

# Consensusvergadering

23 november 2006

**Juryrapport**  
Volledige (lange) tekst

**Het doelmatig gebruik  
van geneesmiddelen bij  
de behandeling van  
stabiele angor**

## **Promotor**

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

## **Organisatiecomité**

Voorzitter : G. Verpooten

Secretaris: H. Beyers (RIZIV)

Deskundige: M. Renard

Bibliografiegroep: P. Chevalier, E. Schröder

Jury : R. Van Hoeyweghen, A. Vanwelde

Leden: W. Schrooyen, F. Sumkay, B. Van Rompaey, J. Voisey

RIZIV: M. de Falleur , A. De Swaef

## **Bibliografiegroep**

Minerva vzw

## **Praktische voorbereiding**

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

# Consensusvergadering

23 november 2006

## Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor

### Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Minerva), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail: [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): "Geneesmiddelen en andere..." – "Statistische en Wetenschappelijke informatie" - "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **Samenstelling van de jury**

### *Vertegenwoordigers artsen*

Doris Demoor (specialist)  
Frank De Ridder (huisarts)  
Jean-Pierre Joset (huisarts)  
Joëlle Kefer (specialist)  
Raf Van Hoeyweghen (specialist) Voorzitter  
Anne Vanwelde (huisarts) Vicevoorzitter

### *Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Heidi Goethals  
Patrick Waterschoot

### *Vertegenwoordigers apothekers*

Evelyn Macken  
Chantal Leirs

### *Vertegenwoordiger paramedici*

Florence Mahy  
Kaat Siebens

### *Vertegenwoordiger publiek*

Maurice Vanbellinghen

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Johan De Haes (RIZIV)  
André De Swaef (RIZIV)

# Inleiding

Op donderdag 23 november 2006 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor.

Hierna volgt een uittreksel uit het voorwoord van Gert Verpoeten, voorzitter van het organisatiecomité.

In deze consensusconferentie zal dus de nadruk liggen op het kritisch onderzoeken van het gebruik van geneesmiddelen in de behandeling van de patiënt met stabiele angor. In de behandeling van angor hebben zich de laatste jaren belangrijke wijzigingen voorgedaan. Daar waar gedurende jaren de farmacologische behandeling bestond uit nitraten en  $\beta$ -blokkers, wordt nu een waaier van geneesmiddelen gebruikt zoals calciumantagonisten, molsidomine, ACE-remmers en anti-aggregantia. Deze geneesmiddelen worden aangewend om de symptomen van angor, met name thoracale pijn, te bestrijden maar ook om de prognose van de angorpatiënt gunstig te beïnvloeden. Binnen de groep van de geneesmiddelen gebruikt voor de symptomatische verbetering hebben wij aanvankelijk een verschuiving gezien van orale vormen van nitraten naar de aanwending van transdermale vormen. De laatste jaren zien wij echter een omgekeerde evolutie. Deze is volledig toe te schrijven aan molsidomine, waarvan het gebruik gestegen is tot bijna 100 miljoen dagdosissen (DDD) in 2005 en waarvoor de uitgaven voor de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen gestegen is tot meer dan € 30 miljoen per jaar. Het stijgende gebruik van molsidomine in België is merkwaardig omdat deze molecule niet in alle landen beschikbaar is en niet vermeld wordt in internationale richtlijnen betreffende de behandeling van angor. Binnen de klasse van anti-aggregantia zien wij een belangrijke toename in het gebruik van clopidogrel. Deze molecule heeft echter nog andere indicaties dan angor.

Concreet zullen de volgende onderwerpen aan bod komen. In de eerste plaats zal het begrip 'stabiele angor' met zijn verschillende klinische varianten nader omschreven worden. De vraag zal gesteld worden of de therapeutische strategie aangepast moet worden naargelang de ernst van de angor en de aanwezige comorbiede factoren. Vervolgens komt de symptomatische behandeling aan bod met bespreking van het nut van specifieke moleculen en hun verschillende galenische vormen. Het onderwerp van de preventie van de morbiditeit-mortaliteit omvat niet alleen een bespreking van het nut van de individuele moleculen maar vooral van de mogelijke behandelingsstrategieën. Vragen zoals – Wat is de aanvangsbehandeling en de tweedelijnsbehandeling? – en – Wat zijn slechte en goede combinaties van geneesmiddelen? – zullen aan bod komen. Ook de plaats van trombocytenuitremmers bij de behandeling van stabiele angor zal aan bod komen. Ten slotte, hoewel strikt genomen niet het onderwerp van deze conferentie, zal tevens de niet-medicamenteuze behandeling van angor, met name de nieuwe vormen van invasieve behandeling en de revalidatie, besproken worden.

