische angina pectoris

Acuut coronair syndroom (ACS)

Er is mogelijk sprake van een ACS, indien de patiënt retrosternale klachten heeft die in rust optreden, de klachten langer dan vijftien minuten aanhouden en niet verdwijnen in rust (zie Details).

Begeleidende vegetatieve verschijnselen, zoals zweten, misselijkheid of een bleek gelaat, maken een ACS waarschijnlijker. Tevens kan er sprake zijn van een benauwd gevoel, angst en/of onrust. Onder ACS vallen zowel het acute myocardinfarct (AMI) als instabiele AP met klachten in rust (IAP). Zie de [NHG-Standaard Acuut coronair syndroom](#). Bij het ACS is er sprake van een spoedeisende situatie (A1). Bij een myocardinfarct is er sprake van myocardschade (verhoogde hartmerkstoffen zoals troponines). Bij IAP is er nog geen schade aan het myocard opgetreden (geen verhoogde troponines).

Minder spoedeisende vormen van IAP, waarbij echter wel binnen 24 uur overleg met de cardioloog noodzakelijk is, zijn:

- AP-klachten die snel (binnen een week) progressief zijn (toenemen in ernst, duur of frequentie)
- AP-klachten die ontstaan binnen twee weken na een acuut myocardinfarct of coronaire interventie (CABG of PCI)

Nieuw ontstane AP-klachten (< 2 maanden) waren in het verleden per definitie IAP, maar dit standpunt is verlaten. Als AP voor de eerste keer optreedt bij zware of matige inspanning, valt dit onder SAP.

Zie ook: Detail nr. 2 Acuut coronair syndroom (ACS)

Hoogrisicopatiënten

Sommige patiënten met SAP hebben een verhoogd risico op cardiale sterfte (> 3% per jaar), de zogenaamde hoogrisicopatiënten. Dit zijn patiënten bij wie een groot gebied van myocardischemie is vastgesteld, door bijvoorbeeld een hoofdstamstenose of bij drievatscoronairlijden.

Afkortingenlijst


Afkortingenlijst

AP	Angina pectoris
SAP	Stabiele angina pectoris
HVZ	Hart- en vaatziekten
ACS	Acuut coronair syndroom
AMI	Acuut myocardinfarct
IAP	Instabiele angina pectoris
CTCA	Coronaire CT-angiografie
PCI	Percutane coronaire interventie
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
DHP	Dihydropyridine-calciumantagonist
MHS	Marburg Heart Score
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
CVA	Cerebro Vasculair Accident
ESC	European Society of Cardiology
NICE	National Institute for health and care excellence

Epidemiologie

Oorzaken van pijn op de borst in de huisartsenpraktijk

Een nieuwe episode van pijn op de borst in de huisartsenpraktijk heeft in ongeveer 15% van de



gevallen een cardiale oorzaak (zie Details). Grofweg de helft hiervan betreft een potentieel levensbedreigende aandoening, zoals ACS of longembolie, en de andere helft een niet direct levensbedreigende aandoening, waaronder SAP.

Zie ook: Detail nr. 3 Oorzaken van pijn op de borst in de huisartsenpraktijk

Incidentie en prevalentie

De incidentie en prevalentie van AP nemen sterk toe met de leeftijd en het betreft dan ook vooral personen boven de 65 jaar (zie Details). De incidentie in de huisartsenpraktijk is bij mannen van 18-64 jaar 1,7 en bij mannen boven de 65 6,6 per 1000 mannen per jaar. Bij vrouwen van 18-64 jaar is de incidentie 1,1 en bij vrouwen boven de 65 6,1 per 1000 vrouwen per jaar. SAP komt nauwelijks voor onder de 40 jaar.

Zie ook: Detail nr. 4 Incidentie en prevalentie

Prognose

De gemiddelde prognose van patiënten met SAP in de eerste lijn (niet-hoogrisicopatiënten) is redelijk gunstig (zie Details). Het sterftecijfer verschilt nauwelijks van de gemiddelde populatie zonder SAP. De prognose van het individu kan echter aanzienlijk variëren; dit is afhankelijk van het klinisch beeld en de functionele en anatomische kenmerken van het coronairlijden van de patiënt.

Binnen de totale groep patiënten met SAP is er een subgroep patiënten met een verhoogd risico op cardiale sterfte (> 3% per jaar). Het betreft dan vaak patiënten met uitgebreide ischemie, meerdere cardiovasculaire risicofactoren of comorbiditeit zoals hartfalen, die vaker in de tweede lijn behandeld (middels PCI of CABG) of vervolgd worden.

Zie ook: Detail nr. 5 Prognose


Klinisch beeld

Patiënten met SAP klagen meestal over een onaangenaam, niet scherp omschreven, retrosternaal gelokaliseerd, drukkend gevoel op de borst dat vooral optreedt bij inspanning, emotie en/of overgang van warmte naar koude (zie Details). Patiënten omschrijven dit als een pijnlijk, beklemmend, drukkend, benauwd of samensnoerend gevoel. Soms staat niet de pijn voorop; ouderen en patiënten met diabetes klagen vaak over dyspneu of een vermoeid gevoel bij inspanning als uiting van AP.

De klachten verdwijnen binnen 15 minuten na het wegnemen van de uitlokkende factor of binnen enkele minuten na het toedienen van een nitraat onder de tong (meestal duren de klachten slechts enkele minuten).

Klachten die voor AP pleiten: 'uitstraling' van de (pijn)klachten naar linker- en/of rechterarm, schouders, hals, kaak, epigastrio of rond xifoïd of tussen de schouderbladen; klachten die minutenlang duren (in tegenstelling tot seconden of uren).

Klachten die tegen AP pleiten: scherpe/branderige pijn, pijn in een beperkt gebied (muntgroot), tintelingen, lokale drukpijn, houdingsafhankelijke pijn of pijn vastzittend aan de ademhaling, en



een klachtenduur van slechts enkele seconden of juist vele uren aanhoudend. Deze klachten passen juist bij specifieke thoracale klachten en soms bij specifieke differentiaal diagnoses, zoals pneumonie of refluxklachten.

Zie ook: Detail nr. 6 Klinisch beeld

Gender

AP-klachten bij vrouwen presenteren zich gemiddeld 10 jaar later dan bij mannen. AP-klachten bij mannen en vrouwen komen grotendeels overeen. Mannen en vrouwen kunnen (identieke) klachten en symptomen echter verschillend naar voren brengen en/of interpreteren. Zowel vrouwen als hulpverleners denken minder vaak aan hartklachten en neigen meer naar contextafhankelijke verklaringen. Dit kan leiden tot uitstel van diagnostiek en behandeling (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 7 Gender

Voorafkans op AP

De syndroomdiagnose AP wordt gesteld op basis van de anamnese (de aard en provocatie van de klachten). Bij twijfel gaat de (vooraf)kans op coronairsclerose een rol spelen, die in de evaluatie wordt meegenomen. De kans op coronairsclerose neemt sterk toe met de leeftijd. Een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten (HVZ), vooral coronaire hartziekte, of cardiovasculaire risicofactoren verhogen de kans op coronairsclerose, en daarmee de kans op AP.

Pathogenese


Pathogenese angina pectoris

AP-klachten ontstaan door voorbijgaande ischemie van het myocard, wat meestal veroorzaakt wordt door obstructief epicardiaal coronairlijden. Minder vaak voorkomende oorzaken zijn microvasculair coronairlijden en coronaire vaatspasmen (zie Details).

Bij AP door obstructief epicardiaal coronairlijden is de oorzaak meestal een stabiele atherosclerotische plaque in een of meer van de epicardiaal gelegen coronairarteriën. De klachten kunnen jarenlang een constant beloop hebben met een geringe neiging tot progressie. De mate van pijn/druk op de borst is geen goede indicator voor de ernst van de ischemie (forse pijn hoeft niet te wijzen op ernstige ischemie). Als de klachten (pijn of dyspneu) optreden bij geringe inspanning, kan dit wel wijzen op ernstige ischemie.

De diagnose microvasculaire AP wordt gesteld bij patiënten met AP-klachten met aanwijzingen voor myocardischemie bij het aanvullend onderzoek, maar bij wie bij coronaire angiografie geen obstructie in de epicardiale coronairarteriën wordt gevonden. De coronairsclerose in de kleine aftakkingen is niet zichtbaar bij coronaire angiografie. Deze vorm van coronairsclerose lijkt vaker voor te komen bij vrouwen dan bij mannen.

Ook aandoeningen waarbij er een discrepantie ontstaat tussen de vraag naar en het aanbod van zuurstof in het myocard kunnen AP-klachten geven. De vraag naar zuurstof neemt bijvoorbeeld toe bij stijging van de bloeddruk of toename van de hartfrequentie bij lichamelijke inspanning,



emoties, blootstelling aan koude, koorts of hyperthyreoïdie. Het aanbod aan zuurstof kan afnemen in het geval van een zware maaltijd, bij anemie of ernstige COPD. Andere aandoeningen die AP kunnen geven door een verminderd aanbod van zuurstof zijn hartklepgebreken of hartritmestoornissen.

Zie ook: Detail nr. 8 Pathogenese angina pectoris

Acuut coronair syndroom

De oorzaak van ACS is meestal een ruptuur of een erosie van een plaque in een van de epicardiale coronairarteriën, wat leidt tot activering van de trombocyten, met als resultaat acuut een partiële of totale occlusie van de coronairarterie. Afhankelijk van de ernst, duur en uitgebreidheid van de opgetreden myocardischemie ontstaat een myocardinfarct of instabiele AP.

Cardiovasculaire risicofactoren

Cardiovasculaire risicofactoren zijn een hogere leeftijd, (mee)roken, hypercholesterolemie, hypertensie, weinig lichaamsbeweging, diabetes mellitus, obesitas, hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis en een belaste familieanamnese (zie Details).

De familieanamnese is positief als er sprake is van fatale of niet-fatale hart- en vaatziekten bij een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een eerstegraads vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger.

Bij vrouwen is de kans op AP hoger na de menopauze, vooral bij doorgemaakte zwangerschapscomplicaties, zoals zwangerschapsdiabetes, -hypertensie en pre-eclampsie.

Zie voor een gedetailleerd overzicht van de cardiovasculaire risicofactoren met daarbij ook de aanvullende risicofactoren of aandoeningen met een duidelijke invloed op het risico van hart- en vaatziekten de [NHG-Standaard CVRM](#).

Zie ook: Detail nr. 9 Cardiovasculaire risicofactoren

Richtlijnen diagnostiek

Het belangrijkste doel van de diagnostiek is om te differentiëren tussen AP-klachten en specifieke thoracale klachten. De huisarts stelt de 'syndroomdiagnose' AP op basis van de anamnese.

Anamnese

Vraag naar:

- aard, lokalisatie, uitstraling en frequentie van de klachten
- uitlokkende factoren, zoals (mate van) inspanning (of juist optreden in rust), emoties, kou, warmte
- begeleidende vegetatieve verschijnselen, zoals zweten, misselijkheid/braken, bleek gelaat, onrust of angst
- duur van de aanval
- hoelang de klachten bestaan, progressie van de klachten
- hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis of in de familie (fatale of niet-fatale hart- en vaatziekten bij een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een eerstegraads vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger)
- herkenbaarheid van de klachten bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct of eerder behandelde AP

Inventariseer:

- overige risicofactoren voor coronairsclerose, zoals (mee)roken, diabetes mellitus, hypertensie, verhoogd cholesterolgehalte, psychosociale factoren, lichamelijke (in)activiteit, voeding, alcohol en obesitas
- medicijngebruik (bijvoorbeeld triptanen vanwege kans op AP)
- comorbiditeit
- intoxicaties (bijvoorbeeld cocaïne)

Vraag, om de ernst van de klachten te bepalen, naar:

- de mate van inspanning waarbij klachten optreden
- een eventuele recente verergering: frequentietoename, optreden bij een lager inspanningsniveau, in rust of langere duur van de aanvallen


Houd er rekening mee dat de klachten met name bij ouderen en patiënten met diabetes mellitus minder uitgesproken kunnen zijn.

Lichamelijk onderzoek

Lichamelijk onderzoek is bij een vermoeden van SAP gericht op onderliggende en eventueel bijkomende pathologie, zoals ritmestoornissen, hartklepgebreken of hartfalen.

Verricht het volgende onderzoek:

- palpatie van de pols

- 
- bloeddrukmeting
 - auscultatie van het hart: frequentie, ritme, souffles
 - auscultatie van de longen

Predictiemodel

We bevelen het gebruik van een predictiemodel voor AP niet aan voor de huisartsenpraktijk (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 10 Predictiemodel

Marburg Heart Score

We bevelen het gebruik van de Marburg Heart Score niet aan bij patiënten die zich met pijn op de borst en een vermoeden van AP melden bij de huisarts (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 11 Marburg Heart Score

Aanvullend onderzoek

Cardiovasculair risicomanagement

Bepaal het glucosegehalte, het lipidenprofiel, de nierfunctie en de albumine-creatinineratio in urine in de wachttijd van de cardioloog, tenzij anders is afgesproken in regionale samenwerkingsafspraken.

Anemie of hyperthyreoïdie

Bepaal het Hb-gehalte en de TSH-spiegel bij een vermoeden van anemie of hyperthyreoïdie, zoals bij het bestaan van een tachycardie (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 12 Anemie of hyperthyreoïdie

Rust-ecg

- We bevelen een rust-ecg niet aan voor het stellen dan wel uitsluiten van de diagnose AP in de eerste lijn.
- Overweeg wel een rust-ecg te verrichten bij het vermoeden van relevante cardiale comorbiditeit, zoals een hartritmestoornis of hartfalen (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 13 Rust-ecg

Inspannings-ecg

We bevelen een inspannings-ecg niet aan bij patiënten met klachten passend bij atypische of typische AP, omdat dit de diagnose AP onvoldoende zal uitsluiten dan wel aantonen (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 14 Inspannings-ecg

Evaluatie

Stel de syndroomdiagnose AP op grond van de anamnese.

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.

In het geval van diagnostische twijfel zullen ook andere elementen uit de anamnese een rol spelen:

- Klachten die voor AP pleiten: uitstraling van de (pijn)klachten naar linker- of rechterarm, linkerschouder, hals, kaak, epigastrio of rond xifoïd of tussen de schouderbladen en klachten die minutenlang duren (in tegenstelling tot seconden en uren)
- Klachten die tegen AP pleiten: scherpe pijn, pijn in een beperkt gebied (muntgroot), tintelingen in vingers of rond de mond, lokale drukpijn, houdingsafhankelijke pijn of pijn vastzittend aan de ademhaling, en een klachtenduur van slechts enkele seconden of juist vele uren aanhoudend. Deze klachten passen meer bij aspecifieke thoracale klachten of andere niet-cardiale oorzaken
- De voorafkans op AP. De kans op AP is groter bij hogere leeftijd, aanwezigheid van HVZ in de voorgeschiedenis of andere cardiovasculaire risicofactoren

Overweeg bij aspecifieke thoracale klachten niet-cardiale oorzaken van pijn op de borst, zoals:

- myogene of sternocostale aandoeningen (aanwijzingen: scherpe pijn, pijn in een beperkt gebied gelokaliseerd, lokale drukpijn, houdingsafhankelijke pijn en klachten die slechts enkele seconden duren)
- gastro-intestinale aandoeningen, zoals oesofagitis en ulcus pepticum (zie [NHG-Standaard Maagklachten](#)) en cholelithiasis
- pulmonale aandoeningen, zoals pneumonie (zie [NHG-Standaard Acut hoesten](#)) of longembolie
- pericarditis
- bijwerking van geneesmiddelen
- angstklachten (AP kan overigens ook gepaard gaan met angst en paniek)

Richtlijnen beleid

- Verwijs patiënten met een vermoeden van SAP naar de cardioloog ter bevestiging dan wel uitsluiting van de diagnose (zie paragraaf [Verwijsbeleid diagnostische fase](#)) en om patiënten met een hoog risico op cardiale sterfte te identificeren, tenzij er sprake is van ernstige comorbiditeit en/of een beperkte levensverwachting
- Geef bij typische AP naast aanvalsbehandeling (nitraat), medicatie voor cardiovasculaire preventie (een trombocytenuitremmer en statine) in afwachting van de beoordeling bij de cardioloog. Of u alvast start met onderhoudsbehandeling ter vermindering van AP-klachten, is afhankelijk van regionale afspraken
- Zorg na evaluatie door de cardioloog voor controle en verdere behandeling van de terugverwezen niet-hoogrisicopatiënt met de diagnose SAP
- Inventariseer het beloop en het ingezette beleid
- Zet de door de cardioloog ingestelde behandeling voort en pas deze zo nodig aan tot het behandelingsdoel is bereikt. Verwijs de patiënt indien nodig opnieuw naar de cardioloog (zie paragraaf [Verwijsbeleid chronische fase](#))
- Verwijs patiënten met aspecifieke thoracale klachten niet naar de cardioloog, tenzij er aanwijzingen zijn die op een andere cardiale aandoening wijzen. Het verdere beleid bij aspecifieke thoracale klachten valt buiten het bestek van deze standaard

Voorlichting

Laat de voorlichting zoveel mogelijk aansluiten bij de wensen, gewoonten en mogelijkheden van de patiënt.

- Ga na wat de patiënt weet over de diagnose en geef informatie over:
 - de aard en het (stabiele) beloop van de aandoening. Door aanpassing van de leefstijl en adequate behandeling verminderen de klachten en verbetert de prognose.
 - provocerende momenten (inspanning, emoties, kou, warmte).
- Informeer de patiënt over alarmsymptomen die kunnen wijzen op ACS. Instrueer de patiënt in dat geval 112 te bellen en hulp van iemand in de eigen omgeving in te schakelen.
- Leg uit dat de patiënt contact moet opnemen met de huisarts bij toename van (a) de aanvalsfrequentie, (b) de behoefte aan aanvalsmedicatie of (c) de duur van de klachten of als de pijn bij geringere provocatie optreedt of in rust.

Bespreek:

- Het behandelingsdoel. Stel het behandelingsdoel bij SAP vast samen met de patiënt. Het is gericht op klachtenvermindering en op verbetering van de inspanningstolerantie en van de prognose door het zoveel mogelijk voorkómen van een myocardinfarct en (cardiale) sterfte. Het beleid is onder andere afhankelijk van het niveau van inspanning waarbij angineuze klachten optreden. Hierbij wordt uitgegaan van wat voor de patiënt een normale inspanning is. De eisen gesteld aan het inspanningsniveau zullen bij jonge, vitale patiënten dus hoger liggen dan bij oudere. Het doel is in de regel dat de patiënt bij een voor hem normaal inspanningsniveau nog een enkele maal wat klachten kan verwachten of volledig klachtenvrij kan functioneren.

- Werk. Afhankelijk van het beloop en de ernst kunnen werkzaamheden hervat of voortgezet worden, al dan niet op basis van geleidelijkheid en zo nodig tijdelijk in een passende setting. Overweeg afstemming met de bedrijfsarts, vooral indien de klachten leiden tot problemen op het werk of indien het werk de AP-klachten veroorzaakt of verergert.
- Invloed van psychosociale factoren. Spreek met de patiënt en eventueel de partner over onzekerheden, mogelijke angsten (bijvoorbeeld angst voor een myocardinfarct) en eventuele psychosociale problemen.
- Beweging/sporten. Dit is aan te raden, mits de patiënt zijn grenzen in acht neemt (geen piekbelasting) en het sporten geleidelijk aan opbouwt. Zie voor leefstijladviezen de paragraaf [Niet-medicamenteuze behandeling](#).
- Gevolgen van medicatie.

Seksuele activiteit

Seks hoeft niet te worden ontraden indien de patiënt zonder pijn op de borst stevig kan wandelen of bijvoorbeeld tuinieren. Waarschuw de patiënt dat hij niet gelijktijdig (binnen 12-48 uur) nitraten en PDE-5-remmers, zoals sildenafil, mag gebruiken (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 15 Seksuele activiteit

Thuisarts

- Verwijs naar de informatie over angina pectoris op [Thuisarts.nl](https://www.thuisarts.nl), die is gebaseerd op deze NHG-Standaard
- Verwijs naar de informatie over ziekzijn en contact met de bedrijfsarts ('[Ik ben ziek. Hoe zit het met contact met de bedrijfsarts?](#)')

Verwijs de patiënt voor lotgenotencontact en tips naar Harteraad (<https://www.harteraad.nl/>)

Niet-medicamenteuze behandeling

Leefstijladviezen

- De patiënt kan zelf zijn prognose verbeteren en zijn inspanningstolerantie vergroten door een gezonde leefstijl. Leefstijladviezen zijn een essentieel onderdeel van alle maatregelen om het risico op HVZ te verkleinen. Voor een blijvende aanpassing is het essentieel om de adviezen te blijven herhalen (zie Details).
- Zie voor leefstijladviezen op het gebied van psychosociale factoren, zoals omgaan met stressoren, bewegen, roken, voeding, alcoholgebruik en lichaamsgewicht, de [NHG-Standaard CVRM](#), de [Praktische handleiding bij de NHG-Standaard CVRM](#) en de Zorgmodules leefstijl (<https://www.nhg.org/thema/nhg-zorgmodules>).

Zie ook: Detail nr. 16 Leefstijladviezen

Medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling van SAP bestaat uit:

- behandeling gericht op klachtenvermindering:
 - aanvalsbehandeling met nitraat sublinguaal
 - onderhoudsbehandeling: bètablokker, calciumantagonist en/of langwerkend nitraat leiden tot vermindering van de klachten door verbetering van de doorbloeding van het myocard of vermindering van de vraag naar zuurstof door het myocard
- behandeling gericht op preventie van HVZ en verbetering van de prognose. Gebruik van onder meer trombocytenuitlokkingsremmer en cholesterolsyntheseremmer is effectief ter preventie van onder meer myocardinfarct en sterfte ten gevolge van een hart-/vaataandoening.

Zie ook de Medicamenteuze stappenplannen [aanvalsbehandeling](#), [onderhoudsbehandeling](#) en [trombocytenuitlokkingsremmer](#).

Aanvalsbehandeling

- We bevelen een snelwerkend nitraat aan als de klachten (indien ontstaan bij inspanning: na het staken hiervan) niet snel verdwijnen (zie Details).
- Ontraad gelijktijdig gebruik van nitraat met PDE-5-remmers.

Zie ook: Detail nr. 17 Aanvalsbehandeling

Medicamenteus stappenplan aanvalsbehandeling

- Geef een van de volgende middelen (gelijkwaardige keuze):
 - nitroglycerine spray 0,4 mg/dosis oromucosaal één spray onder de tong (iets snellere werking dan tablet) of
 - isosorbidedinitraat tablet 5 mg sublinguaal (makkelijk mee te nemen, eenvoudig toe te dienen)
- Adviseer:
 - medicatie te nemen wanneer de klachten (indien ontstaan na inspanning: na het staken hiervan) niet snel verdwijnen
 - bij aanhoudende klachten een tweede, eventueel derde dosis na respectievelijk 5 en 10 minuten te nemen
 - als de klachten niet binnen 10 minuten afnemen, het alarmnummer 112 te bellen en hulp in te schakelen van iemand in de eigen omgeving
- De werking treedt binnen enkele minuten in. De werking van nitroglycerine houdt 60 minuten aan, die van isosorbidedinitraat 2 uur.
- Adviseer de eerste dosis in te nemen in zittende houding, vanwege de kans op duizeligheid/flauwvallen door plotse tensiedaling door vasodilatatie. Na toedienen kan voorbijgaande hoofdpijn optreden.
- Adviseer bij uitlokkende factoren preventief gebruik van een isosorbidedinitraat-tablet, enkele minuten voor het verwachte aanvalsmoment.
- Waarschuw de patiënt dat een PDE-5-remmer, zoals sildenafil, niet gelijktijdig gebruikt mag worden met nitraten (binnen 12-48 uur) vanwege het risico op collaps.

Indicatie onderhoudsbehandeling

We bevelen bij meer dan 2 aanvallen per week onderhoudsbehandeling aan. Zie ook het [Medicamenteus stappenplan onderhoudsbehandeling](#) (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 18 Indicatie onderhoudsbehandeling

Monotherapie

- We bevelen bij > 2 aanvallen per week onderhoudsbehandeling met bètablokker of calciumantagonist aan (zie Details). Laat de keuze afhangen van comorbiditeit, contra-indicaties, bijwerkingen en de voorkeur van de patiënt.
- Als de patiënt de bètablokker of de calciumantagonist niet verdraagt, overweeg dan over te stappen op de andere optie (calciumantagonist of bètablokker).
- Overweeg monotherapie met langwerkend nitraat bij het niet verdragen van calciumantagonist en bètablokker of contra-indicaties voor beide middelen.

Zie ook: Detail nr. 19 Monotherapie

Combinatietherapie 2 middelen

- Als de klachten met 1 middel (bètablokker of calciumantagonist) niet voldoende onder controle zijn, overweeg dan de andere optie toe te voegen (combinatietherapie met bètablokker en calciumantagonist van dihydropyridinetype) (zie Details).
- Als de klachten met 1 middel (bètablokker of calciumantagonist) niet voldoende onder controle zijn en er zijn contra-indicaties voor de andere optie of de patiënt verdraagt de andere optie niet, overweeg dan een langwerkend nitraat toe te voegen (combinatietherapie met bètablokker en langwerkend nitraat of met calciumantagonist en langwerkend nitraat) (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 20 Combinatietherapie 2 middelen

Combinatietherapie 3 middelen

Overweeg behandeling met 3 middelen (bètablokker, dihydropyridine-calciumantagonist (DHP) en langwerkend nitraat) indien:

- de patiënt is ingesteld op de optimale dosering van 2 middelen, maar de klachten nog steeds niet onder controle zijn, én
- er sprake is van therapietrouw, én
- de diagnose SAP voldoende zeker is gesteld, én
- samen met de patiënt besloten is dat medicamenteuze behandeling de voorkeur heeft boven verwijzing naar de cardioloog voor nader onderzoek om na te gaan of er een indicatie is voor PCI of CABG (zie Details).

Evalueer het effect na 2 tot 4 weken.

Zie ook: Detail nr. 21 Combinatietherapie 3 middelen

Medicamenteus stappenplan onderhoudsbehandeling

Stap 1 Monotherapie

- Start afhankelijk van comorbiditeit, contra-indicaties, bijwerkingen en voorkeur van patiënt met een:
 - cardioselectieve, lipofiele bètablokker (zoals metoprolol met gereguleerde afgifte of bisoprolol) of
 - dihydropyridine-calciumantagonist (DHP) (zoals amlodipine of felodipine)
 - doseer op geleide van klachten en verbetering van de inspanningstolerantie
 - streef naar een hartfrequentie in rust van 50 à 60 slagen per minuut
 - continueer de aanvalsbehandeling
 - zie voor doseringen en bijzonderheden [tabel 16](#)
- Combineer geen bètablokker en diltiazem vanwege het risico op bradycardie, AV-blok en hartfalen. Gebruik van deze combinatie op voorschrift van de huisarts wordt daarom niet aanbevolen
- Overweeg bij niet verdragen, contra-indicaties voor of bijwerkingen van een bètablokker en/of DHP:
 - over te stappen op de andere optie (DHP of bètablokker)
 - een langwerkend nitraat. Start isosorbidedimononitraat met gereguleerde afgifte of isosorbidedinitraat met gereguleerde afgifte 's ochtends. Verhoog de dosis in enkele dagen
 - diltiazem als calciumantagonist in plaats van een bètablokker indien een bètablokker niet wordt verdragen of is gecontra-indiceerd en wel een verlaging van de hartfrequentie is gewenst
- Evalueer na 2-4 weken
- Ga, als de klachten onvoldoende onder controle zijn, de therapietrouw na en hoog dan eerst het middel op alvorens een ander middel toe te voegen

Stap 2 Combinatietherapie 2 middelen

Als de klachten met 1 middel onvoldoende onder controle zijn:

- ga de therapietrouw na
- overweeg de andere optie toe te voegen (combinatietherapie met bètablokker en DHP)
- overweeg een langwerkend nitraat toe te voegen bij:
 - contra-indicaties of bijwerkingen van een bètablokker of DHP, waardoor combinatie van beide niet mogelijk is
 - gebruik diltiazem in stap 1
- evalueer het effect na 2-4 weken
- zie voor doseringen en bijzonderheden [tabel 16](#)

Stap 3 Combinatietherapie drie middelen

- Overweeg behandeling met bètablokker, DHP en langwerkend nitraat indien:
 - de diagnose SAP voldoende zeker is gesteld, én
 - de patiënt is ingesteld op de optimale dosering van twee middelen, maar de klachten nog steeds niet onder controle zijn, én
 - er sprake is van therapietrouw, én
 - samen met de patiënt besloten is dat medicamenteuze behandeling de voorkeur heeft boven verwijzing naar de cardioloog voor nader onderzoek om na te gaan of er een indicatie is voor PCI of CABG
- Evalueer het effect na 2-4 weken
- Zie voor doseringen en bijzonderheden [tabel 16](#)

Tabel 16 Doseringen en bijzonderheden voor geneesmiddelen bij onderhoudsbehandeling SAP

	Startdosering	Maximale dosering/te verhogen tot	Bijzonderheden en waarschuwingen
Bètablokker			
Metoprolol met gereguleerde afgifte	1 dd 50-100 mg	200 mg	<ul style="list-style-type: none"> - gebruik kan leiden tot afname van de inspanningstolerantie - adviseer niet acuut te stoppen na langdurig gebruik, maar in 14 dagen af te bouwen (een week halve dosering, vervolgens een week kwart dosering) - contra-indicaties: sick-sinussyndroom, tweede en derdegraads AV-blok, hypotensie of klinisch relevante bradycardie (hartfrequentie < 50 slagen/min)
Bisoprolol	1 dd 2,5-5 mg	10 mg	
Calciumantagonist			
Amlodipine	1 dd 5 mg	1 dd 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> • er bestaat onderlinge kruisgevoeligheid bij de DHP-groep • contra-indicaties: hypotensie, obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (zoals bij ernstige aortaklepstenose)
Felodipine	1 dd 5mg	1 dd 10 mg	
Diltiazem	2 dd 90-120 mg of 1 dd 200-300 mg		<ul style="list-style-type: none"> • waarschuwing: gelijktijdig gebruik van bètablokker en andere antiaritmica. • contra-indicaties: sick-sinussyndroom, tweede- of derdegraads AV-blok, hypotensie of bradycardie.
Nitraten			
Isosorbidemononittraat met gereguleerde afgifte	25-30 mg 's ochtends Verhoog tot 50-60 mg	120 mg 's ochtends	
Isosorbidedinitraat met gereguleerde afgifte	20 mg 's ochtends Verhoog tot 40 mg	1-2 dd 80 mg, waarbij laatste dosering om 16:00	

Ivabradine en nicorandil

We bevelen ivabradine en nicorandil in de eerste lijn niet aan bij patiënten met klachten van

AP (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 22 Ivabradine en nicorandil

Cardiovasculaire preventie

Geef bij typische AP medicatie voor cardiovasculaire preventie in afwachting van de beoordeling door de cardioloog.

Trombocytenaggregatieremmer

- We bevelen preventieve behandeling met acetylsalicylzuur aan voor elke patiënt met SAP.
- Als er een allergie bestaat voor acetylsalicylzuur, overweeg dan clopidogrel voor te schrijven.
- Start bij een verhoogd risico op maagcomplicaties ter preventie een PPI (zie voor de indicaties de [NHG-Behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik](#)).
- We adviseren geen routinematig farmacogenetisch onderzoek te doen naar CYP2C19 bij starten van clopidogrel voor de indicatie SAP (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 23 Trombocytenaggregatieremmer

Medicamenteus stappenplan trombocytenaggregatieremmer

- Geef acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg tablet.
- Geef clopidogrel 1 dd 75 mg tablet bij allergie voor acetylsalicylzuur.

Overige aanbevelingen cardiovasculaire preventie


Behandel, indien aanwezig, verhoogde bloeddruk, cholesterolwaarden en diabetes mellitus (zie de NHG-Standaarden [CVRM](#) en [Diabetes mellitus type 2](#)).

Controles

- Controleer patiënten die worden ingesteld op medicatie tot de klachten tot een bevredigend niveau zijn gereduceerd; stel de frequentie van de controles vast samen met de patiënt.
- Controleer ook patiënten die tijdens de wachttijd voor het consult bij de cardioloog acetylsalicylzuur, een statine en een kortwerkend nitraat krijgen voorgeschreven; stel ook in dit geval de frequentie van de controles vast in samenspraak met de patiënt.
- Controleer bij een stabiele instelling jaarlijks ten behoeve van voorlichting en ter controle van beïnvloedbare risicofactoren (zie de NHG-Standaarden [CVRM](#) en [Diabetes mellitus type 2](#)).

Inhoud controleconsult

- Vraag naar het beloop, eventuele klachten of vragen en ga na of het behandelingsdoel is behaald
- Bespreek de werking en mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen
- Vraag naar cardiovasculaire risicofactoren en bespreek tevens de leefregels

- 
- Vraag naar eventuele werkbelasting. Verwijs de patiënt zo nodig naar de bedrijfsarts of overweeg contact op te nemen met de bedrijfsarts, indien er belemmeringen zijn voor de uitvoering van het werk vanwege de klachten of als er factoren in het werk zijn die de klachten verergeren
 - Adviseer de patiënt jaarlijks de houdbaarheid van de aanvalsmedicatie te controleren
 - Adviseer de patiënt om bij tekenen van een ACS (plotse toename van frequentie en ernst en duur van de klachten) direct contact op te nemen
 - Meet de bloeddruk en bepaal de hartfrequentie
 - Bespreek bij onvoldoende resultaat van combinatiebehandeling de mogelijkheid van verwijzing naar een cardioloog, tenzij er een beperkte levensverwachting is, de kwaliteit van leven laag is of de patiënt hier niets voor voelt (zie paragraaf [Verwijsbeleid chronische fase](#))

Verwijsbeleid diagnostische fase

Acuut coronair syndroom

Bij aanwijzingen voor een ACS: verwijs de patiënt met spoed (zie [NHG-Standaard Acuut coronair syndroom](#)).

Atypische of typische angina pectoris

- Verwijs de patiënt bij typische of atypische AP naar de cardioloog voor aanvullende diagnostiek en identificatie van hoogrisicopatiënten, tenzij er een beperkte levensverwachting is, de kwaliteit van leven laag is, of de patiënt hier niets voor voelt (zie Details)
- Overleg binnen 24 uur met de cardioloog bij twijfel over de snelheid van verwijzen, zoals bij AP-klachten die snel progressief zijn (toename in ernst, duur of frequentie) of AP-klachten die ontstaan binnen twee weken na een acuut myocardinfarct of coronaire interventie (CABG of PCI)

Zie ook: Detail nr. 24 Atypische of typische angina pectoris

Aspecifieke thoracale klachten

- Verwijs de patiënt met aspecifieke thoracale klachten niet naar de cardioloog, tenzij er aanwijzingen zijn die op een cardiale aandoening wijzen. De kans op belangrijke coronairsclerose is bij deze groep patiënten niet groter dan bij een vergelijkbare groep patiënten zonder deze klachten
- Vervolg deze patiënt zelf: het verdere beleid bij deze aandoeningen valt buiten het bestek van deze standaard
- Handel bij patiënten met deze klachten en een hoog cardiovasculair risico conform de [NHG-Standaard CVRM](#)

Voorlichting over diagnostiek bij SAP in de tweede lijn

De patiënt wordt binnen 21 dagen door de cardioloog gezien (Treeknorm). De cardioloog voert bij een vermoeden van SAP aanvullend onderzoek uit (onder andere anatomische en/of functionele test om de ziektediagnose AP aannemelijk te maken of uit te sluiten) (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 25 Voorlichting over diagnostiek bij SAP in de tweede lijn

Verwijsbeleid chronische fase

Angina pectoris

Verwijs SAP-patiënten naar de cardioloog bij onvoldoende resultaat van medicamenteuze (combinatie)behandeling

Angina pectoris met hartklepgebrek

Verwijs SAP-patiënten opnieuw naar de cardioloog bij (een vermoeden van) het ontwikkelen van een hartklepgebrek, bijvoorbeeld soufflé ten gevolge van een aortaklepstenose.

Angina pectoris met chronisch hartfalen

Verwijs SAP-patiënten die chronisch hartfalen ontwikkelen opnieuw naar de cardioloog, mede om te bepalen of er een indicatie bestaat voor CABG (zie de [NHG-Standaard Hartfalen](#)) (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 26 Angina pectoris met chronisch hartfalen

Hartrevalidatie

Overweeg hartrevalidatie bij ernstige klachten, problemen met werk(hervatting) of psychische problemen die van invloed zijn op de klachten of coping mechanismen. Verwijs in dat geval naar een cardioloog, omdat deze de indicatie stelt voor hartrevalidatie (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 27 Hartrevalidatie

Arbo

Overweeg bij problemen met werk(hervatting) overleg met of verwijzing naar de bedrijfsarts.

Psychologische begeleiding

Overweeg psychologische begeleiding bij patiënten met veel stress- of angstklachten, zoals: ontspanningsoefeningen, cognitieve gedragstherapie, specifieke behandeling (afhankelijk van de ernst van de klachten in de eerste lijn via de praktijkondersteuner ggz, een psycholoog of binnen een hartrevalidatieprogramma).