## 1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)<sup>1</sup>.

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 23 november 2006. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## 2. Niveaus van bewijskracht en graden van aanbeveling

### Niveaus van bewijskracht (Levels of evidence<sup>2</sup>)

- Ia** Bewijs gebaseerd op een meta-analyse of op gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.
- Ib** Bewijs gebaseerd op minstens één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.
  
- Ila** Bewijs gebaseerd op minstens één gecontroleerd niet-gerandomiseerd onderzoek van goede kwaliteit.
- Ilb** Bewijs gebaseerd op minstens één ander type quasi-experimenteel onderzoek van goede kwaliteit.
  
- III** Bewijs gebaseerd op niet-experimentele beschrijvende onderzoeken van goede kwaliteit, zoals vergelijkende onderzoeken, correlatie onderzoeken en case-control onderzoeken.
  
- IV** Bewijs gebaseerd op rapporten van comités van deskundigen of opinies en/of klinische ervaring van gerespecteerde instanties.

### Graden van aanbeveling (Grades of recommendation<sup>3</sup>)

- A** Vereist - minstens een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek als deel van het bewijsmateriaal uit de literatuur, van goede kwaliteit en coherent, die een specifieke aanbeveling behandelt (niveaus Ia, Ib).
- B** Vereist - beschikbaarheid van goed uitgevoerde klinische onderzoeken maar geen bewijzen van gerandomiseerd klinisch onderzoek voor de aanbeveling (niveaus Ila, Ilb, III).
- C** Vereist - bewijzen verkregen uit rapporten van comités van deskundigen of bewijzen gebaseerd op een opinie en/of klinische ervaringen van erkende instanties (niveau IV).

---

<sup>2</sup> Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

<sup>3</sup> Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

### 3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

#### 1. definitie, epidemiologie, pathologische fysiologie

##### Vraag 1

- Hoe wordt de diagnose van symptomatische en asymptotische angina (silent angina) gesteld in de klinische praktijk? Wat is variant angina (Prinzmetal's angina), secundair angina?

##### Vraag 2

- Bestaat er een differentiatie van de therapeutische strategie naargelang de ernst van angor of naargelang de populatie (patiënten met diabetes, hartfalen, anemie, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), nierinsufficiëntie, of op hogere leeftijd, ...)?

##### Vraag 3

- Welke epidemiologische gegevens zijn er bekend in België?

#### 2. symptomatische behandeling

##### Vraag 4

- Welke stoffen of klassen van stoffen hebben bewezen nuttig te zijn bij de symptomatische behandeling van stabiele angor?

##### Vraag 5

- Kunnen resultaten van bepaalde stoffen worden geëxtrapoleerd naar andere in België verkrijgbare stoffen van dezelfde klasse?

##### Vraag 6

- Behandelsstrategie: aanvangsbehandeling en tweedelijnsbehandeling. Wat zijn slechte en goede combinaties? Bestaat er een stappenplan in de behandeling?

##### Vraag 7

- Duur van de behandeling: zijn er 'stopping rules'? Bestaat er een consensus onder specialisten om de behandeling te stoppen?

##### Vraag 8

- Heeft de galenische vorm een belang: bestaat er een verschil tussen orale en transdermale vormen (nitraten)? Bestaat er een verschil tussen vormen met vertraagde vrijstelling en kortwerkende vormen (molsidomine)?



### 3. medicamenteuze preventie van de morbiditeit-mortaliteit

#### Vraag 9

- Welke stoffen of klassen van stoffen hebben bewezen nuttig te zijn bij de preventie van de morbiditeit-mortaliteit?