Revascularisatie in chronische fase

Verwijs AP-patiënten die ondanks maximale medicamenteuze behandeling belangrijke beperkingen hebben in het dagelijks leven naar de cardioloog, tenzij er ernstige comorbiditeit bestaat of er sprake is van een beperkte levensverwachting. De cardioloog kan nader onderzoek verrichten om na te gaan of er een indicatie is voor PCI of CABG (zie Details).



Zie ook: Detail nr. 28 Revascularisatie in chronische fase

Samenwerkingsafspraken

Zie voor de samenwerkingsafspraken tussen de huisarts en de cardioloog de LTA Stabiele angina pectoris (verschijnt: voorjaar 2020).

Detail nr. 1 Typische en atypische angina pectoris

Kenmerken atypische angina pectoris

Bij atypische angina pectoris (AP) kunnen de uitlokkende factoren hetzelfde zijn als bij typische AP, maar is de aard van de klachten anders (bijvoorbeeld scherpe pijn). Ook kan de aard van de pijn wel typisch zijn, maar kunnen de uitlokkende factoren juist ongewoon zijn, bijvoorbeeld verandering van houding of klachten die niet inspanningsgebonden zijn.

Indeling stabiele angina pectoris (SAP)

SAP wordt ingedeeld in klassen naar het inspanningsniveau waarbij de klachten optreden:

- Klasse 1: geen klachten of alleen klachten bij excessief zware inspanning
- Klasse 2: in het dagelijks leven geen klachten, maar wel bij flinke inspanning
- Klasse 3: klachten bij normale dagelijkse activiteiten
- Klasse 4: klachten bij geringe inspanning en in rust

Deze indeling is gebaseerd op de indeling van de Canadian Society of Cardiology. [1](#)

Detail nr. 2 Acuut coronair syndroom (ACS)

Instabiele angina pectoris behorend tot acuut coronair syndroom

Er is mogelijk sprake van een acuut coronair syndroom (ACS) indien de klachten in rust optreden, de klachten langer dan vijftien minuten aanhouden en niet verdwijnen in rust. Ook gaan de klachten mogelijk gepaard met begeleidende vegetatieve verschijnselen, zoals zweten, misselijkheid, bleek gelaat, of is er sprake van een benauwd gevoel, angst en/of onrust. Onder ACS valt zowel het acute myocardinfarct als instabiele angina pectoris (IAP) met klachten in rust. Bij een myocardinfarct is er sprake van myocardschade (verhoogde myocardiale biomarkers: troponines). Bij IAP is er nog geen schade aan het myocard opgetreden (geen verhoogde troponines). Angineuze klachten die snel (binnen een week) progressief zijn (toenemen in ernst, duur of frequentie) passen bij IAP en behoren daarmee ook tot het ACS.

Nieuw ontstane AP werd in het verleden gezien als IAP, maar dit standpunt is verlaten. Als AP voor de eerste keer optreedt bij matige of zware inspanning, valt dit onder de definitie van SAP. [2](#)

Detail nr. 3 Oorzaken van pijn op de borst in de huisartsenpraktijk

Oorzaken van pijn op de borst in de huisartsenpraktijk

In een observationeel onderzoek (n = 22.294) onder Nederlandse en Belgische huisartsen was in 1,26% van de consulten (281 patiënten) pijn op de borst de reden van komst. Bij het merendeel van deze consulten bleek de pijn niet veroorzaakt te worden door een cardiovasculaire aandoening. De uiteindelijke diagnose was in ongeveer 33% van de gevallen gerelateerd aan het bewegingsapparaat, in ongeveer 17% psychosociaal, in ongeveer 13% gastro-intestinaal en in ongeveer 7% respiratoir. In ongeveer 16% van de gevallen was er wel sprake van een cardiovasculaire oorzaak. De helft hiervan betrof een potentieel levensbedreigende aandoening, zoals ACS of longembolie. De andere helft betrof een niet direct levensbedreigende aandoening, zoals SAP. [3](#)

In een eerder observationeel onderzoek werd gekeken naar het verschil in diagnoses bij patiënten met pijn op de borst in 2 verschillende situaties: in de huisartsenpraktijk (n = 320) en op een afdeling spoedeisende hulp (SEH) (n = 580). Het onderzoek werd verricht bij huisartsen in 25 praktijken in Vlaanderen (gedurende 2 maanden in 1988) en op een afdeling SEH van een groot academisch ziekenhuis in dezelfde regio (gedurende een periode van 7 maanden in 1993-1994). Ook in dit onderzoek bleek dat in de huisartsenpraktijk bij een nieuwe episode van pijn op de borst relatief vaak sprake was van een aandoening aan het bewegingsapparaat (ongeveer 29%), een gastro-intestinale aandoening (ongeveer 10%), een respiratoire aandoening (ongeveer 20%) of psychopathologie (ongeveer 17%). In ongeveer 13% was er sprake van een cardiovasculaire oorzaak van de pijn op de borst: potentieel levensbedreigende hart- en vaatziekten kwamen bij ongeveer 5% van de patiënten voor en niet direct levensbedreigende hart- en vaatziekten bij 8% van de patiënten. Op de SEH werd pijn op de borst wel vooral veroorzaakt door hart- en vaatziekten (54%) en op de tweede plaats door longziekten (12%). [4](#)

Conclusie

De oorzaak van pijn op de borst heeft in de huisartsenpraktijk in een minderheid van de gevallen (ongeveer 15%) een cardiale oorzaak. Grofweg de helft hiervan betreft een potentieel levensbedreigende aandoening, zoals ACS of longembolie, en de andere helft een niet direct levensbedreigende aandoening, waaronder SAP.



Detail nr. 4 Incidentie en prevalentie

Incidentie en prevalentie

Pijn op de borst is een veelvoorkomende klacht; 20 tot 40% van de algemene populatie ervaart een keer in het leven pijn op de borst. [5](#) De incidentie en prevalentie van AP nemen sterk toe met de leeftijd en het betreft dan ook vooral personen boven de 65 jaar. De incidentie in de huisartsenpraktijk is bij mannen van 18-64 jaar 1,7 per 1000 mannen per jaar en bij mannen boven de 65 jaar 6,6. Bij vrouwen van 18-64 jaar is de incidentie 1,1 per 1000 vrouwen per jaar en bij vrouwen boven de 65 jaar is de incidentie 6,1. [6](#) Er overlijden steeds minder mensen aan de gevolgen van coronairlijden. [7](#)

Detail nr. 5 Prognose

Prognose stabiele angina pectoris

Patiënten met SAP hebben een gemiddelde sterfte van 1,2% tot 2,4% per jaar, met een jaarlijkse incidentie van hartdood tussen 0,6% en 1,4% en van niet-fataal myocardiaal infarct (MI) tussen 0,6% en 2,7%. Dit verschilt nauwelijks van de gemiddelde populatie zonder SAP. De prognose van het individu met SAP kan echter aanzienlijk variëren en is afhankelijk van het klinische beeld en de functionele en anatomische kenmerken van de patiënt.

Bauters verrichtte een multicenter onderzoek naar de prognose bij 4184 poliklinisch behandelde patiënten (gemiddelde leeftijd 66,9 jaar, 78% man) met stabiele coronaire hartziekte, gedefinieerd als doorgemaakt myocardinfarct (> 1 jaar geleden), doorgemaakte coronaire revascularisatie (> 1 jaar geleden), en/of $\geq 50\%$ stenose van de coronaire arterie bij coronaire angiografie. Na 2 jaar follow-up bleek de mortaliteit in de onderzochte populatie gelijk aan die in de algemene bevolking ($p = 0,93$) (3,3 doden/100 patiëntjaren). [8](#)

In een Engels onderzoek naar de prognose van patiënten die een pob-kliniek bezochten ($n = 8762$) was de incidentie van coronaire sterfte 2,9/1000 persoonsjaren voor het gehele cohort (follow-up mediaan 10 jaar). Opgesplitst naar de aard van de symptomen (aspecifiek/atypisch/typisch) was deze als volgt: 1,58/1000 persoonsjaren voor aspecifieke thoracale klachten; 1,95/1000 persoonsjaren voor atypische AP; 6,44/1000 persoonsjaren voor typische AP. De volgende kenmerken gaven een verhoogd risico: man, hogere leeftijd, typische AP, diabetes, roken, verhoogde hartfrequentie, afwijkend ecg. [9](#)

Hoog risico wordt gedefinieerd als > 3% kans op overlijden per jaar. In het REACH register (The REduction of Atherothrombosis for Continued Health), waarin patiënten met een hoog cardiovasculair risico waren geïncludeerd (patiënten met perifeer vaatlijden, MI in de voorgeschiedenis, en 50% diabetes), bedroeg ondanks behandeling het jaarlijkse sterftecijfer 3,8%.

De volgende patiënten hebben veelal slechtere uitkomsten: patiënten met bijkomend verminderde linkerventrieklejectiefractione en/of hartfalen, meervatslijden, meer proximale coronaire stenosen, ernstigere stenosen, uitgebreidere ischemie of meer functionele stoornissen. Daarnaast: hogere leeftijd, significante depressie en een ernstigere vorm van AP (klachten bij geringe inspanning). Patiënten met niet-obstructieve plaques in de coronairen hebben een jaarlijks sterftecijfer van slechts 0,63%.

Conclusie

De prognose van patiënten met een stabiele coronaire hartziekte is gemiddeld redelijk gunstig, zeker als het gaat om patiënten met SAP in de eerste lijn. Binnen de totale groep patiënten met SAP is er een subgroep patiënten met een verhoogd risico op cardiale sterfte. Patiënten met een hoog risico (> 3% per jaar) op cardiale sterfte zullen vaker in de tweede lijn behandeld of vervolgd worden. Dit zijn vaak patiënten met uitgebreide ischemie, meerdere cardiovasculaire risicofactoren of cardiale comorbiditeit, zoals hartfalen.

Detail nr. 6 Klinisch beeld

Klinisch beeld van angina pectoris

De anamnese is het belangrijkste instrument bij het stellen van de syndroomdiagnose AP. De anamnese wordt betrouwbaarder naarmate de klachten gedurende een langere periode bestaan. Bij de anamnese wordt aandacht besteed aan de aard van de pijn, de relatie tot inspanning en andere verergerende of verlichtende factoren, de lokalisatie en de duur van de klachten.

Aard van de pijn

AP veroorzaakt eerder een gevoel van beklemming op de borst dan pijn. Het is een viscerale pijn die patiënten wisselend omschrijven als een dof, drukkend, samensnoerend, wurgend, benauwd, stop in de adem of misselijk gevoel. [7](#) Wanneer de plaats met een handbreedte of vuist wordt aangegeven (Levine's sign) is de kans op klinisch relevante coronaire sclerose groter dan wanneer de probleemzone wordt aangegeven met een vinger (muntgroot). In het laatste geval zal er eerder sprake zijn van pijn uitgaand van zenuwen of spieren. Scherpe, stekende of branderige pijn heeft zelden een cardiale oorsprong, maar sluit een cardiale aandoening niet geheel uit. De kans hierop is echter klein.

Relatie tot inspanning en andere factoren

Daarnaast is de relatie met inspanning en de afname van de klachten in rust belangrijk. Ook emotionele stress of een zware maaltijd kunnen angineuze klachten veroorzaken. [10 2](#)

Lokalisatie

De klachten zijn meestal retrosternaal gelokaliseerd. Bij ernstige hartaandoeningen is dit vrijwel steeds de lokalisatie. [10 11](#) De retrosternale pijn kan uitstralen, meestal naar de linkerarm of -schouder, minder vaak naar de rechterarm, hals, kaak, bovenbuik, xifoïd of tussen de schouderbladen. Uitstraling is echter niet specifiek en komt ook voor bij andere aandoeningen die pijn op de borst kunnen geven, wat van belang is voor de differentiële diagnostiek.

Duur

AP begint meestal geleidelijk en duurt enkele minuten, maximaal 15 minuten. Een langere duur, vooral in rust, impliceert ernstige ischemie, myocardinfarct of coronairspasmen. Klachten die uren tot dagen aanhouden, passen niet bij AP.

Sommige patiënten - vooral ouderen - zijn niet in staat benauwdheid van pijn op de borst te onderscheiden. Bij ouderen kan dyspneu of moeheid een uiting zijn van AP. Bij vrouwen zijn de klachten soms minder typisch dan bij mannen, maar vaak zijn de klachten bij mannen en vrouwen vergelijkbaar. [12 7](#)

Conclusie

Bij een vermoeden van SAP besteedt de huisarts bij de anamnese aandacht aan de aard van de pijn, de relatie tot inspanning, de lokalisatie en de duur van de klachten





Detail nr. 7 Gender

Gender

SAP is de meest voorkomende eerste presentatie van een coronaire hartziekte bij vrouwen. Goed onderzoek wat betreft man-vrouwverschillen is weinig voorhanden. [2](#) Vrouwen krijgen vaak op oudere leeftijd AP-klachten dan mannen. Er is meer overlap dan verschil tussen AP-klachten bij mannen en vrouwen. Mannen en vrouwen kunnen (identieke) klachten en symptomen verschillend naar voren brengen. Hulpverleners interpreteren AP-klachten van vrouwen soms anders dan die van mannen. [13](#)

De testeigenschappen van de verschillende diagnostische testen zijn meestal slechter bij vrouwen dan bij mannen, terwijl de kans op complicaties tijdens of door de onderzoeken groter is bij vrouwen dan bij mannen. [2](#)

Detail nr. 8 Pathogenese angina pectoris

Pathogenese

AP wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden op basis van atherosclerose. Andere oorzaken zijn microvasculaire atherosclerose en coronairspasmen.

Obstructief coronairlijden op basis van atherosclerose

Belangrijke coronairsclerose wordt gedefinieerd als een stenose van meer dan 70% van ten minste 1 grote epicardiale arterie of een stenose van ten minste 50% van de linkerhoofdstam bij coronaire angiografie. [14 7](#)

De drempel waarbij klachten ontstaan kan variëren, afhankelijk van het tijdstip en de emotionele toestand van de patiënt, als gevolg van veranderingen in de tonus van de coronairvaten. Door een toegenomen sympathicusactiviteit in de ochtend ervaren veel patiënten een lagere drempel voor angineuze klachten direct na het opstaan. Bij emoties neemt de coronaire vasoconstrictie toe en verergeren de symptomen. Blootstelling aan koude kan vooral gedurende inspanning een AP-aanval opwekken. AP ontstaat nogal eens na de maaltijd, vooral bij enige inspanning.

Bij patiënten met AP kunnen zich ook ischemische periodes voordoen zonder dat dit gepaard gaat met klachten. 'Stille' ischemie komt voor bij ongeveer de helft van de patiënten met AP en vaker bij patiënten met diabetes mellitus, mogelijk ten gevolge van neuropathie. [15](#)

Episodes van ischemie, met of zonder klachten, zijn geassocieerd met een slechtere prognose, vooral indien deze episodes vaak of in toenemende mate voorkomen. Onduidelijk is of het vaststellen van stille ischemie, ontdekt door middel van ambulante electrocardiografie, een onafhankelijk bijdrage levert aan de prognose naast de resultaten van ischemiedetectietesten (stresstesten) en de ernst en frequentie van symptomen.

Ruptuur van een plaque, waardoor zich een ACS ontwikkelt, treedt meestal niet op bij stabiele (obstructieve) plaques, maar bij kleinere kwetsbare plaques die bij angiografie geen belangrijke obstructie bleken te geven.

Geneesmiddelen die effectief zijn ter preventie van periodes van symptomatische ischemie (bètablokkers, calciumantagonisten, nitraten) verminderen ook het aantal episodes van stille ischemie.

Microvasculaire atherosclerose

Er is sprake van een vermoeden van microvasculaire AP bij patiënten met typische angineuze klachten bij wie aanwijzingen voor myocardischemie worden gevonden op het ecg en/of bij ischemiedetectietesten (stresstesten), maar coronaire angiografie geen belangrijke obstructies in de epicardiale coronairen worden gevonden.

Angineuze klachten bij patiënten met microvasculaire ziekte zijn inspanningsgerelateerd en verschillen daarin van vasospastische AP, waarbij de klachten vaak ontstaan in rust.

Coronaire microvasculaire ziekte wordt vaker gezien bij patiënten met arteriële hypertensie, diabetes of patiënten met hart- en vaatziekten (HVZ) in de familie.

Epidemiologische gegevens over de frequentie van microvasculaire AP ontbreken. Harde cijfers over de prognose van deze patiënten kunnen niet worden gegeven.

Behandeling van deze patiënten richt zich voornamelijk op het behandelen van de cardiovasculaire



risicofactoren.

Symptomatische behandeling is empirisch en wetenschappelijk onvoldoende onderbouwd. Het effect van de verschillende medicamenteuze opties blijkt zeer variabel. In de praktijk wordt vaak het bekende medicamenteuze stappenplan voor SAP gevolgd, wat in de paragraaf medicamenteuze behandeling van deze standaard wordt beschreven. Bij vrouwen is er relatief vaker dan bij mannen sprake van microvasculaire coronairsclerose in plaats van één belangrijke stenose in een van de epicardiale vaten.

Ook spasmen van de coronairarteriën kunnen angineuze klachten geven. [2](#) [12](#) AP op basis van spasmen is een zeldzame aandoening en de diagnose is niet zonder invasieve diagnostiek te stellen.

Coronairspasmen kunnen ook uitgelokt worden door cocaïnegebruik, amfetaminen, en mogelijk door triptanen. [16](#) Ook van tamsulosine, bupropion en capecitabine zijn casuïstisch angineuze klachten beschreven. [17](#) [18](#)

Concrete data over hoe vaak SAP wordt veroorzaakt door vasospasmen of microvasculair lijden, ontbreken. [2](#)



Detail nr. 9 Cardiovasculaire risicofactoren

Cardiovasculaire risicofactoren

Cardiovasculaire risicofactoren beïnvloeden de prognose van patiënten met SAP door het bevorderen van atherosclerotische ziekteprocessen. Een passende behandeling kan deze progressie remmen. [2 19](#)

Detail nr. 10 Predictiemodel

Waarom deze aanbeveling?

De tabel van Genders met kansen op coronairsclerose is niet in de hoofdtekst opgenomen. De percentages in de tabel geven namelijk een schijnzekerheid: er zijn geen betrouwbaarheidsintervallen genoemd. Bovendien worden de kansen op coronairsclerose voor patiënten in de eerste lijn waarschijnlijk overschat. Tenslotte is de referentietest slechts een surrogaatuitkomst voor cardiale ischemie. Daarom bevelen we het gebruik van dit predictiemodel niet aan voor de huisartsenpraktijk. Omdat er geen andere, geschiktere predictiemodellen beschikbaar zijn, [5](#) bevelen we ook geen ander predictiemodel aan.