#### Vraag 10

- Kunnen resultaten van bepaalde stoffen worden geëxtrapoleerd naar andere in België verkrijgbare stoffen van dezelfde klasse?

#### Vraag 11

- Behandelingsstrategie: aanvangsbehandeling en tweedelijnsbehandeling. Wat zijn slechte en goede combinaties? Bestaat er een stappenplan in de behandeling?

#### Vraag 12

- Is er voor bepaalde stoffen een therapeutisch voordeel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico of specifieke co-morbiditeit?

### 4. plaats van trombocytenaggregatieremmers

#### Vraag 13

- Wat is de plaats van de verschillende trombocytenaggregatieremmers bij de behandeling van stabiele angor? Wat is hun nut?

#### Vraag 14

- Wat is de behandelingsstrategie? Welke stoffen gebruiken we eerst? Is clopidogrel een alternatief?

#### Vraag 15

- Bestaan er belangrijke bijwerkingen? Kan men bepaalde factoren die het risico op nevenwerkingen verhogen, identificeren?

### 5. plaats van de niet-medicamenteuze behandelingen

#### Vraag 16

- Is er een plaats voor nieuwe vormen van invasieve behandeling bij stabiele angor?

## 4. Lijst van gebruikte afkortingen

ACE-remmer	AngiotensineConversie-Enzym-remmer
ARR	Absolute Risico Reductie
BD	Bloeddruk
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CHD	Chronic Heart Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CV	Cardiovasculair
CVA	Cerebrovasculair accident
DDD	Defined Daily Dose
DES-stent	Drug Eluting Stent
dL	Deciliter
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Electrocardiogram
EMA	Europees Geneesmiddelen Agentschap
ESC	European Society of Cardiology
HDL	High Density Lipoproteins
HST	Hormonale SubstitutieTherapie
IDF	International Diabetes Federation
ISDN	Isosorbidedinitraat
ISMN	Isosorbidemononitraat
LA	Long Acting
LDL	Low Density Lipoproteins
LV	Linkerventrikel
mg	Milligram
MI	Myocard Infarct
n	Aantal patiënten
NNT	Number Needed to Treat
NO	Stikstofmonoxide
NTG	Nitroglycerine
OR	Odd's Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PTCA	Percutane transluminale coronaire angioplastiek
QALY	Quality Adjusted Life Years
RC	Rythme Cardiaque
RCT	Randomised Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering
RR	Relatief Risico
SR	Slow Release
TIA	Transient Ischemic Attack

## 5. Overzicht van de specialiteiten

Tabel 1

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)		
							Dag <sup>4</sup>	Jaar	
Acebutolol	Sectral	400 – 800 mg/dag, in 1 of meerdere innamen.	Tabl.	400 mg	28	13,69	0,73	267,68	
					70	26,62	0,41	153,03	
	Sectral GE	400 – 800 mg/dag, in 1 of meerdere innamen.	Tabl.	200 mg	28	7,62	0,81	297,99	
					56	12,19	0,65	238,35	
Acebutolol Teva	400 – 800 mg/dag, in 1 of meerdere innamen.	Tabl.	400 mg	30	10,25	0,51	187,06		
				100	26,63	0,40	145,80		
Amlodipine	Amlodipine EG	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Tabl.	5 mg	28	12,06	0,65	235,82	
					56	15,58	0,42	152,32	
					98	27,26	0,42	152,29	
					10 mg	30	20,70	0,69	251,85
	Amlodipine Sandoz	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Tabl.	5 mg	28	9,85	0,53	192,60	
					56	15,58	0,42	152,32	
					100	27,82	0,42	152,31	
					10 mg	30	19,47	0,65	236,89
	Amlodipine ratiopharm	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Tabl.	5 mg	30	12,12	0,61	221,19	
					60	19,42	0,49	177,21	
					10 mg	30	19,41	0,65	236,16
					60	27,00	0,45	164,25	
				100	40,75	0,41	148,74		