Bij patiënten met klachten die passen bij atypische of typische AP is er sprake van diagnostische onzekerheid. De diagnostische onzekerheid bij atypische of typische AP is gegeven de recente data van Juarez-Orozco [23](#) nog groter dan werd geschat in de tabel van Genders. Zie hiervoor [tabel 2](#).

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Voordelen van het model van Genders: de AUC is acceptabel, het model is gevalideerd in Westerse populaties en het model is eenvoudig toepasbaar.

Een nadeel is de gebruikte referentiestandaard. De afkapwaarde voor obstructief coronairlijden werd gesteld op $\geq 50\%$ stenose in één of meer coronairvaten bij coronaire angiografie, terwijl wordt aangenomen dat pas een vernauwing van $> 70-90\%$ AP-klachten geeft. Bovendien wordt met coronaire angiografie (of coronaire CT-angiografie) naar schatting slechts 15-20% van het gehele coronaire vaatbed zichtbaar gemaakt, en dus niet de kleinere epicardiale vaten en de intramusculaire microvasculatuur. Ook is AP door (bijkomend) coronairspasme en microvasculaire AP niet op deze manier vast te stellen. Tenslotte wordt niet de cardiale ischemie bepaald, die juist de oorzaak is van de AP, maar wordt alleen eventuele obstructie nagegaan. Coronaire obstructie (en daarmee de referentiestandaard) is dus een surrogaatuitkomst voor cardiale ischemie (en daarmee AP).

Een ander nadeel is de externe validiteit van het model: het model (en overigens ook de andere onderzochte modellen) is ontwikkeld in een cohort met een relatief hoge prevalentie van obstructief coronairlijden, namelijk patiënten die invasieve coronaire angiografie hebben ondergaan. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het generaliseren van het model naar de ongeselecteerde populatie in de eerste lijn. Toepassing van dit model in de eerste lijn zal de werkelijke kansen naar alle waarschijnlijkheid dus overschatten. Dit werd in recenter onderzoek bevestigd in twee populaties met een verwijzing voor coronaire CT-angiografie in verband met een intermediaire voorafkans op obstructief vaatlijden. [20 21](#) Daarnaast werd dit ook waargenomen in een brede populatie van patiënten met pijn op de borst en een vermoeden van AP, die verwezen werden voor niet-invasief testen of coronaire angiografie voor SAP. [22](#) De geobserveerde kansen op belangrijke coronairsclerose uit deze onderzoeken zijn in een meta-analyse gepoold ([tabel 1](#)) en waren duidelijk lager dan de berekende kansen in het model van Genders. [23](#)

De bekende 'klassieke' cardiovasculaire risicofactoren én de familiale belasting kunnen de

genoemde percentages beïnvloeden. Hoeveel invloed de afzonderlijke factoren hebben, is onbekend.

Tabel 1 Geobserveerde kans (in procenten) op belangrijke coronairsclerose [23](#)

Leeftijd in jaren	Aspecifieke thoracale klachten		Atypische AP		Typische AP	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw	Man	Vrouw
30-39	1	1	4	3	3	5
40-49	3	2	10	6	22	10
50-59	11	3	17	6	32	13
60-69	22	6	26	11	44	16
70+	24	10	34	19	52	27

In de ESC-richtlijn van 2019 wordt deze tabel gebruikt om samen met de gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek en uitslagen van basistesten (ecg, laboratoriumonderzoek, echocardiografie, in sommige gevallen thoraxfoto) de klinische waarschijnlijkheid van obstructief coronairlijden in te schatten. Op basis van deze informatie bepaalt de cardioloog het verdere diagnostisch beleid. [2](#) Uit deze tabel blijkt dat de diagnostische zekerheid nog groter is dan gedacht. De kans op klinisch relevant obstructief coronairlijden neemt toe met de leeftijd. Dit geldt zowel voor patiënten met atypische of typische AP als bij patiënten met aspecifieke thoracale klachten, en zelfs bij patiënten zonder klachten van pijn op de borst. In deze laatste twee groepen gaat het in feite over de ‘achtergrondprevalentie’ van coronairsclerose, ongeacht de klachten. Bij de diagnostiek van AP is de diagnostische vraag of de klachten die de patiënt heeft te verklaren zijn door myocardischemie op basis van klinisch relevant coronairlijden. Bij patiënten met aspecifieke thoracale klachten is er geen relatie tussen de klachten en coronairsclerose. Antiangineuze behandeling is niet geïndiceerd. Wel is het van belang om bij deze patiënten een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen en het risico op hart- en vaatziekten in te schatten volgens de richtlijnen van de [NHG-Standaard CVRM. 19](#)

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van het model van Genders was redelijk.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Een voordeel voor patiënten is dat het model van Genders gebaseerd is op parameters die gemakkelijk te verkrijgen zijn zonder vervolgonderzoek.

Kosten

Kosten zijn niet bepaald. Omdat het predictiemodel gebruikmaakt van enkele eenvoudige anamnestiche vragen is de inschatting dat de kosten hiervan minimaal zijn.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Het predictiemodel van Genders maakt gebruik van eenvoudige vragen aan de patiënt, die ook al in eerdere versies van de standaard werden gebruikt. De werkgroep schat in dat het toepassen hiervan haalbaar is voor huisartsen en patiënten. Omdat de gegeven percentages echter een schijnzekerheid geven en bovendien een overschatting van de kans op belangrijke coronairsclerose, zal het model niet aanvaardbaar zijn voor de meeste huisartsen.

Samenvatting van bewijs

Achtergrond

Binnen de werkgroep is consensus dat patiënten met een onzekere kans op klinisch belangrijke cardiale ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden (tussen 10% en 90%) diagnostiek aangeboden moeten krijgen.

Een kans van < 10% wordt beschouwd als voldoende zeker om AP als gevolg van obstructief coronairlijden uit te sluiten. Een kans van > 90% wordt beschouwd als voldoende zeker om de diagnose AP als gevolg van obstructief coronairlijden te stellen.

Uitgangsvraag

Is een predictiemodel aan te bevelen voor de evaluatie van patiënten met niet-acute klachten van pijn op de borst, waarvan wordt vermoed dat deze worden veroorzaakt door cardiale ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden?

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruikgemaakt van de clinical evidence review, behorend bij de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-richtlijn Chest pain of recent onset. [5](#) De daarin gebruikte PICO is weergegeven in [tabel 2](#). In 2019 heeft NICE de zoekactie opnieuw uitgevoerd om te controleren of er nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd. Er werden geen onderzoeken gevonden waarvan de resultaten de aanbeveling zouden beïnvloeden. De NHG-werkgroep heeft de resultaten en conclusies uit de NICE-review besproken en heeft een aanbeveling geformuleerd.

Tabel 2 PICO zoals gebruikt in de NICE-richtlijn

Patiënten	patiënten met niet-acute klachten van pijn op de borst, passend bij cardiale ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden
Interventie (risicofactoren/predictoren)	predictiemodel, bestaand uit a) anamnese en/of b) cardiovasculaire risicofactoren en/of c) lichamelijk onderzoek
Vergelijking (referentiestandaard)	invasieve coronaire angiografie of coronaire CT-angiografie
Uitkomstmaten	oppervlakte onder de ROC-curve (AUC); sensitiviteit en specificiteit

Resultaten en conclusie

De NICE-werkgroep beoordeelde het model van Genders 2011 (geüpdatet model van Diamond-Forrester uit 1973) als het meest geschikte model:

- acceptabele AUC (mediaan 0,77; in verschillende onderzoeken variërend van 0,71 tot 0,79)
- redelijke kwaliteit van bewijs (afgevaarderd met één niveau vanwege kans op vertekening door onvoldoende omschreven selectie van patiënten en referentiestandaard)
- gevalideerd in Westerse onderzoekspopulaties, met inclusie van alle volwassen leeftijden
- eenvoudig toepasbaar

De werkgroep neemt deze suggestie over.

Omschrijving van het model

Met het model van Genders 2011 kan op grond van de aard van de pijn (typische AP, atypische AP of aspecifieke thoracale klachten), leeftijd en geslacht een inschatting worden gemaakt van de kans op belangrijke coronairsclerose. [24](#) Deze kansen berusten op onderzoek bij patiënten met stabiele klachten van pijn op de borst bij wie een invasieve coronaire angiografie werd gemaakt. [Tabel 3](#) geeft deze kansen weer. De kans op cardiale ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden ligt voor patiënten met angineuze klachten in de huisartsenpraktijk waarschijnlijk lager (niet iedereen wordt verwezen en niet iedereen ondergaat coronaire angiografie). Het onderzoek waaruit de percentages afkomstig zijn, vermeldt geen betrouwbaarheidsintervallen. De betrouwbaarheidsintervallen in de jongere leeftijdsgroepen zullen groter zijn dan in de oudere leeftijdsgroepen, omdat ze gebaseerd zijn op kleinere patiëntenaantallen.

Tabel 3 Geschatte kans op belangrijke coronairsclerose [24](#)

Leeftijd in jaren	Aspecifieke thoracale klachten		Atypische AP		Typische AP	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw	Man	Vrouw
30-39	18	5	29	10	59	28
40-49	25	8	38	14	69	37
50-59	34	12	49	20	77	47
60-69	44	17	59	27	84	58
70-79	54	24	69	37	89	68
> 80	65	32	78	47	93	76

Detail nr. 11 Marburg Heart Score

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

De MHS is een eenvoudige score die is ontworpen in een eerstelijns populatie. Ten opzichte van het oordeel van de huisarts heeft de MHS echter geen klinisch relevante toegevoegde waarde.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Dit betekent dat er veel onzekerheid is over de onderzoeksresultaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Patiënten vinden het vooral belangrijk dat er goed naar hun klachten wordt geluisterd. Daarbij is het belangrijk dat er onderscheid kan worden gemaakt tussen cardiale en niet-cardiale pijn. Of dit al dan niet met behulp van een score gebeurt, zal de meeste patiënten niet veel uitmaken.

Kosten

Het toepassen van de score is niet duur. De score kan eenvoudig tijdens een consult bepaald worden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

De benodigde determinanten kunnen gemakkelijk achterhaald worden en het berekenen van de score is eenvoudig. Het uitvoeren van de MHS is dan ook haalbaar voor huisartsen. Het is conceptueel een lastige score om te gebruiken als predictiemodel, omdat er klachten van twee ziektebeelden worden gecombineerd: klachten van een stabiele aandoening (SAP) worden vermengd met acute klachten (passend bij ACS) met een andere pathofysiologie. Hierom vindt de werkgroep het gebruik van de MHS in de huisartsenpraktijk niet aanvaardbaar.

Waarom deze aanbeveling?

Omdat de MHS conceptueel geen goed model is, het model geen aangetoonde toegevoegde waarde heeft ten opzichte van het oordeel van de huisarts en de kwaliteit van het bewijs zeer laag is, is er geen plaats voor gebruik van de MHS bij patiënten die zich met pijn op de borst melden bij de huisarts.

Samenvatting van het bewijs

Achtergrond

De Marburg Heart Score (MHS) is ontwikkeld in 2010 in Duitsland met als doel om coronaire

hartziekten als oorzaak van klachten van pijn op de borst veilig uit te sluiten bij patiënten die zich met deze klacht melden bij de huisarts. [25](#)

De MHS bestaat uit de items en bijkomende score bij patiënten met pijn op de borst, zoals weergegeven in [tabel 4](#). Er is behoefte aan een nadere plaatsbepaling van de MHS bij patiënten die in Nederland de huisarts bezoeken met pijn op borst.

Tabel 4 Marburg Heart Score

Categorie	Score
Leeftijd (vrouw > 65 jaar, man > 55 jaar)	1
Bekend met cardiovasculaire ziekte*	1
Toename klachten bij inspanning	1
Pijn niet te reproduceren bij palpatie	1
Patiënt vermoedt zelf een cardiale oorzaak van de klachten**	1
Laag risico = 0-2 punten; intermediair risico = 3 punten; hoog risico = 4-5 punten * Coronaire hartziekte, obstructief vaatlijden of CVA. ** In een Zwitsers validatiecohort, waarin de score het beste presteerde, was deze variabele niet aanwezig; hier werd <i>unheimisches Gefühl</i> gebruikt.	

Uitgangsvraag

Is gebruik van de MHS aan te bevelen bij patiënten die zich met pijn op de borst melden bij de huisarts? Zie voor de PICO [tabel 5](#).

Tabel 5 PICO

Patiënten	patiënten met pijn op de borst die zich met deze klacht melden bij de huisarts
Interventie	gebruik MHS
Vergelijking	gebruikelijke zorg
Uitkomstmaten	(geen) ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden als oorzaak van de klachten

Methoden

We verrichtten een search in april 2019. Deze zoekactie leverde twee diagnostische onderzoeken op, gericht op het uitsluiten van ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden. [26](#) [27](#)
Daarnaast is via de sneeuwbal methode het artikel gevonden waarin wordt beschreven hoe de MHS werd ontwikkeld. [25](#)

Resultaten

Beschrijving diagnostische onderzoeken

- Bösner 2010: derivatiecohort: 74 huisartsen in Duitsland includeerden 1249 patiënten van ≥ 35 jaar met acute of chronische pijn gelokaliseerd aan de voorzijde van de borstkas, ofwel als reden voor het consult ofwel gedurende de afgelopen maand (beschreven door de patiënt als de huisarts erom vroeg). De huisartsen namen een gestandaardiseerde anamnese af en verrichtten lichamelijk onderzoek. Gegevens over het beloop van de pijn op de borst na het consult, onderzoeken, ziekenhuisopname en medicatie werden verzameld gedurende 6 maanden. Deze gegevens werden beoordeeld door een onafhankelijk panel van deskundigen dat bestond uit een cardioloog, een huisarts en een stafid van de afdeling huisartsgeneeskunde van de Universiteit van Marburg, waarbij werd nagegaan of ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden de onderliggende oorzaak van de pijn op de borst was (referentiestandaard). De gegevens van 1199 patiënten werden gebruikt voor de ontwikkeling van een predictiemodel (MHS). Dit werd vervolgens toegepast op 773 patiënten uit dit cohort met complete diagnostische variabelen. Validatiecohort: retrospectief cohort uit het TOPIC-onderzoek, waarvoor huisartsen van 59 praktijken in Zwitserland alle patiënten van ≥ 16 jaar die tijdens het consult pijn op de borst aangaven, tussen maart en juni 2001, includeerden. Vier van de vijf variabelen uit de MHS werden in dit onderzoek nagevraagd; voor de vijfde (*'patient assumes pain is of cardiac origin'*) werd een proxy gebruikt (*'are you feeling very worried about your chest pain?' 'unheimisches Gefühl'* in het Duits). Er werden 672 patiënten geïncludeerd.
- Haasenritter 2012: 56 huisartsen includeerden 844 mannen en vrouwen van ≥ 35 jaar met pijn op de borst die niet veroorzaakt werd door een trauma, in een cross-sectioneel diagnostisch onderzoek in Duitsland. De patiënten hadden pijn gelokaliseerd aan de voorzijde van de borstkas, ofwel als klacht tijdens het consult ofwel in de afgelopen maand. De huisartsen verzamelden gegevens over de items van de MHS. Gegevens over het beloop van pijn op de borst na het consult, onderzoeken, ziekenhuisopname en medicatie werden verzameld gedurende 6 maanden en werden beoordeeld door een panel van deskundigen dat bestond uit twee leden van het onderzoeksteam, waarvan ten minste één huisarts (referentiestandaard: ischemie als gevolg van obstructief coronairlijden is de meest waarschijnlijke reden voor de pijn op de borst volgens het panel).
- Haasenritter 2015: doel van dit onderzoek was om te bepalen of het gebruik van de MHS bijdraagt aan het klinische oordeel van de huisarts; 832 opeenvolgende patiënten met pijn op de borst in de huisartspraktijk werden geïncludeerd (dezelfde populatie als uit Haasenritter 2012).

Uitkomstmaten

- Obstructief coronairlijden is waarschijnlijk niet de oorzaak van de pijn op de borst.
- Obstructief coronairlijden is mogelijk de oorzaak van de pijn op de borst (deze werd in de analyses samengenomen met 'Obstructief coronairlijden is waarschijnlijk wel de oorzaak van de pijn op de borst').
- Obstructief coronairlijden is waarschijnlijk wel de oorzaak van de pijn op de borst.

De onderzoekers definieerden drie diagnostische strategieën met behulp van de MHS:

- diagnose uitsluitend gebaseerd op basis van de MHS
- de MHS gebruikt als een triagetest (bij score 0,1,2: geen obstructief coronairlijden; bij score 4,5: wel obstructief coronairlijden; bij score 3: uitkomst bepaald door oordeel huisarts)

- het klinische oordeel van de huisarts, geholpen door de MHS (huisartsen kregen de instructie om de MHS te berekenen en het resultaat mee te laten wegen bij hun oordeel over wel/geen obstructief coronairlijden, zonder hier gestandaardiseerde regels voor te geven)

De diagnostische accuratesse van deze drie strategieën werd vergeleken met die van het klinische oordeel van de huisarts zonder hulpmiddelen.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege risico op vertekening (diagnose bepaald door een panel en gebaseerd op beschikbare klinische variabelen; hierbij ondergingen niet alle patiënten coronaire angiografie of coronaire CT-angiografie (percentage is onbekend), waardoor er diagnoses gemist kunnen zijn (verificatiebias); daarnaast was het panel niet geblindeerd), indirect bewijs (er zijn zowel patiënten met stabiele als patiënten met acute klachten van pijn op de borst geïncludeerd) en onnauwkeurigheid (slechts één onderzoek met niet al te veel events).

Effecten

In [tabel 6](#) is de diagnostische accuratesse van de MHS weergegeven, in [tabel 7](#) de toegevoegde waarde van de MHS. In vergelijking met alleen het klinisch oordeel van de huisarts was de sensitiviteit op basis van de MHS niet statistisch significant hoger (verschil 8,5%, 95%-BI = -2,4 tot 19,6) en de specificiteit was vergelijkbaar (verschil -0,4%, 95%-BI = -5,3 tot 4,5).