<sup>4</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)		
							Dag <sup>5</sup>	Jaar	
<b>Amlodipine (verv.)</b>	Amlogal divule	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Tabl.	10 mg	28	20,13	0,72	262,41	
					98	37,50	0,38	139,67	
	Amlor	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Caps.	5 mg	28	12,58	0,67	245,98	
					56	20,14	0,54	196,90	
					10 mg	30	21,57	0,72	262,44
					100	45,28	0,45	165,27	
	Doc Amlodipine	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Tabl.	5 mg	28	12,58	0,67	245,98	
					56	20,00	0,54	195,54	
					10 mg	30	21,00	0,70	255,50
					100	43,50	0,44	158,78	
	Merck-Amlodipine	5 - 10 mg/dag in 1 inname	Tabl.	5 mg	30	11,48	0,57	209,51	
					100	31,76	0,48	173,89	
10 mg					30	19,57	0,65	238,10	
100					43,28	0,43	157,97		
<b>Atenolol</b>	Atenolol EG	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.	25 mg	28	2,78	0,40	144,96	
					56	5,54	0,39	144,43	
					50 mg	28	6,37	0,45	166,07
					56	9,96	0,35	129,83	
	Atenolol Kela	100 mg/dag, in 1 of meerdere innamen	Tabl.	50 mg	28	11,81	0,42	153,95	
					56	19,03	0,34	124,03	
					100 mg	30	6,07	0,40	147,70
					60	7,34	0,24	89,30	
	Atenolol Sandoz	50 – 100 mg/dag, in 1 of meerdere innamen	Tabl.	100 mg	30	10,96	0,36	133,35	
					60	14,13	0,23	85,96	
					25 mg	56	5,41	0,29	105,78
	Atenolol Teva	100 mg/dag, in 1 of meerdere innamen.	Tabl.	25 mg	56	10,57	0,28	103,34	
56					19,03	0,25	93,03		
60					5,96	0,40	145,02		

<sup>5</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag <sup>6</sup>	Jaar
Atenolol (verv.)	Atenolol Teva	100 mg/dag, in 1 of meerdere innamen.	Tabl.	50 mg	30	7,08	0,47	172,28
					60	11,33	0,38	137,85
					90	14,97	0,33	121,41
				100 mg	30	12,75	0,42	155,12
					60	20,39	0,34	124,04
					90	26,34	0,29	106,82
	Atenolol Ratiopharm	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.	50 mg	30	UH		
					50	7,54	0,30	110,08
				100 mg	100	15,08	0,30	110,08
					30	12,55	0,42	152,69
	Atenotop	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.	100 mg	50	16,75	0,33	122,27
					100	26,50	0,26	96,72
	Docateno	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.	50 mg	56	15,13	0,27	98,61
					100 mg	56	10,33	0,37
Merck-Atenolol	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.	50 mg	56	15,67	0,28	102,13	
				100 mg	56	10,08	0,36	131,40
Tenormin minor	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen	Tabl.	25 mg	56	19,03	0,34	124,03	
Tenormin mitis	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen	Tabl.	50 mg	56	6,36	0,45	165,81	
Tenormin	100 mg/dag, in 1 of 2 innamen	Tabl.	100 mg	56	12,08	0,43	157,47	
					21,56	0,38	140,52	
Betaxolol	Kerlone	20 mg/dag	Tabl.	20 mg	28	12,97	0,46	169,07
					56	20,76	0,37	135,31

<sup>6</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)		
							Dag <sup>7</sup>	Jaar	
Bisoprolol	Bisoprolol EG	10 mg/dag, in 1 inname.	Tabl.	5 mg	28	6,06	0,43	158,00	
					56	7,90	0,28	103,00	
					10 mg	28	10,65	0,38	138,83
						56	14,26	0,25	92,94
	Bisoprolol Sandoz	5-10 mg/dag, in 1 inname.	Tabl.		5 mg	56	7,90	0,28	103,00
						56	14,26	0,25	92,94
	Bisoprolol Ratiopharm	5-10 mg/dag, in 1 inname.	Tabl.		5 mg	28	5,74	0,41	149,65
						56	9,04	0,32	117,84
					10 mg	28	11,22	0,40	146,26
						56	16,60	0,30	108,20
	Bisoprotop	5-10 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.		5 mg	28	6,24	0,44	162,68
						56	10,01	0,36	130,49
					10 mg	28	11,28	0,40	147,04
						56	18,05	0,32	117,65
	Docbisopro	10 mg/dag, in 1 inname.	Tabl.		5 mg	28	6,27	0,45	163,47
						56	9,99	0,36	130,23
					10 mg	28	11,29	0,40	147,17
						56	18,16	0,32	118,36
	Emconcor mitis	5-10 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.		5 mg	28	6,38	0,34	124,75
						56	10,21	0,27	99,82
Emconcor	5-10 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.		10 mg	28	11,51	0,31	112,53	
					56	18,42	0,25	90,04	
Isoten mitis	5-10 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.		5 mg	28	5,66	0,30	110,67	
					56	9,05	0,24	88,48	
Isoten	5-10 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.		10 mg	28	10,23	0,27	100,01	
					56	16,28	0,22	79,58	
Merck-Bisoprolol	5-10 mg/dag, in 1 of 2 innamen.	Tabl.		5 mg	28	5,51	0,29	107,74	
					56	8,43	0,22	82,41	
				10 mg	28	9,68	0,26	94,64	
					56	15,15	0,20	74,05	

<sup>7</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)		
							Dag <sup>8</sup>	Jaar	
Carvedilol	Carvedilol EG	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	56	6,66	0,71	260,45	
				25 mg	56	20,14	0,54	196,90	
	Carvedilol Sandoz	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	14	1,73	0,74	270,62	
				60	7,14	0,71	260,61		
				12,5 mg	14	3,44	0,73	265,93	
				25 mg	14	5,46	0,58	213,52	
	60	21,58	0,54	196,92	50 mg	60	44,66	0,55	203,76
					6,25 mg	56	8,48	0,91	331,62
					100	12,11	0,72	265,21	
	Carvedilol Teva	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	25 mg	56	26,02	0,70	254,39	
				100	32,48	0,49	177,83		
	Carvedilol Ratiopharm	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	60	8,29	0,83	302,58	
				25 mg	60	24,44	0,61	223,01	
	Dimitone	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	56	8,59	0,92	335,93	
				25 mg	56	26,02	0,70	254,39	
	Doccarvedilol	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	56	8,79	0,94	343,75	
				25 mg	56	26,02	0,70	254,39	
	Kredex	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	56	8,59	0,92	335,93	
12,5 mg				14	4,30	0,92	336,32		
25 mg				56	26,02	0,70	254,39		
Merck-Carvedilol	25 – 50 mg/dag, in 2 innamen	Tabl.	6,25 mg	56	8,40	0,90	328,50		
			25 mg	56	24,02	0,64	234,84		
Celiprolol	Merck-Celiprolol	200 – 400 mg/dag, in 1 inname	Tabl.	200 mg	56	12,67	0,34	123,87	
				400 mg	28	12,67	0,34	123,87	
	Selectol	200 – 400 mg/dag, in 1 inname	Tabl.	200 mg	28	11,33	0,61	221,54	
				56	18,09	0,48	176,86		
400 mg	28	18,09	0,48	176,86					