Tabel 6 Diagnostische accuratesse van MHS (0, 1 of 2 punten is negatief; 3, 4 of 5 punten is positief)

Cohort	N	CHZ (%)	AUC	Se	Sp	PVW	NVW
Bösner 2010 derivatie	773	103 (13,3%)	0,87 (0,83 tot 0,91)	0,86 (0,79 tot 0,92)	0,75 (0,72 tot 0,78)	34,9% (29,3 tot 40,9)	97,3% (95,5 tot 98,4)
Bösner 2010 validatie	672	85 (12,6%)	0,90 (0,87 tot 0,93)	0,87 (0,80 tot 0,94)	0,81 (0,78 tot 0,84)	39,6% (32,6 tot 46,6)	97,7% (96,4 tot 99,1)
Haasenritter 2012	844 *	92 (10,9%) **	0,84 (0,80 tot 0,88)	0,89 (0,81 tot 0,94)	0,64 (0,60 tot 0,67)	23,3% (19,2 tot 28,0)	97,9% (96,2 tot 98,9)
Haasenritter 2015	832 *	92 (11,1%) **		0,91 (0,83 tot 0,96)	0,61 (0,56 tot 0,65)	24,2% (19,5 tot 29,8)	98,1% (95,9 tot 99,1)

CHZ: coronaire hartziekte; AUC: oppervlakte onder de ROC-curve; Se: sensitiviteit; Sp: specificiteit; PVW: positief voorspellende waarde; NVW: negatief voorspellende waarde
 * Bij 12 patiënten (1,4%) was de referentiediagnose 'niet eenduidig'. Deze zijn bij Haasenritter 2015 niet meegenomen, vandaar het verschil in de tabel.
 ** Inclusief 21 patiënten (2,5%) met ACS.

Tabel 7 Toegevoegde waarde van MHS bij priorkans van obstructief coronairlijden (volgens het panel) van 11%

Strategie	Se	Sp	PVW	NVW
Alleen klinisch oordeel	0,83 (0,72 tot 0,90)	0,61 (0,57 tot 0,65)	22,7% (18,0 tot 28,2)	96,3% (93,6 tot 97,9)
Alleen MHS	0,91 (0,83 tot 0,96)	0,61 (0,56 tot 0,65)	24,2% (19,5 tot 29,8)	98,1% (95,9 tot 99,1)
MHS als triage	0,81 (0,71 tot 0,89)	0,73 (0,69 tot 0,76)	29,1% (23,2 tot 35,8)	96,6% (94,3 tot 98,0)
MHS als hulp bij klinisch oordeel	0,91 (0,72 tot 0,98)	0,67 (0,61 tot 0,73)	20,6% (13,8 tot 29,7)	98,7% (95,5 tot 99,6)

Se: sensitiviteit; Sp: specificiteit; PVW: positief voorspellende waarde; NVW: negatief voorspellende waarde

Conclusie

De MHS heeft een redelijke sensitiviteit en een lage specificiteit met een lage positief voorspellende waarde (veel fout-positieven) en een hoge negatief voorspellende waarde (relatief weinig fout-negatieven), maar de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. In vergelijking met het oordeel van de huisarts heeft de MHS geen aangetoonde toegevoegde waarde.



Detail nr. 12 Anemie of hyperthyreoïdie

Anemie en hyperthyreoïdie

AP veroorzaakt door anemie of hyperthyreoïdie is in de literatuur casuïstisch beschreven, zie hiervoor de [LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek](#).

Detail nr. 13 Rust-ecg

Rust-ecg

Veel onderzoeken naar de waarde van het ecg voor het stellen van de diagnose AP zijn verricht bij tweedelijnspopulaties of bij patiëntengroepen waarbij een deel van de patiënten mogelijk leed aan IAP.

Het rust-ecg is normaal bij ten minste 50% van de patiënten met SAP. [28](#) Een normaal ecg sluit een ernstige coronaire hartziekte niet uit. [29](#) [2](#) [30](#) De negatief voorspellende waarde is laag en voegt weinig toe aan de anamnese.

Hoewel de toegevoegde waarde van een rust-ecg voor de diagnose AP beperkt is, kunnen er redenen zijn om bij een vermoeden van AP wel een rust-ecg te maken.

Het rust-ecg kan verschillende afwijkingen laten zien, zoals linkerventrikelhypertrofie, een oud myocardinfarct, ST-T-afwijkingen passend bij ischemie, een bundeltakblok of ritme- en geleidingsstoornissen. Indien een van de eerste drie afwijkingen aanwezig is, ondersteunt dit de diagnose coronairsclerose. [14](#) [31](#) [2](#) De overige afwijkingen kunnen weliswaar bij AP voorkomen, maar hebben vaak andere cardiale oorzaken. Deze afwijkingen zijn met name in de tweede lijn van belang, omdat ze de beoordeelbaarheid van het ecg en de veranderingen erin bij een inspanningstest ongunstig beïnvloeden.

Ook kan het rust-ecg informatie geven over de prognose. Uitgebreide Q-golven, passend bij een oud myocardinfarct, kunnen wijzen op verminderde linkerventrikelfunctie, wat gepaard gaat met een slechtere prognose. [14](#) [2](#) De prognose van patiënten met SAP met een normaal rust-ecg is meestal goed.

Conclusie

De betekenis voor het stellen van de diagnose AP is gering. Een normaal ecg sluit een ernstige coronaire hartziekte niet uit. Een afwijkend ecg kan soms de diagnose coronairsclerose ondersteunen.

Detail nr. 14 Inspannings-ecg

Inspannings-ecg

Binnen de werkgroep is consensus dat patiënten met klachten passend bij atypische en typische AP een onzekere kans hebben op cardiale ischemie als gevolg van obstructief vaatlijden. Bij deze patiënten is aanvullende diagnostiek nodig om meer zekerheid te verkrijgen.

Het inspannings-ecg (i-ecg) is een veelgebruikte test bij patiënten met de syndroomdiagnose AP. De test wordt in de eerste lijn vooral ingezet voor opsporing van inspanningsgebonden ischemie. In de tweede lijn wordt het i-ecg vooral ingezet om inzicht te krijgen op de fysieke belastbaarheid van een patiënt na een event of ingreep.

Het i-ecg geeft informatie over het optreden van klachten, de inspanningstolerantie, de bloeddruk en hartfrequentie tijdens de test en over de snelheid waarmee bloeddruk en hartfrequentie normaliseren nadat gestopt wordt met de test. Een slechte inspanningstolerantie of afwijkend verloop van bloeddruk en puls kunnen wijzen op ernstigere pathologie.

De ESC-richtlijn beschrijft bij het i-ecg een sensitiviteit van 45-50% en een specificiteit van 85-90%. [2](#)

Conclusie

Het i-ecg heeft matige testeigenschappen voor het vaststellen van obstructief coronairlijden; in de meerderheid van de gevallen is het niet mogelijk om coronair lijden uit te sluiten (of aan te tonen) met een i-ecg.

Overwegingen

- Het i-ecg is een onderzoek met een laag risico. Myocardinfarct en overlijden treden op bij ongeveer 1 per 2500 gevallen. [32 29](#)
- Het i-ecg kan een indruk geven van de conditie/fitheid van de patiënt, hartritmestoornissen opsporen en kan eveneens waardevolle prognostische informatie opleveren.
- Er zijn andere diagnostische testen beschikbaar met betere testeigenschappen voor het diagnosticeren van coronair lijden.
- De NICE- én de ESC-richtlijn bevelen het i-ecg niet aan bij de diagnostiek van SAP.



Detail nr. 15 Seksuele activiteit

Seksuele activiteit

Seksuele activiteit is wat betreft inspanning vergelijkbaar met tuinieren, stevig wandelen, een bed opmaken of schrobben. [33](#) [34](#) Eventueel kan voor het vrijen een nitraat sublinguaal worden genomen. De kans dat de patiënt tijdens het vrijen een hartinfarct krijgt, is overigens erg klein. [35](#) Mannen en vrouwen met AP kunnen last hebben van respectievelijk erectiele disfunctie en verminderde lubricatie ten gevolge van lokaal atherosclerotisch vaatlijden, en mogelijk ten gevolge van medicatie.

Detail nr. 16 Leefstijladviezen

Bewegen

Er zijn sterke aanwijzingen dat inactiviteit een afzonderlijke risicofactor is voor coronaire hartziekten. [19](#) Het RIVM schat op basis van gegevens over cohorten dat 16% van het aantal nieuwe gevallen van coronaire hartziekten verklaard wordt door lichamelijke inactiviteit. [36](#) Er is consensus dat een activiteitenprogramma een gunstige invloed heeft op het inspanningsvermogen en op het voorkomen van coronaire events bij patiënten met coronaire hartziekten. [2](#) Training verlaagt de hartfrequentie en de bloeddruk, waardoor de zuurstofvraag van het myocard bij belasting relatief afneemt. [37](#) Ook bevordert inspanning het vermogen tot vasodilatatie van de coronaire vaten. [38](#) Voor een inspanningsadvies pleit ook dat dit het functioneren van het hart- en vaatstelsel in zijn algemeenheid ten goede komt. Wel kunnen patiënten met AP plotselinge stevige inspanning na een lange periode van rust, direct na de maaltijd, of in koud weer beter vermijden (denk aan piekbelasting bij sporten of krachttraining).

Detail nr. 17 Aanvalsbehandeling

Aanvalsbehandeling met nitraten

Er is consensus binnen de werkgroep en internationaal dat snelwerkende nitraten effectief zijn ter verlichting van de klachten bij AP. [39](#) Voor de aanvalsbehandeling worden in Nederland nitroglycerinespray en isosorbidedinitraatabletten toegepast. Omdat de werking van nitroglycerinespray iets sneller intreedt, is dit het middel van eerste keuze. Als de patiënt weinig aanvallen heeft, gaat een lichte voorkeur uit naar isosorbidedinitraat vanwege de langere houdbaarheid.

Bijwerkingen van nitraten als gevolg van vaatverwijding: een tintelend gevoel onder de tong, hoofdpijn en een rood gezicht en verder duizeligheid, hypotensie en hartkloppingen.

Interacties: PDE-5-remmers versterken het hypotensief vermogen van nitraten. Dit heeft mogelijk bij enkele patiënten tot de dood geleid. Het gelijktijdig (binnen 24 uur) gebruik van PDE-5-remmers door patiënten die nitraten gebruiken wordt om die reden ontraden. Het interval waarbinnen gelijktijdig gebruik van een PDE-5-remmer en een nitraat wordt ontraden is afhankelijk van welke PDE-5-remmer wordt gebruikt. Men beveelt een interval aan van ten minste 12 uur na gebruik van avanafil, 24 uur na sildenafil of vardenafil, 48 uur na tadalafil, en ten minste 24 uur na gebruik van een nitraat. [18](#)



Detail nr. 18 Indicatie onderhoudsbehandeling

Indicatie onderhoudsbehandeling

De aanbeveling om met onderhoudsbehandeling te starten bij meer dan twee aanvallen AP per week berust op consensus binnen de werkgroep.

Detail nr. 19 Monotherapie

Waarom deze aanbeveling?

Over zowel bètablokkers als calciumantagonisten is er internationaal consensus over de effectiviteit. Omdat er waarschijnlijk geen verschil is in effectiviteit en aantallen bijwerkingen tussen de middelen en beide groepen geneesmiddelen generiek verkrijgbaar zijn, vormen ze op groepsniveau een gelijkwaardige keuze. Bespreek van beide groepen middelen de voor- en nadelen met de patiënt en laat de keuze afhangen van comorbiditeit, contra-indicaties, bijwerkingen en de voorkeur van de patiënt.

De keuze voor de geneesmiddelen die genoemd worden in het medicamenteus stappenplan in de hoofdtekst, is tot stand gekomen op basis van de [NHG-werkwijze keuze geneesmiddelen](#). Dit is gebaseerd op het [NHG-Standpunt Farmacotherapiebeleid in de huisartsenzorg](#).

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Er lijkt geen verschil te zijn tussen bètablokkers en calciumantagonisten in wekelijkse episodes van AP, inspanningsduur, totale en cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en patiëntenaantallen met bijwerkingen.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was redelijk tot laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op vertekening (de randomisatieprocedure is niet goed te achterhalen) en in sommige gevallen voor onnauwkeurigheid van de resultaten vanwege kleine patiëntenaantallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Geen bijzonderheden. Beide groepen middelen worden veel voorgeschreven en geaccepteerd door het grootste deel van de patiënten.

Kosten

Beide groepen middelen zijn generiek verkrijgbaar en niet duur.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Geen bijzonderheden.

Samenvatting van het bewijs

Achtergrond

Voor de onderhoudsbehandeling van SAP zijn bètablokkers, langwerkende nitraten,

calciumantagonisten, ivabradine en nicorandil geregistreerd in Nederland. Adequaat uitgevoerde placebogecontroleerde onderzoeken met bètablokkers, calciumantagonisten en nitraten zijn vrijwel niet gepubliceerd. Wel is er jarenlange ervaring met deze middelen. Binnen de werkgroep en internationaal is er consensus over de effectiviteit van deze middelen ter vermindering van de klachten (en ischemie). [39](#)

In de richtlijnen over SAP van NICE [39](#) en de European Society of Cardiology [2](#) worden nitraten niet als eerste keus middel aangemerkt. De reden hiervoor is het ontwikkelen van nitraattolerantie. De werkgroep heeft zich in deze uitgangsvraag aangesloten bij NICE.

Uitgangsvraag

Welke medicatie als monotherapie, bètablokkers of calciumantagonisten, heeft de voorkeur bij de behandeling van klachten van stabiele AP? Zie voor de PICO [tabel 8](#).

Tabel 8 PICO

Patiënten	patiënten met stabiele AP
Interventie	bètablokkers (monotherapie)
Vergelijking	calciumantagonisten (monotherapie)
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none">• aantal wekelijkse angina-episodes• inspanningsduur• totale sterfte• cardiovasculaire sterfte• niet-fataal myocardinfarct• bijwerkingen

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruikgemaakt van de clinical evidence review bij de NICE-richtlijn Stable angina: management. [39](#)

De NHG-werkgroep heeft de resultaten en conclusies uit de NICE-review besproken en heeft een aanbeveling geformuleerd.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

NICE heeft voor de richtlijn Stable Angina [39](#) een literatuuronderzoek gedaan naar medicatie voor AP. Hierbij is gezocht tot 22 oktober 2010. In dit literatuuronderzoek is onder andere de vergelijking tussen bètablokkers (monotherapie) en calciumantagonisten (monotherapie) opgenomen. Er zijn 11 RCT's ingesloten.

In 2012 en 2015 heeft NICE de zoekactie opnieuw uitgevoerd om te controleren of er nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd. Er werden twee systematische reviews gevonden, waarvan de resultaten de aanbeveling niet zouden beïnvloeden. [39](#) Daarom gaan we uit van de oorspronkelijke resultaten. (zie [tabel 9](#))

Tabel 9 Effecten van bètablokkers vergeleken met calciumantagonisten bij angina pectoris

Uitkomsten	Absolute effecten * (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onder-zoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Tekstuele samenvatting
	Risico met calciumantagonist	Risico met bètablokker				
Wekelijkse angina-episodes follow-up: range 6 weken tot 2,7 jaar		Het gemiddelde aantal wekelijkse angina-episodes in de interventiegroep was 0,11 hoger (0,07 hoger tot 0,15 hoger)	-	22.801 (4 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil tussen de groepen.
Inspanningsduur (min.) follow-up: range 6 weken tot 6 maanden		De gemiddelde inspanningsduur in de interventiegroep was 0,05 minuten hoger (0,82 lager tot 0,92 hoger)	-	171 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Mogelijk is er geen verschil tussen de groepen.
Totale sterfte follow-up: range 2,7 jaar tot 3,4 jaar	77 per 1000	78 per 1000 (72 tot 85)	RR 1,02 (0,93 tot 1,11)	23.385 (2 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{c,d}	Er is waarschijnlijk geen verschil tussen de groepen.
Cardio-vasculaire sterfte follow-up: range 2 jaar tot 3,4 jaar	38 per 1000	38 per 1000 (33 tot 43)	RR 0,99 (0,87 tot 1,12)	23.843 (3 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{c,d}	Er is waarschijnlijk geen verschil tussen de groepen.
Niet-fataal myocardi-infarct follow-up: range 2 jaar tot 3,4 jaar	16 per 1000	15 per 1000 (13 tot 19)	RR 0,99 (0,81 tot 1,22)	23.843 (3 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	Er is waarschijnlijk geen verschil tussen de groepen.
Bijwerkingen (totaal) follow-up: range 10 weken tot 3,4 jaar	261 per 1000	248 per 1000 (206 tot 298)	RR 0,95 (0,79 tot 1,14)	1121 (3 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil tussen de groepen.

a. Risico op vertekening; *allocation concealment* en *intention to treat* niet goed gerapporteerd.
b. Onnauwkeurigheid: erg weinig deelnemers.
c. Risico op vertekening; *allocation concealment* niet in alle onderzoeken gerapporteerd.d. Onnauwkeurigheid twijfelachtig: RR van 1,10 en/of 0,9 wordt net overschreden. Hiervoor is niet afgewaardeerd.

Conclusie

Er lijkt geen verschil te zijn tussen bètablokkers en calciumantagonisten in wekelijkse episodes van AP, inspanningsduur, totale en cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardi-infarct en aantallen patiënten met bijwerkingen.

Detail nr. 20 Combinatietherapie 2 middelen

Onderhoudsbehandeling: combinatietherapie met twee middelen: bètablokker en calciumantagonist

Achtergrond

Als monotherapie met bètablokkers of calciumantagonisten de symptomen van SAP niet voldoende onder controle houdt, is mogelijk een volgende stap: combinatietherapie met bètablokkers en calciumantagonisten.

Uitgangsvraag

Is combinatietherapie van bètablokker en calciumantagonist aan te bevelen bij de behandeling van SAP, als deze klachten met monotherapie niet voldoende gecontroleerd kunnen worden? Zie voor de PICO [tabel 10](#).

Tabel 10 PICO

Patiënten	patiënten met SAP
Interventie	bètablokkers plus calciumantagonisten (combinatietherapie)
Vergelijking	bètablokkers (monotherapie) of calciumantagonisten (monotherapie)
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none">• aantal wekelijkse angina-episodes• inspanningsduur• totale sterfte• cardiovasculaire sterfte• niet-fataal myocardinfarct• bijwerkingen

Methoden


Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruikgemaakt van de clinical evidence review bij de NICE-richtlijn Stable angina: management. [39](#)

De NHG-werkgroep heeft de resultaten en conclusies uit de NICE-review besproken en heeft een aanbeveling geformuleerd.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

NICE heeft voor de richtlijn Stable angina [39](#) een literatuuronderzoek gedaan naar medicatie voor AP. Hierbij is gezocht tot 22 oktober 2010. In dit literatuuronderzoek is onder andere de vergelijking tussen bètablokker en calciumantagonist (combinatietherapie) en bètablokker



(monotherapie) of calciumantagonist (monotherapie) opgenomen. Er werden 6 RCT's ingesloten die calciumantagonist (monotherapie) of bètablokker (monotherapie) vergeleken met calciumantagonist en bètablokker gecombineerd.