<sup>8</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)			
							Dag <sup>9</sup>	Jaar		
<b>Diltiazem</b>	Diltiazem Teva	180 - 360 mg/dag in 3 innamen	Tabl.	60 mg	100 200	10,75 20,03	0,48 0,45	176,57 164,50		
	Diltiazem ratiopharm	180 - 360 mg/dag in 3 innamen	Tabl.	60 mg	100	10,75	0,48	176,57		
	Tildiem	180 - 360 mg/dag in 3 innamen	Tabl.	60 mg	50	9,61	0,86	315,69		
					100	15,36	0,69	252,29		
					200 mg	28	17,29	0,62	225,39	
	200 - 300 mg/dag in 1 inname	Caps. retard		300 mg	28	21,26	0,76	277,14		
<b>Isosorbidedinitraat</b>	Cedocard	5 - 10 mg onder de tong (behandeling van aanval of preventie van een dreigende aanval)	Sublinguale tabl.	5 mg	60 180	2,82 6,79	- -	- -		
		10 - 20 mg per os (preventie van een dreigende aanval)	Tabl.		10 mg	100	5,17	-	-	
					20 mg	100	8,28	-	-	
		60 - 160 mg in 3 à 4 innamen (onderhoudsbehandeling)	Tabl.			10 mg	100	5,17	0,49	179,27
						20 mg	100	8,28	0,46	166,22
			40 mg	100	13,24	0,46	169,14			
	2 mg/uur tot max. 7 mg/uur	Amp. inf.		10mg/10 ml	10 x 10 ml					
<b>Metoprolol</b>	Lopresor	200 mg/dag, in 2 innamen.	Tabl.	100 mg	100	21,64	0,43	157,97		
		200 mg/dag, in 1 inname.	Tabl. retard	200 mg	56	24,39	0,43	158,97		
	Metoprolol Teva	100 – 200 mg/dag, in 1 inname.	Tabl.	100 mg	100	15,15	0,30	110,59		
	Seloken	200 mg/dag, in 2 innamen.	Tabl.	100 mg	100	17,31	0,35	126,36		
	Selozok	100 – 200 mg/dag, in 1 inname.	Tabl. retard		95 mg	28	9,56	0,51	186,93	
190 mg					28	13,33	0,48	173,77		

<sup>9</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering



Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag <sup>10</sup>	Jaar
<b>Pindolol</b>	Visken	7,5 – 20 mg, in 3 – 4 innamen.	Tabl.	5 mg	100	12,90	0,35	129,48
<b>Propranolol</b>	Inderal	80 – 160 mg/dag, in 4 innamen.	Tabl.	10 mg	50	2,32	0,56	203,23
		160 mg/dag, in 1 inname.	Caps. retard	40 mg	100	6,76	0,20	74,02
	Inderal mitis	80 – 160 mg/dag, in 1 inname.	Caps. retard	160 mg	56	14,68	0,26	99,68
	Propranolol EG	80 – 160 mg/dag, in 4 innamen.	Tabl.	80 mg	42	8,79	0,31	114,58
		160 mg/dag, in 1 inname.	Caps. retard	40 mg	100	5,68	0,17	62,20
Propranolol Teva	160 mg/dag, in 1 inname.	Caps. retard	160 mg	56	12,57	0,22	81,93	
<b>Molsidomine</b>	Corvaton	6 à 12 mg in 3 innamen	Tabl.	2 mg	50	10,16	0,91	333,76
					100	19,09	0,86	313,55
	Coruno	16 mg per dag in 1 inname	Tabl. retard	16 mg	28	36,16	1,29	471,37
					42	45,84	1,09	398,37
<b>Nitroglycerine</b>	Nitrolingual	0,4 – 0,8 mg (behandeling/ preventie van aanval)	Sublinguale verstuiving	0,4 mg	250 doses	8,18	-	-
	Nysconitrine	7,5 mg – 19,5 mg in 3 innamen	Caps. retard	2,5 mg	100	8,44	0,46	169,43
				6,5 mg	100	10,32	0,21	75,34
	Willong	7,5 mg – 15 mg over 24 uur	Caps. retard	2,5 mg	100	8,61	0,39	141,42
				6,5 mg	100	10,53	0,16	57,65
	Deponit	1 pleister per dag	Transdermale pleisters	5mg/24h	30	21,09	0,70	256,60
				10mg/24h	30	29,70	0,99	361,35
	Diafusor	1 pleister per dag	Transdermale pleisters	5mg/24h	30	19,37	0,65	235,67
				7,5mg/24h	30	24,61	0,82	299,42
10mg/24 h				30	28,11	0,94	342,01	
				15mg/24h	30	36,50	1,22	444,08