In 2012 en 2015 heeft NICE de zoekactie opnieuw uitgevoerd om te controleren of er nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd. Er werden geen nieuwe onderzoeken gevonden. [39](#) Daarom gaan we uit van de oorspronkelijke resultaten. (zie [tabel 11](#) en [tabel 12](#))

Conclusie

- Bètablokker vergeleken met combinatie bètablokker en calciumantagonist: het is onzeker of er verschillen zijn tussen de groepen in wekelijkse episodes van AP, inspanningsduur en cardiale sterfte. Er lijken meer niet-fatale myocardinfarcten en minder bijwerkingen op te treden in de groep die alleen bètablokkers kreeg, vergeleken met de groep die zowel bètablokkers als calciumantagonisten kreeg. De uitkomstmaat 'totale sterfte' is niet onderzocht.
- Calciumantagonist vergeleken met combinatie bètablokker en calciumantagonist: het is onzeker of er verschillen zijn tussen de groepen in wekelijkse episodes van AP, inspanningsduur, cardiale sterfte en bijwerkingen. Er lijken meer niet-fatale myocardinfarcten op te treden in de groep die alleen calciumantagonisten kreeg, vergeleken met de groep die zowel bètablokker als calciumantagonist kreeg. De uitkomstmaat 'totale sterfte' is niet onderzocht.

Tabel 11 Effecten van bètablokker plus calciumantagonist vergeleken met bètablokker monotherapie bij angina pectoris

Uitkomsten	Absolute effecten ^a (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onder-zoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Tekstuele samenvatting
	Risico met bètablokker plus calciumantagonist	Risico met bètablokker				
Wekelijkse angina-episodes follow-up: range 10 weken tot 6 maanden		Het gemiddelde aantal wekelijkse angina-episodes in de interventiegroep was 0,43 hoger (0,56 lager tot 1,41 hoger)	-	159 (2 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,d	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.
Inspanningsduur (minuten) follow-up: range 10 weken tot 6 maanden		De gemiddelde inspanningsduur in de interventiegroep was 0,89 minuten lager (1,67 lager tot 0,11 lager)	-	114 (3 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,e,f,g	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.
Cardiale sterfte follow-up: gemiddeld 2 jaar	18 per 1000	13 per 1000 (3 tot 59)	RR 0,74 (0,17 tot 3,28)	450 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,h,i,j	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.
Niet-fataal myocardinfarct follow-up: gemiddeld 2 jaar	31 per 1000	62 per 1000 (26 tot 151)	RR 1,98 (0,82 tot 4,82)	450 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG a,h,i,k	Er lijken meer niet-fatale myocardinfarcten op te treden in de groep met alleen bètablokkers dan in de groep met combinatietherapie.
Bijwerkingen (totaal) follow-up: 10 weken	496 per 1000	446 per 1000 (342 tot 590)	RR 0,90 (0,69 tot 1,19)	235 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,l}	Er lijken minder bijwerkingen op te treden in de groep met alleen bètablokkers dan in de groep met combinatietherapie.
<p>1. Risico op vertekening: <i>allocation concealment</i> niet in alle RCT's gerapporteerd.</p> <p>2. Risico op vertekening: <i>intention to treat</i> niet in alle RCT's gerapporteerd.</p> <p>3. Heterogeniteit: $I^2 = 0\%$, dus niet afgewaardeerd.</p> <p>4. Onnauwkeurigheid: slechts weinig deelnemers. Het 95%-BI overschrijdt zowel de marge van klinisch relevante afname als klinisch relevante toename.</p> <p>5. Risico op vertekening: uitval > 20% in 2 van de 3 RCT's.</p> <p>6. Heterogeniteit: $I^2 = 76\%$.</p> <p>7. Onnauwkeurigheid: slechts weinig deelnemers.</p> <p>8. Risico op vertekening: uitval > 20%.</p> <p>9. Heterogeniteit: slechts één RCT, dus niet te beoordelen.</p> <p>10. Onnauwkeurigheid: slechts 7 gebeurtenissen in totaal. Zowel de marge van klinisch relevant voordeel als van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.</p> <p>11. Onnauwkeurigheid: slechts 21 gebeurtenissen. De marge van klinisch relevant voordeel wordt overschreden.</p> <p>12. Onnauwkeurigheid: de marge van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.</p>						

Tabel 12 Effecten van bètablokker plus calciumantagonist vergeleken met calciumantagonist monotherapie bij angina pectoris

Uitkomsten	Absolute effecten * (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onder-zoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met betablokker plus calcium-antagonist	Risico met calcium-antagonist				
Wekelijkse angina-episodes follow-up: range 10 weken tot 6 maanden		Het gemiddelde aantal wekelijkse angina-episodes in de interventiegroep was 0,1 hoger (1,62 lager tot 1,82 hoger)	-	153 (2 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,d	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.
Inspanningsduur (minuten) follow-up: range 18 weken tot 6 maanden		De gemiddelde inspanningsduur in de interventiegroep was 1,91 minuten lager (2,87 lager tot 0,95 lager)	-	76 (2 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,e,f,g	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.
Cardiale sterfte follow-up: gemiddeld 2 jaar	18 per 1000	26 per 1000 (7 tot 90)	RR 1,45 (0,41 tot 5,06)	456 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,e,h,i	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.
Niet-fataal myocardinfarct follow-up: gemiddeld 2 jaar	31 per 1000	65 per 1000 (27 tot 156)	RR 2,07 (0,86 tot 4,98)	456 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG a,e,h,j	Er lijken meer niet-fatale myocardinfarcten op te treden in de groep met alleen calciumantagonisten dan in de groep met combinatietherapie.
Bijwerkingen (totaal) follow-up: 10 weken	496 per 1000	516 per 1000 (402 tot 664)	RR 1,04 (0,81 tot 1,34)	235 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,d	We zijn onzeker of er verschil is tussen de groepen.

1. Kans op vertekening: *allocation concealment* niet gerapporteerd.
2. Kans op vertekening: ITT niet gerapporteerd.
3. Heterogeniteit: $I^2 = 0\%$, dus niet afgewaardeerd.
4. Onnauwkeurigheid: slechts weinig deelnemers. Zowel de marge van klinisch relevant voordeel als van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.
5. Kans op vertekening: uitval $> 20\%$ in één RCT.
6. Heterogeniteit: $I^2 = 89\%$.
7. Onnauwkeurigheid: slechts weinig deelnemers.
8. Heterogeniteit: slechts één RCT, dus niet te beoordelen.
9. Onnauwkeurigheid: slechts 10 gebeurtenissen. Zowel de marge van klinisch relevant voordeel als van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.
10. Onnauwkeurigheid: slechts 22 gebeurtenissen. De marge van klinisch relevant voordeel wordt overschreden.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Het is onzeker of er verschillen zijn tussen monotherapie (betablokker of calciumantagonist) en combinatietherapie in wekelijkse episodes van AP, inspanningsduur en cardiale sterfte. Mogelijk treden er meer niet-fatale myocardinfarcten op bij mono- dan bij combinatietherapie.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs varieerde van laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op vertekening (de randomisatieprocedure is niet goed te achterhalen; in één RCT is geen 'intention to treat'-analyse toegepast) en (in sommige gevallen zeer ernstige) onnauwkeurigheid van de resultaten door kleine patiëntenaantallen en zeer brede betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast werd er in sommige gevallen afgewaardeerd voor heterogeniteit in de onderzoeksresultaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De meeste patiënten met klachten die zo ernstig zijn dat één middel (een bètablokker of een calciumantagonist) niet voldoende effectief is, hebben over het algemeen weinig moeite met behandeling met twee middelen. Dit zal wat betreft gebruikersgemak en therapietrouw niet veel problemen opleveren, al zal dit afhangen van de bijwerkingen die de patiënt ervaart versus de effectiviteit van de middelen. Een deel van de patiënten zal voorkeur hebben om eerst de andere optie als monotherapie te proberen.

Kosten

Beide groepen middelen zijn generiek verkrijgbaar en niet duur.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Geen bijzonderheden. Indien een bètablokker wordt gecombineerd met een calciumantagonist gaat de voorkeur uit naar een calciumantagonist van het langwerkende dihydropyridine-type, omdat bij gelijktijdig gebruik van een bètablokker met diltiazem of verapamil sinusbradycardie, een AV-blok en hartfalen kunnen ontstaan. Een gunstig bijeffect is dat de reflectoire verhoging van de hartfrequentie door de sterke perifere vasodilatatie ten gevolge van dihydropyridines door de bètablokkers wordt onderdrukt.

Rationale

Hoewel er geen overtuigend bewijs is van een toegenomen effectiviteit van twee middelen ten opzichte van één middel, is te overwegen een tweede middel (bètablokker of calciumantagonist van het dihydropyridine-type) toe te voegen als de klachten met één middel niet voldoende onder controle zijn.

Onderhoudsbehandeling: combinatietherapie twee middelen: bètablokker of calciumantagonist met nitraat

Achtergrond

Als monotherapie met bètablokker of calciumantagonist de symptomen van SAP niet voldoende onder controle houdt, is mogelijk een volgende stap: combinatietherapie met een langwerkend nitraat gecombineerd met bètablokker of calciumantagonist.

Uitgangsvraag

Is combinatietherapie met een langwerkend nitraat, toegevoegd aan bètablokker of calciumantagonist, aan te bevelen bij de behandeling van SAP, als deze klachten met monotherapie niet voldoende gecontroleerd kunnen worden? Zie voor de PICO [tabel 13](#).

Tabel 13 PICO

Patiënten	patiënten met SAP
Interventie	langwerkend nitraat plus bètablokker of calciumantagonist (combinatietherapie)
Vergelijking	bètablokker plus calciumantagonist (combinatietherapie)
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none">• aantal wekelijks• se angina-episodes• inspanningsduur• totale sterfte• cardiovasculaire sterfte• niet-fataal myocardinfarct• bijwerkingen

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag heeft de werkgroep gebruikgemaakt van de clinical evidence review bij de NICE-richtlijn Stable angina: management. [39](#)

De NHG-werkgroep heeft de resultaten en conclusies uit de NICE-review besproken en heeft een aanbeveling geformuleerd.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

NICE heeft voor de richtlijn Stable angina [39](#) een literatuuronderzoek gedaan naar medicatie voor AP. Hierbij is gezocht tot 22 oktober 2010. In dit literatuuronderzoek is onder andere de vergelijking tussen nitraat gecombineerd met bètablokker of calciumantagonist en bètablokker gecombineerd met calciumantagonist opgenomen. Er werden 2 RCT's ingesloten die een langwerkend nitraat en bètablokker (combinatietherapie) vergeleken met calciumantagonist en bètablokker (combinatietherapie). Eén van deze onderzoeken presenteerde de gegevens echter alleen grafisch en kon daarom niet in de meta-analyse opgenomen worden. Het andere onderzoek was een RCT van 12 weken, waarin 92 patiënten werden gerandomiseerd naar een langwerkend nitraat (isosorbide mononitraat) of een calciumantagonist (felodipine) toegevoegd aan een bètablokker.

In 2012 en 2015 heeft NICE de zoekactie opnieuw uitgevoerd om te controleren of er nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd. Er werd een systematische review gevonden, waarvan de resultaten de aanbeveling niet zouden beïnvloeden. [39](#) Daarnaast werd een RCT gevonden naar het langwerkende nitraat pentaerithryl tetranitrate (PETN). Dit is in Nederland echter niet verkrijgbaar. Daarom gaan we uit van de oorspronkelijke resultaten. (zie [tabel 14](#))

Er werd geen onderzoek gevonden waarin combinatietherapie van een calciumantagonist plus een

langwerkend nitraat werd vergeleken met combinatietherapie van een calciumantagonist plus een bètablokker.

Conclusie

Bètablokker plus langwerkende nitraat vergeleken met bètablokker plus calciumantagonist:

- Mogelijk is er geen verschil in inspanningsduur tussen de groepen.
- Mogelijk treden er meer bijwerkingen op in de groep die bètablokker plus een langwerkend nitraat kregen dan in de groep die bètablokker plus calciumantagonist kregen.
- De uitkomstmaten 'wekelijkse angina-episodes', 'totale sterfte', 'cardiale sterfte' en 'niet-fataal myocardinfarct' zijn niet onderzocht.

Tabel 14 Effecten van bètablokker plus langwerkend nitraat vergeleken met bètablokker plus calciumantagonist bij angina pectoris

Uitkomsten	Absolute effecten ¹ (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onder-zoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met bètablokker plus calciumantagonist	Risico met bètablokker plus nitraat				
Wekelijkse angina-episodes	Niet gemeten		-	-	-	
Inspanningsduur (seconden) follow-up: 12 weken		De gemiddelde inspanningsduur in de interventiegroep was 10 seconden lager (41 lager tot 21 hoger)	-	92 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er is mogelijk geen verschil tussen de groepen.
Totale sterfte, cardiale sterfte, niet-fataal myocardinfarct	Niet gemeten		-	-	-	
Bijwerkingen (totaal) follow-up: 12 weken	326 per 1000	479 per 1000 (283 tot 807)	RR 1,47 (0,87 tot 2,48)	89 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	Mogelijk treden er meer bijwerkingen op in de groep met bètablokkers plus nitraten dan in de groep met bètablokkers plus calciumantagonisten.
1. Risico op vertekening: <i>allocation concealment</i> en <i>intention to treat</i> zijn niet gerapporteerd. 2. Onnauwkeurigheid: erg weinig deelnemers. 3. Onnauwkeurigheid: erg weinig deelnemers. Het 95%-BI overschrijdt de marge van klinisch relevant nadeel.						

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Toevoegen van een langwerkend nitraat (isosorbide mononitraat) of een calciumantagonist (felodipine) aan een bètablokker heeft mogelijk eenzelfde effect op inspanningsduur

(kortetermijneffect). Effecten op episodes van AP of harde uitkomstmaten zoals sterfte en myocardinfarct zijn niet onderzocht. Mogelijk traden er iets meer bijwerkingen op in de groep die een bètablokker plus nitraat kreeg dan in de groep die een bètablokker plus calciumantagonist kreeg.

Het nadeel van langwerkende nitraten is dat er geen 24-uursprofylaxe mee bereikt kan worden vanwege het ontstaan van nitraattolerantie.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op vertekening (de randomisatieprocedure is niet goed te achterhalen) en onnauwkeurigheid van de resultaten door kleine patiëntenaantallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De meeste patiënten met klachten die zo ernstig zijn dat één middel (een bètablokker of calciumantagonist) niet voldoende effectief is, hebben over het algemeen weinig moeite met behandeling met twee middelen. Dit zal wat betreft gebruikersgemak en therapietrouw niet veel problemen opleveren, al zal dit afhangen van de bijwerkingen die de patiënt ervaart en de effectiviteit van de middelen.

Een deel van de patiënten zal voorkeur hebben om eerst een langwerkend nitraat als monotherapie te proberen. Een nadeel hiervan is dat er geen 24-uursprofylaxe mee bereikt kan worden vanwege het ontstaan van nitraattolerantie. Om dit te voorkomen dient een nitraatvrij interval van 8-12 uur, bij voorkeur 's nachts, in acht te worden genomen.

Kosten

Bètablokkers, calciumantagonisten en langwerkende nitraten zijn generiek verkrijgbaar en niet duur.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Geen bijzonderheden.

Rationale

Er is internationaal consensus dat ook een langwerkend nitraat (naast bètablokker en calciumantagonist) effectief is in het verminderen van de klachten van AP. Het nadeel van langwerkende nitraten is dat er geen 24-uursprofylaxe mee bereikt kan worden vanwege het ontstaan van nitraattolerantie, maar bij intolerantie voor zowel bètablokkers als calciumantagonisten vormt monotherapie met langwerkende nitraten een acceptabel alternatief. De effectiviteit van een calciumantagonist toegevoegd aan een bètablokker is mogelijk gelijk aan die van een langwerkend nitraat toegevoegd aan een bètablokker. Het is aannemelijk dat ditzelfde geldt voor een langwerkend nitraat versus een bètablokker, toegevoegd aan een calciumantagonist. Als de klachten met één middel (bètablokker of calciumantagonist) niet voldoende onder controle zijn en er zijn contra-indicaties voor het andere middel (calciumantagonist of bètablokker) of de patiënt verdraagt het andere middel niet, dan is het toevoegen van een langwerkend nitraat een voor de hand liggende optie.

Detail nr. 21 Combinatietherapie 3 middelen

Waarom deze aanbeveling?

Hoewel er geen onderbouwing is voor de effectiviteit van de behandeling van SAP met drie middelen, kan het voor sommige patiënten de moeite waard zijn om dit te proberen. Dit geldt voor patiënten bij wie de klachten met twee middelen niet voldoende onder controle zijn en bij wie een revascularisatieprocedure niet wenselijk of mogelijk is.

Overgaan naar drie middelen is wel een moment voor evaluatie: is er sprake van therapie(on)trouw? Klopt de diagnose SAP? Is er toch reden voor een verwijzing vanwege een indicatie voor een ingreep? Wat zijn de wensen van de patiënt (niveau van functioneren en kwaliteit van leven)?

Als er een derde middel wordt toegevoegd, is het belangrijk om na twee tot vier weken het effect te evalueren en deze behandeling alleen voort te zetten als de AP-klachten hierdoor zijn verminderd.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Omdat er geen onderzoek is gevonden, is het niet mogelijk een uitspraak over de voor- en nadelen te doen.

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Als het toevoegen van een derde middel de klachten vermindert en weinig/geen bijwerkingen geeft, zal een deel van de patiënten bereid zijn drie middelen te nemen als ze daarmee geen revascularisatie hoeven te ondergaan, zolang ze er maar van overtuigd zijn dat het niet gevaarlijk is om af te zien van een ingreep of deze vooralsnog uit te stellen. Ook patiënten bij wie een revascularisatie niet mogelijk of wenselijk is, zullen bereid zijn drie middelen te nemen als hun klachten daardoor verminderen.

Kosten

Bètablokker, calciumantagonist en langwerkend nitraat zijn generiek verkrijgbaar en niet duur.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Het toevoegen van een derde middel (meestal een langwerkend nitraat) zal voor zowel patiënten als huisartsen haalbaar en aanvaardbaar zijn als aan enkele voorwaarden is voldaan:

- de patiënt is ingesteld op de optimale dosering van twee middelen (meestal een bètablokker en een calciumantagonist), maar heeft nog steeds klachten;
- er is sprake van therapietrouw;
- de diagnose SAP is voldoende zeker gesteld;
- samen met de patiënt is besloten dat medicamenteuze behandeling de voorkeur heeft boven verwijzing naar de cardioloog voor nader onderzoek om na te gaan of er een indicatie is voor percutane coronaire interventie (PCI) of *coronary artery bypass grafting* (CABG) bij epicardiale problematiek.

Samenvatting van het bewijs

Achtergrond

Als combinatietherapie met twee middelen (bètablokker en calciumantagonist, of bètablokker of calciumantagonist gecombineerd met langwerkend nitraat) de symptomen van SAP niet voldoende onder controle houdt, is mogelijk een volgende stap: combinatietherapie met drie middelen (bètablokker, calciumantagonist en langwerkend nitraat).

Uitgangsvraag

Is triple therapie met bètablokker, calciumantagonist en langwerkend nitraat aan te bevelen bij de behandeling van klachten van SAP, als deze klachten met duale therapie niet voldoende gecontroleerd kunnen worden? Zie voor de PICO [tabel 15](#).

Tabel 15 PICO

Patiënten	patiënten met SAP
Interventie	bètablokker, calciumantagonist en langwerkend nitraat (combinatietherapie)
Vergelijking	duale therapie met een combinatie van twee middelen (bètablokkers, calciumantagonisten en/of langwerkende nitraten)
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none"> • aantal wekelijkse angina-episodes • inspanningsduur • totale sterfte • cardiovasculaire sterfte • niet-fataal myocardinfarct • bijwerkingen

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag heeft de werkgroep gebruikgemaakt van de clinical evidence review bij de NICE-richtlijn Stable angina: management. [39](#)

De NHG-werkgroep heeft de resultaten en conclusies uit de NICE-review besproken en heeft een aanbeveling geformuleerd.



Resultaten

Beschrijving onderzoeken

NICE heeft voor de richtlijn Stable angina [39](#) een literatuuronderzoek gedaan naar medicatie voor AP. Hierbij is gezocht tot 22 oktober 2010, met een update in 2012 en 2015. In dit literatuuronderzoek is geen onderzoek gevonden waarin het gebruik van drie middelen werd vergeleken met het gebruik van één of twee middelen.

Conclusie

Er zijn geen onderzoeken die de combinatie van drie middelen voor de onderhoudsbehandeling van stabiele AP hebben onderzocht.

Detail nr. 22 Ivabradine en nicorandil

Waarom deze aanbeveling?

Er is geen plaats voor deze middelen in de eerste lijn. Er is weinig ervaring mee, de meerwaarde ervan is klein en er is onzekerheid over de bijwerkingen en veiligheid op lange termijn.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

Op korte termijn lijken er geen duidelijke voordelen te zijn van ivabradine of nicorandil ten opzichte van bètablokkers, calciumantagonisten of langwerkende nitraten. Wel kunnen de middelen een optie zijn als er contra-indicaties zijn voor bètablokker, calciumantagonist en langwerkend nitraat, als deze middelen niet worden verdragen en/of als de klachten door deze middelen niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht.

De bijwerkingen van ivabradine en nicorandil zijn, vooral op de langere termijn, onzeker. Naar ivabradine is weinig langdurend onderzoek gedaan; mogelijk leidt het tot bradycardie of atriumfibrilleren en visusstoornissen. Naar nicorandil is geen langdurend onderzoek gedaan; op korte termijn treden mogelijk ulcera (gastro-intestinaal, huid, slijmvliezen) op.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor ivabradine op de korte termijn was redelijk: de onderzoeken waren goed opgezet en includeerden voldoende patiënten. De effectiviteit en veiligheid op lange termijn zijn echter beperkt onderzocht.

De kwaliteit van bewijs voor nicorandil was laag tot zeer laag: alle ingesloten trials waren van korte duur en includeerden kleine patiëntenaantallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor de meeste patiënten zullen de onzekerheden over het optreden van (ernstige) bijwerkingen niet opwegen tegen de onzekere voordelen die de middelen bieden.

Kosten

De nieuwe middelen zijn iets duurder dan bètablokkers, calciumantagonisten en langwerkende nitraten.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

Er is weinig ervaring met deze middelen in de eerste lijn. Daarnaast is de meerwaarde ervan klein, maar is er wel een kans op bijwerkingen (ivabradine: bradycardie en atriumfibrilleren; visusstoornissen; weinig langdurend onderzoek; nicorandil: ulcera; geen langdurend onderzoek). Daarom zal de interventie voor de meeste patiënten en huisartsen niet aanvaardbaar zijn.

Samenvatting van het bewijs

Achtergrond

Naast bètablokker, calciumantagonist en nitraat zijn er nieuwe middelen ontwikkeld voor de onderhoudsbehandeling van SAP: ivabradine, ranolazine, nicorandil en trimetazidine. In dit detail wordt onderzocht of er plaats is voor ivabradine en/of nicorandil voor gebruik in de eerste lijn. Omdat ranolazine en trimetazidine anno 2019 niet op de markt zijn in Nederland, worden deze middelen buiten beschouwing gelaten.

Uitgangsvraag

Is behandeling met ivabradine of nicorandil aan te bevelen bij de behandeling van SAP bij patiënten in de eerste lijn, als deze klachten met bètablokker, calciumantagonist en/of langwerkend nitraat niet voldoende gecontroleerd kunnen worden? Zie voor de PICO [tabel 17](#).

Tabel 17 PICO

Patiënten	patiënten met SAP in de eerste lijn
Interventie	ivabradine of nicorandil
Vergelijking	placebo of actieve onderhoudsbehandeling
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none">• aantal wekelijkse angina-episodes• inspanningsduur• totale sterfte• cardiovasculaire sterfte• niet-fataal myocardinfarct• bijwerkingen

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruikgemaakt van de clinical evidence review bij de NICE-richtlijn Stable angina: management. [39](#) De evidence uit deze review is beknopt samengevat. De NHG-werkgroep heeft de resultaten en conclusies uit de NICE-review besproken en heeft een aanbeveling geformuleerd.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

NICE heeft voor de richtlijn Stable angina [39](#) een literatuuronderzoek gedaan naar medicatie voor AP. Hierbij is gezocht tot 22 oktober 2010, met een update in 2012 en 2015. Er werden 7 onderzoeken naar ivabradine opgenomen (ivabradine monotherapie vergeleken met bètablokker, calciumantagonist of placebo; ivabradine plus bètablokker vergeleken met placebo plus bètablokker; ivabradine plus standaardtherapie vergeleken met placebo plus standaardtherapie)

en 8 onderzoeken naar nicorandil (nicorandil monotherapie vergeleken met bètablokker, calciumantagonist of langwerkend nitraat; nicorandil plus standaardtherapie vergeleken met placebo plus standaardtherapie).

Conclusie

Ivabradine

Kortetermijntrials waarin monotherapie met ivabradine werd vergeleken met monotherapie met bètablokker of calciumantagonist toonden in beide groepen een vergelijkbare afname van het aantal episodes van AP en een vergelijkbare toename van de inspanningsduur.

Een korte trial waarin ivabradine of placebo werd toegevoegd aan een bètablokker, liet zien dat er mogelijk een kleine toename was in de inspanningsduur in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep.

In een trial met een follow-up van achttien maanden was er geen significant verschil tussen ivabradine of placebo, toegevoegd aan standaardbehandeling, in totale sterfte, cardiale sterfte en hospitalisatie vanwege myocardinfarct of instabiele AP, al kon een toename van het risico niet worden uitgesloten (brede betrouwbaarheidsintervallen die de marge van klinisch relevant nadeel overschreden).

Mogelijk is er door het gebruik van ivabradine een verhoogd risico op bijwerkingen, met name verstoord gezichtsvermogen (fosfenen en wazig zien), bradycardie en atriumfibrilleren. De *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* [40](#) [41](#) heeft twee waarschuwingen ('drug safety updates') gepubliceerd in 2014, waarin wordt aangeraden patiënten die ivabradine gebruiken, te controleren op bradycardie en atriumfibrilleren.

Nicorandil

Kortetermijntrials waarin monotherapie met nicorandil werd vergeleken met monotherapie met bètablokkers, calciumantagonisten of langwerkende nitraten toonden in beide groepen een vergelijkbare afname van het aantal episodes van AP en een vergelijkbare toename van de inspanningsduur. Ook zijn er op de korte termijn geen verschillen in bijwerkingen aangetoond tussen nicorandil en bètablokker, calciumantagonist of langwerkend nitraat.

Er zijn geen langer durende trials ingesloten waarin effecten van nicorandil werden onderzocht. Het CBG en de MHRA hebben in 2015 en 2016 gewaarschuwd voor het mogelijk optreden van ulcera gastro-intestinaal (in 0,1 tot 0,01% van de gebruikers) en op de huid en slijmvliezen (in < 0,01% van de gebruikers). [42](#) [43](#)

Detail nr. 23 Trombocytenaggregatieremmer

Trombocytenaggregatieremmers

In een meta-analyse werden in een subgroep patiënten met SAP (n = 2920 uit 7 trials) trombocytenaggregatieremmers (75-325 mg/dag) vergeleken met placebo. [44](#) De relatieve risicoreductie voor een vasculaire gebeurtenis (myocardinfarct, CVA of overlijden) was 33% (standard error (SE) 9%). Bij de subgroep patiënten met IAP (n = 5031 uit 12 trials) bleek de relatieve risicoreductie voor een vasculaire gebeurtenis in deze meta-analyse 46% (SE 7%). De absolute risicoreductie voor hoogrisicopatiënten, onder wie degenen met stabiele en instabiele AP, die gedurende 22 maanden behandeld werden met een trombocytenaggregatieremmer, is in deze meta-analyse 22 (SE 3) per 1000 patiënten (NNT 45 voor 22 maanden behandeling). [44](#)

In Nederland is acetylsalicylzuur de trombocytenaggregatieremmer van eerste keus bij SAP. Clopidogrel kan worden gebruikt als er een allergie bestaat voor acetylsalicylzuur. [19](#)

Farmacogenetisch onderzoek bij starten clopidogrel

- Clopidogrel heeft pas een farmacologisch effect na omzetting van onder andere het cytochroom-P450-enzym (CYP) 2C19. Van de Nederlandse Kaukasiërs heeft ongeveer 25% een variant van CYP2C19 (intermediaire of trage metaboliseerder) die leidt tot een tragere omzetting en vorming van minder actieve metaboliet. [18](#) Dit kan leiden tot een verminderde remming van de plaatsjesaggregatie en een grotere kans op trombotische complicaties. Farmacogenetisch onderzoek van CYP2C19 is mogelijk (zie voor aanvraag en vergoeding het [NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk](#)).
- Clopidogrel wordt als secundaire preventie meestal in de tweede lijn gestart door de neuroloog of cardioloog. De European Society of Cardiology (ESC) concludeert in de ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization en de ESC guideline on chronic coronary syndromes dat een wisselende omzetting in actieve metaboliet kan leiden tot verminderde effectiviteit bij sommige patiënten, maar raadt standaard farmacogenetisch testen niet aan, omdat geen enkel gerandomiseerd onderzoek enig klinisch voordeel heeft aangetoond. [45](#) [2](#) De werkgroep Farmacogenetica van de KNMP adviseert dat het essentieel is om patiënten die een percutane coronaire interventie met stentplaatsing, TIA of herseninfarct hebben gehad en die starten met clopidogrel, vooraf te genotyperen. [18](#) [46](#)
- In afwachting van een eenduidig landelijk advies over farmacogenetisch onderzoek bij gebruik van clopidogrel, volgt de werkgroep het beleid van de cardiologen in de tweede lijn op dit vlak. Zij doen geen routinematig onderzoek naar CYP2C19 bij patiënten met stabiele angina pectoris die starten met clopidogrel.

Detail nr. 24 Atypische of typische angina pectoris

Verwijzing naar de cardioloog in de diagnostische fase

- Bij patiënten met klachten die passen bij atypische of typische AP is er sprake van diagnostische onzekerheid (zie [Predictiemodel](#)). Betrouwbare aanvullende diagnostiek is niet beschikbaar in de eerste lijn (zie [Inspannings-ecg](#) en [Diagnostiek coronaire hartziekte](#)) en daarom lijkt een verwijzing naar de cardioloog voor aanvullende diagnostiek voor deze groep patiënten passend, tenzij er een beperkte levensverwachting is, de kwaliteit van leven laag is, bijvoorbeeld door comorbiditeit, of de patiënt hier niets voor voelt.
- Een extra reden om de groep patiënten met klachten die passen bij atypische of typische AP te verwijzen is dat de cardioloog op basis van aanvullend onderzoek een betere inschatting kan maken of deze patiënt behoort tot een groep patiënten met een verhoogd risico op cardiale sterfte (> 3% per jaar) (zie [Prognose](#) en [Revascularisatie](#)).
- Met name dit laatstgenoemde punt is een argument om ook patiënten bij wie er weinig diagnostische onzekerheid is over de diagnose SAP, dus patiënten met een hoog risico op obstructief coronairlijden, eveneens naar de cardioloog te verwijzen.
- Dit verwijsbeleid sluit goed aan bij de werkwijze van de Nederlandse huisarts en sluit ook aan bij de diagnostische aanbevelingen van de ESC-richtlijn, die cardiologen in Nederland volgen.
- Bij AP-klachten die snel progressief zijn (toename in ernst, duur of frequentie) of AP-klachten die ontstaan binnen twee weken na een acuut myocardinfarct of coronaire interventie (CABG of PCI) kan er sprake zijn van IAP. Bij deze groep patiënten bestaat er meestal niet direct een spoedeisende situatie (A1), maar is overleg met een cardioloog over de snelheid van verwijzen wel degelijk gewenst.
- Binnen de werkgroep bestaat consensus dat het niet zinvol is om patiënten met aspecifieke thoracale klachten routinematig naar de cardioloog te verwijzen. Deze patiënten hebben een lage kans dat de klachten veroorzaakt worden door cardiale ischemie door obstructief coronair lijden. Bij de groep met aspecifieke thoracale klachten is aanvullende diagnostiek door de cardioloog niet nodig, tenzij er aanwijzingen zijn die op een andere cardiale aandoening wijzen, zoals een cardiale soufflé of symptomen van hartfalen.
- Voor het te voeren beleid bij patiënten met aspecifieke thoracale klachten, waar wel sprake is van een hoog cardiovasculair risico, wordt verwezen naar de [NHG-Standaard CVRM. 19](#)

Detail nr. 25 Voorlichting over diagnostiek bij SAP in de tweede lijn

Diagnostiek coronaire hartziekte

Het aantonen dan wel uitsluiten van de diagnose SAP door coronairsclerose kan complex zijn. Dit heeft onder andere te maken met de testeigenschappen van de beschikbare testen, en het gebruik van een minder goede referentietest (in plaats van coronaire angiografie) met lagere afkapwaarden.

In de eerste lijn is bij behoefte aan aanvullende diagnostiek alleen het i-ecg beschikbaar, dat matige testeigenschappen heeft. Naast het i-ecg kunnen diverse andere testen worden ingezet voor de diagnostiek van coronaire hartziekten. Deze zijn in Nederland vrijwel alleen toegankelijk in de tweede lijn.

De ESC-richtlijn geeft een overzicht van de testeigenschappen van de testen die regelmatig gebruikt worden om coronairsclerose aan te tonen. (zie [tabel 18](#))

Tabel 18 Diagnostische eigenschappen van de verschillende testen naar coronairsclerose (referentietest: belangrijke ($\geq 50\%$) stenose in epicardiale vaten bij coronaire angiografie)

Onderzoek	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
Inspannings-ecg	45-50	85-90
Stress (inspanning, dobutamine of vasodilatatie) echocardiografie	85	82
Stress (inspanning of farmacologisch) myocard perfusiescan (SPECT)	87	70
Stress (dobutamine of vasodilatatie) MRI	90	80
Coronaire CT-angiografie	95,6	81,5
Vasodilatatie stress PET	90	85

Bron: 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. [2](#)

In [tabel 19](#) worden de positief en negatief voorspellende waarden van een i-ecg en een coronaire CT-angiografie met elkaar vergeleken bij verschillende voorafkansen van obstructief coronairlijden. In dit rekenvoorbeeld zijn de sensitiviteit en specificiteit artificieel gelijk gehouden op 47,5% en 87,5% voor het i-ecg en op 95,6% en 81,5% voor de coronaire CT-angiografie (de gemiddelde waarde volgens de ESC-richtlijn), omdat de werkelijke prevalenties in de eerste lijn en de daarbij behorende sensitiviteiten en specificiteiten niet bekend zijn.

Hieruit blijkt dat beide testen matig geschikt zijn om een coronairsclerose aan te tonen; vooral bij lagere voorafkansen schieten beide testen tekort (lage positief voorspellende waarden). Het i-ecg is daarnaast niet geschikt om een coronairsclerose uit te sluiten, terwijl de coronaire CT-angiografie daarvoor wel geschikt is (hoge negatief voorspellende waarden, vooral bij lage tot gemiddelde voorafkansen).

Tabel 19 Rekenvoorbeeld: positief en negatief voorspellende waarden voor inspannings-ecg en coronaire CT-angiografie

Voorafkans op coronairsclerose (%)	Inspannings-ecg Se 47,5%; Sp 87,5%		Coronaire CT-angiografie Se 95,6%; Sp 81,5%	
	PVW (%)	NVW (%)	PVW (%)	NVW (%)
10	30	94	36	99
20	49	87	56	99
30	62	80	69	98
40	72	71	78	97
50	79	63	84	95
60	85	53	89	93
70	90	42	92	89
80	94	29	95	82
90	97	16	98	67


Se: sensitiviteit; Sp: specificiteit; PVW: positief voorspellende waarde; NVW: negatief voorspellende waarde

Bij persisterende diagnostische onzekerheid is de keuze voor vervolgonderzoek afhankelijk van de kans op coronairsclerose en het eventuele vervolgbeleid. In de tweede lijn wordt doorgaans bij patiënten met een laag vermoeden van coronairsclerose een coronaire CT-angiografie gedaan. Bij een intermediair tot hoog vermoeden van een belangrijke obstructie (van een hoofdstam of meertakslijden) en het voornemen tot een revascularisatie zal men veelal eerst een zogenaamde ischemietest doen om de ernst (grootte van het ischemisch gebied) en lokalisatie van de ischemie vast te stellen. Hierbij maakt ieder centrum, afhankelijk van de eigen expertise en de beschikbare testen, een keuze. Bij ernstige klachten of hoge verdenking op coronairsclerose wordt geregeld direct een (invasief) coronairangiogram gemaakt met direct de mogelijkheid tot een interventie. [2](#) Overige overwegingen: de kosten van een coronaire CT-angiografie liggen vrij dicht in de buurt van de kosten van een i-ecg. Bij het vervaardigen van een coronaire CT-angiografie is er wel sprake van een stralingsbelasting voor de patiënt, maar de stralingsbelasting is door betere technieken tegenwoordig beperkt.

De NVVC ontwikkelt samen met de Nederlandse Vereniging voor Radiologie een kwaliteitsdocument voor de diagnostiek van coronaire hartziekten in de tweede lijn.

Conclusies

- De diagnostiek van SAP door coronairsclerose is complex.
- Er zijn diverse testen beschikbaar (zowel anatomische als functionele testen) voor de diagnostiek van SAP door coronairsclerose.
- De keuze voor de test(en) wordt bepaald door de (vooraf)kans op belangrijke coronairsclerose in combinatie met de expertise/beschikbaarheid van de test in de tweede lijn.
- Een i-ecg is onvoldoende geschikt om een belangrijke coronairsclerose met zekerheid aan te tonen of uit te sluiten.

- 
- Bij een lage tot gemiddelde voorafkans op belangrijke coronairsclerose lijkt de coronaire CT-angiografie een geschikte eerste screeningstest.



Detail nr. 26 Angina pectoris met chronisch hartfalen

Angina pectoris in combinatie met chronisch hartfalen

CABG heeft, vergeleken met medicamenteuze behandeling, bij patiënten met AP en een verminderde linkerventriek ejectiefractione mogelijk een gunstig effect op de klachten en overleving. [14](#) De mate van disfunctie van de linkerventriek, de anatomie van de coronairarteriën, diabetes mellitus of nierinsufficiëntie, de voorkeuren van de patiënt en klinische beoordeling door de cardioloog bepalen mede of er een indicatie bestaat voor CABG. Om die reden worden deze patiënten verwezen naar de cardioloog.

Detail nr. 27 Hartrevalidatie

Hartrevalidatie, leefstijlinterventies en psychologische hulp

Er werd een goede meta-analyse gevonden uit 2011: de NICE richtlijn Stable angina (2011), waarin de resultaten staan beschreven van literatuuronderzoek naar de effectiviteit van hartrevalidatie bij patiënten met SAP. [39](#) Gezocht werd naar de volgende interventies: oefentherapie, educatie, intensief leefstijlprogramma, yoga, een revalidatieprogramma onder leiding van een verpleegkundige, een AP managementprogramma en een gestructureerde aanpak (plan). De uitkomstmaten omvatten uitkomsten over verbetering van AP-klachten, cardiovasculaire uitkomsten en kwaliteit van leven.

Er werden weinig (in totaal 16) relevante onderzoeken gevonden en de kwaliteit van het bewijs was laag. Er is geen bewijs gevonden voor de effectiviteit van hartrevalidatie bij patiënten met SAP ten aanzien van morbiditeit (verbetering van de angineuze klachten, cardiovasculaire uitkomsten), mortaliteit en kwaliteit van leven.

Na de NICE richtlijn Stable angina in 2011 is er in 2018 een cochrane review verschenen naar het effect van op oefentherapie gebaseerde hartrevalidatie in vergelijking met gebruikelijke zorg (zonder inspanning, training of advies) bij patiënten met SAP (7 onderzoeken, n = 581, merendeel mannen van 50-66 jaar).

Gegevens van lage kwaliteit wezen erop dat op oefentherapie gebaseerde hartrevalidatie kon resulteren in een kleine toename van de inspanningscapaciteit in vergelijking met de gebruikelijke zorg. Over de effecten op mortaliteit, morbiditeit of kwaliteit van leven kon geen uitspraak worden gedaan. [47](#)

Conclusie

Er is geen bewijs gevonden voor de effectiviteit van hartrevalidatie bij patiënten met SAP op morbiditeit, mortaliteit en kwaliteit van leven.

Wel is er consensus dat de huisarts aandacht moet besteden aan de behoefte van de patiënt op het gebied van leefstijl (bewegen, roken voeding, afvallen) en dat psychologische hulp indien nodig aangeboden moet worden. Zie ook de [NHG-Standaard CVRM](#), de Richtlijn Hartrevalidatie van de NVVC en het rapport Stress en hart- en vaatziekten van de Hart & Vaatgroep en de Hartstichting. [19](#) [48](#) [49](#)

Detail nr. 28 Revascularisatie in chronische fase

Waarom deze aanbeveling?

Alle patiënten met SAP moeten optimale medicamenteuze therapie krijgen. Als patiënten echter beperkende klachten van pijn op de borst en/of verminderde inspanningstolerantie blijven houden ondanks medicatie, kan de huisarts hen voor verder beleid terugverwijzen naar de cardioloog. Die kan overwegen een coronairangiogram te vervaardigen. Afhankelijk van de bevindingen kan worden besloten tot een CABG of PCI. De opnameduur en de hersteltijd zijn langer na CABG dan na PCI, maar de langetermijnvoordelen van CABG zijn mogelijk groter. Dit is in lijn met (maar niet identiek aan) de ESC-richtlijn [2](#) en de richtlijn Myocardial revascularization van de European Society of Cardiology en de European Association for Cardio-Thoracic Surgery. [45](#)

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

- Mogelijk leidt PCI of CABG tot het afnemen van episodes van AP. Daarnaast leidt CABG mogelijk tot een afname van de totale sterfte.
- Er is een kleine kans op complicaties door een PCI of CABG variërend van een kleine bloeding tot het optreden van een CVA of MI.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het grootste deel van de patiënten met ernstige klachten van AP zal een revascularisatieprocedure accepteren.

Kosten

Niet onderzocht.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Geen bijzonderheden. In Nederland is voldoende capaciteit om revascularisatie uit te voeren.

Samenvatting van het bewijs

Achtergrond

Tot de behandelingsmogelijkheden bij SAP behoren, naast medicamenteuze behandeling, coronaire chirurgie (CABG) en PCI, dat wil zeggen percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) met of zonder implantatie van intrac coronaire stents. Volgens de richtlijnen

Management of stable coronary artery disease van de European Society of Cardiology en Myocardial revascularization van de European Society of Cardiology en de European Association for Cardio-Thoracic Surgery, die door Nederlandse cardiologen worden gevolgd, is CABG of PCI gerechtvaardigd als er ernstige klachten blijven bestaan ondanks optimale medicamenteuze behandeling, of bij prognostisch ongunstige kenmerken, bijvoorbeeld bij hoofdstamstenose, epicardiaal meertakslijden of een groot gebied (> 10% van het gehele myocard) van ischemie bij niet-invasieve testen. [45](#)

Uitgangsvraag

Is CABG of PCI (plus medicatie) vergeleken met medicatie aan te bevelen bij patiënten met SAP, die na terugverwijzing door de cardioloog onder behandeling van de huisarts zijn, maar ondanks (maximale) medicamenteuze behandeling belangrijke beperkingen hebben in het dagelijks leven? Zie voor de PICO [tabel 20](#).

Tabel 20 PICO

Patiënten	patiënten met SAP
Interventie	revascularisatie (CABG of PCI)
Vergelijking	optimaal ingestelde medicatie
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none">• totale sterfte• optreden van myocardinfarct• optreden van CVA• verdwijnen van de klachten van AP

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag heeft de werkgroep gebruikgemaakt van de clinical evidence review bij de NICE-richtlijn Stable angina: management. [39](#) Daarnaast vond NICE bij een tussentijdse update van deze review een netwerkmeta-analyse naar revascularisatie versus medicamenteuze behandeling bij patiënten met stabiele coronaire hartziekten; ook deze heeft de werkgroep gebruikt. [50](#)

Resultaten

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs uit de NICE-richtlijn was laag. Er was een grote kans op bias, omdat in de meeste artikelen de blindering niet werd beschreven, of niet werd beschreven of de behandelaar geblindeerd was voor toewijzing van de deelnemers aan de behandelarmen (*allocation concealment*). Omdat een deel van de onderzoeken langer geleden was uitgevoerd (vanaf de jaren 1970), in een periode dat bijvoorbeeld statines nog niet beschikbaar waren, kunnen de resultaten niet zonder meer worden gegeneraliseerd naar de huidige tijd; ook kwam de populatie niet altijd overeen met de Nederlandse eerstelijns populatie (indirect bewijs). Daarnaast

was er sprake van kleine deelnemersaantallen en brede betrouwbaarheidsintervallen (onnauwkeurigheid) in de meeste uitkomstmaten. In de NICE-richtlijn is geen onderscheid gemaakt tussen PTCA of het plaatsen van een (*bare metal*) stent. Er werd geen enkele RCT geïncludeerd waarin een drug-eluting stent werd onderzocht. [39](#)

Ook de kwaliteit van het bewijs uit de netwerkmeta-analyse was laag. Weliswaar includeerde deze netwerkmeta-analyse nieuwere onderzoeken, maar er werden ook onderzoeken geïncludeerd bij patiënten die recent een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Daarnaast is in deze netwerkmeta-analyse geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met hoofdstamstenose, eentaks- of meertakslijden of naar follow-upduur (de follow-up die het dichtst bij vijf jaar lag is gebruikt, maar dit varieerde tussen de onderzoeken). Bovendien werden in dit onderzoek alleen de uitkomstmaten sterfte, optreden van myocardinfarct en revascularisatie onderzocht. [50](#)

Uitkomsten

CABG (plus medicatie) versus alleen medicamenteuze behandeling.

Sterfte

Na een follow-up van 2 tot 4 jaar leidde CABG tot een vier keer zo kleine kans op sterfte (6,8%) in vergelijking met alleen medicatie (26,7%) in de subgroep van patiënten met hoofdstamstenose (2 onderzoeken, 149 deelnemers; RR CABG+medicatie versus alleen medicatie 0,25; 95%-BI 0,1 tot 0,63). Na een langere follow-up (gemiddeld meer dan 10 jaar) verdween dit verschil echter (3 onderzoeken, waaronder de 2 bovengenoemde, 164 deelnemers; sterfte in groep CABG 56% en in groep alleen medicatie 64%; RR CABG+medicatie versus alleen medicatie 0,85; 95%-BI 0,41 tot 1,03). In de overige patiëntengroepen (met eentaks- en meertakslijden) was er geen significant verschil in totale sterfte tussen de patiënten die CABG kregen en de patiënten die alleen medicatie kregen. [39](#) De RR uit de netwerkmeta-analyse voor CABG+medicatie versus alleen medicatie was 0,77 (95%-BI 0,57 tot 0,98).

Myocardinfarct of CVA

Er was geen significant verschil tussen CABG+medicatie versus alleen medicatie wat betreft het optreden van myocardinfarct of CVA.

Klachten van AP

CABG+medicatie leidde vaker dan alleen medicatie tot het verdwijnen van klachten van AP in zowel subgroepen met meertaks- als met eentakslijden en zowel op korte (1 jaar) als op langere termijn (> 4 jaar).

PCI+medicatie versus alleen medicamenteuze behandeling

Sterfte

Zowel voor patiënten met meertakslijden als patiënten met eentakslijden was er geen significant verschil in totale sterfte tussen patiënten die PCI kregen en patiënten die alleen medicatie kregen. De gegevens uit de netwerkmeta-analyse gaven aan dat er mogelijk wel een klinisch relevant voordeel wat betreft sterfte was voor patiënten die een nieuwe generatie drug-eluting stent kregen. Zo was voor everolimus-eluting stent versus alleen medicatie de RR uit de netwerkmeta-analyse 0,75 (95%-BI 0,59 tot 0,96). Voor de oudere generatie stents werd dit voordeel niet



gezien.

Myocardinfarct of CVA

Zowel voor patiënten met meertaks- als patiënten met eentakslijden was er geen significant verschil in het optreden van myocardinfarct of CVA tussen patiënten die PCI kregen en patiënten die alleen medicatie kregen.

Klachten van AP

PCI leidde vaker dan alleen medicatie tot het verdwijnen van klachten van AP in zowel subgroepen met meertaks- als met eentakslijden en zowel op korte (1 jaar) als op langere termijn (> 5 jaar).

Conclusie

CABG versus medicamenteuze behandeling

- Mogelijk leidt CABG tot een lagere sterfte en tot een grotere afname van klachten van AP dan medicamenteuze behandeling (kwaliteit van bewijs: laag).
- Mogelijk is er geen verschil in optreden van myocardinfarct of CVA tussen CABG en medicamenteuze behandeling (kwaliteit van bewijs: laag).

PCI versus medicamenteuze behandeling

- Mogelijk is er geen verschil in sterfte en in optreden van myocardinfarct of CVA tussen PCI en medicamenteuze behandeling (kwaliteit van bewijs: laag).
- Mogelijk leidt PCI tot een grotere afname van klachten van AP dan medicamenteuze behandeling (kwaliteit van bewijs: laag).

Referenties

1. Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW, Mark DB, Theroux P, Dagenais GR. Assessment of activity status and survival according to the canadian cardiovascular society angina classification. *Can J Cardiol* 2009;25:e225-e31.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019.
3. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, Boogaerts T, Buntinx F, Glatz JF, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart* 2017;103:1727-32.
4. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, de BN, Aerts M, Knottnerus JA, et al. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? *Fam Pract* 2001;18:586-9.
5. NICE. Chest pain of recent onset: assesment and diagnosis - Clinical guideline [CG95] (2016). Geraadpleegd: 12-11-2019. [Ga naar bron: NICE. Chest pain of recent onset: assesment and diagnosis - Clinical guideline \[CG95\] \(2016\). Geraadpleegd: 12-11-2019.](#)
6. Nielen MMJ, Hek K, Schermer TRJ. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2018. Uit: Nivel Zorgregistraties eerste lijn [internet]. 2019 [Laatst gewijzigd op 17-09-2019; geraadpleegd 20-11-2019]. [Ga naar bron: Nielen MMJ, Hek K, Schermer TRJ. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2018. Uit: Nivel Zorgregistraties eerste lijn \[internet\]. 2019 \[Laatst gewijzigd op 17-09-2019; geraadpleegd 20-11-2019\].](#)
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
8. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the coronor study). *Am J Cardiol* 2014;113:1142-5.
9. Sekhri N, Perel P, Clayton T, Feder GS, Hemingway H, Timmis A. A 10-year prognostic model for patients with suspected angina attending a chest pain clinic. *Heart* 2016;102:869-75.
10. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Health Sciences, 2012.
11. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al. Task Force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-76.
12. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll. Cardiol* 2009;54:1561-75.
13. Bruins Slot MHE, Rutten FH, Van der Heijden GJMG, Doevendans PA, Mast EG, Bredero AC, et al. Gender differences in pre-hospital time delay and symptom presentation in patients suspected of acute coronary syndrome in primary care. *Fam Pract* 2012;29:332-7.
14. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, and the American college of physicians, American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll. Cardiol* 2012;60:e44-e164.
15. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-50.
16. Hordijk-Trion M, De Laat LE, Stoel I. Reversibel coronairspasme bij cocaïnegebruik. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:1796-9.
17. Lareb. Geraadpleegd 20-09-2019. [Ga naar bron: Lareb. Geraadpleegd 20-09-2019.](#)
18. KNMP. Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP2C19. Geraadpleegd 4-9-2019. [Ga naar bron: KNMP. Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP2C19. Geraadpleegd 4-9-2019.](#)
19. NHG, NIV, NVvC. Multidisciplinaire richtlijn (MDR) CVRM (2018). [Ga naar bron: NHG, NIV, NVvC. Multidisciplinaire richtlijn \(MDR\) CVRM \(2018\).](#)
20. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the promise trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:574-81.
21. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (confirm). *Circulation* 2011;124:2423-32, 1-8.
22. Reeh J, Bachmann Thering C, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *EurHeart J* 2019;40:1426-35.
23. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test

probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1198-207.

24. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-30.
25. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295-300.
26. Haasenritter J, Bösner S, Vaucher P, Herzig L, Heinzel-Gutenbrunner M, Baum E, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2012;62:e415-21.
27. Haasenritter J, Donner-Banzhoff N, Bösner S. Chest pain for coronary heart disease in general practice: clinical judgement and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract* 2015;65:e748-53.
28. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984;59:247-50.
29. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
30. Norell M, Lythall D, Coghlan G, Cheng A, Kushwaha S, Swan J, et al. Limited value of the resting electrocardiogram in assessing patients with recent onset chest pain: lessons from a chest pain clinic. *Br Heart J* 1992;67:53-6.
31. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-20.
32. Gibbons LW, Mitchell TL, Gonzalez V. The safety of exercise testing. *Prim. Care* 1994;21:611-29.
33. DeBusk RF. Sexual activity in patients with angina. *JAMA* 2003;290:3129-32.
34. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1058-72.
35. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *JAMA* 1996;275:1405-9.
36. Van Dis I, Feskens EJM, Engelfriet PM, Van Kranen HJ. Welke factoren beïnvloeden de kans op een coronaire hartziekte? [Ga naar bron: Van Dis I, Feskens EJM, Engelfriet PM, Van Kranen HJ. Welke factoren beïnvloeden de kans op een coronaire hartziekte?](#)
37. Todd IC, Ballantyne D. Antianginal efficacy of exercise training: a comparison with beta blockade. *Br Heart J* 1990;64:14-9.
38. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
39. NICE. Stable angina: management - Clinical guideline [CG126] (2011). Geraadpleegd: 12-11-2019. [Ga naar bron: NICE. Stable angina: management - Clinical guideline \[CG126\] \(2011\). Geraadpleegd: 12-11-2019.](#)
40. MHRA. Ivabradine: carefully monitor for bradycardia (2014a). [Ga naar bron: MHRA. Ivabradine: carefully monitor for bradycardia \(2014a\).](#)
41. MHRA. Ivabradine (Procoralan) in the symptomatic treatment of angina: risk of cardiac side effects (2014b). [Ga naar bron: MHRA. Ivabradine \(Procoralan\) in the symptomatic treatment of angina: risk of cardiac side effects \(2014b\).](#)
42. CBG. Risico op ontstaan zweren bij gebruik Ikorel (2015). Geraadpleegd 20-9-2019. [Ga naar bron: CBG. Risico op ontstaan zweren bij gebruik Ikorel \(2015\). Geraadpleegd 20-9-2019.](#)
43. MHRA. Nicorandil (Ikorel): now second-line treatment for angina - risk of ulcer complications (2016). [Ga naar bron: MHRA. Nicorandil \(Ikorel\): now second-line treatment for angina - risk of ulcer complications \(2016\).](#)
44. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
45. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
46. Van Rhenen M, Deneer V. Genotypering patiënten met clopidogrel samen bespreken. *Pharm weekbl* 2019;31/32:2 augustus. [Ga naar bron: Van Rhenen M, Deneer V. Genotypering patiënten met clopidogrel samen bespreken. Pharm weekbl 2019;31/32:2 augustus.](#)
47. Long L, Anderson L, Dewhurst AM, He J, Bridges C, Gandhi M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD012786.
48. NVVC. Multidisciplinaire richtlijn hartrevalidatie (2011) [Ga naar bron: NVVC. Multidisciplinaire richtlijn hartrevalidatie \(2011\)](#)
49. Brosschot J, Dekker J, Van Dixhoorn J, Van Doornen L, De Jonge P, Kop W, et al. Stress en hart- en vaatziekten - Verbanden in kaart gebracht (2014). Hart en Vaatgroep/Hartstichting.
50. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, Da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
51. KNMP Kennisbank. Geraadpleegd 20-9-2019. [Ga naar bron: KNMP Kennisbank. Geraadpleegd 20-9-2019.](#)