<sup>10</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag <sup>11</sup>	Jaar
Nitroglycerine (verv.)	Minitran	1 pleister per dag	Transdermale pleisters	5mg/24	30	21,09	0,70	256,60
				10mg/24 h	30	29,70	0,99	361,35
				15mg/24 h	30	38,84	1,29	472,55
	Nitroderm	1 pleister per dag	Transdermale pleisters	5mg/24	30	18	0,60	219,00
				10mg/24 h	30	19,59	0,65	238,35
				15mg/24 h	30	21,20	0,71	257,93
	Trinipatch	1 pleister per dag	Transdermale pleisters	5mg/24	30	21,52	0,72	261,83
				10mg/24 h	30	30,09	1,00	366,10
				15mg/24 h	30	38,84	1,29	472,55
Nifedipine	Adalat	15 à 30 mg/dag in 3 innamen	Caps.	5 mg	50	7,19	0,65	236,19
		30 à 60 mg/dag in 1 inname	Tabl. Oros	10 mg	100	15,37	0,35	126,23
				30 mg	28	13,44	0,72	262,80
				60 mg	56	35,11	0,63	228,84
	40 mg/dag in 2 innamen	Tabl. retard	20 mg	30	11,34	0,76	275,94	
	Doc Nifedipine	30 mg/24 uur, geleidelijk verhogen indien nodig	Tabl. retard	30 mg	28	13,44	0,72	262,80
				60 mg	56	21,50	0,58	210,20
	Hypan	40 - 80 mg/dag in 1 à 2 innamen	Tabl. retard	40 mg	28	15,52	0,83	303,47
Nifedipine Ratiopharm	30 - 80 mg/dag in 3 innamen	Caps.	10 mg	100	10,75	0,59	215,81	

<sup>11</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Dosering (gebruikelijke dosis)	Galenische vorm	Dosis	Verpakking	Verkoopprijs aan publiek (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag <sup>12</sup>	Jaar
Nisoldipine	Sular	20 - 40 mg/dag	Tabl. retard	10 mg	28	19,18	2,06	750,08
					56	28,60	1,53	559,23
				20 mg	28	28,60	1,53	559,23
					56	39,65	1,06	387,65
	Syscor	20 - 40 mg/dag	Tabl. retard	10 mg	28	19,18	2,06	750,08
				20 mg	28	28,60	1,53	559,23
Verapamil	Isoptine	320 - 360 mg /dag in 3 à 4 innamen	Tabletten	40 mg	50	2,85	0,48	176,84
				80 mg	50	4,86	0,41	150,78
				120 mg	50	6,17	0,34	123,86
			Amp. i.v.	5mg/2 ml	5	2,42		
				2 ml langzame injectie				

<sup>12</sup> Dagkost: rekenkundig gemiddelde van de minimale en maximale dagkost, rekening houdend met de minimale en de maximale dosering

## 6. Definities

### ***Incidentie:***<sup>13</sup>

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

### ***Offsettijd:***

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

### ***Prevalentie:***<sup>14</sup>

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

### ***Quality Adjusted Life Years (QALY)***

Hierbij wordt de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

---

<sup>13</sup> Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>14</sup> Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 23 november 2006 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

## 1. Definitie, epidemiologie, pathologische fysiologie

### 1.1. Hoe wordt de diagnose van symptomatische en asymptotische angina (silent angina) gesteld in de klinische praktijk? Wat is variant angina (Prinzmetal's angina), secundair angina? (VRAAG 1)

#### 1.1.1. Definitie (zie bijlage I) (Claeys 2006)

**Symptomatische** stabiele angina pectoris is een klinisch syndroom gekenmerkt door borstpijnen die optreden tijdens een fysieke of emotionele inspanning en die verdwijnen na het stoppen van de inspanning of na toediening van nitraten. Het karakter van de pijn kan best omschreven worden als een drukkend, benauwend, nijpend en soms wat branderig gevoel. Het klachtenpatroon kan variabel zijn waarbij pijnklachten zich ook kunnen situeren in de kaakstreek, in de armen/schouders en in de maagstreek. De duur van de klachten is variabel maar schommelt meestal rond 2 tot 5 minuten. Stabiele angor onderscheidt zich van onstabiele angor door het feit dat de klachten zich al meer dan drie maanden voordoen, niet in rust optreden, dat er een vaste relatie is tussen het klachtenpatroon en de inspanning (zie ook tabel p. 18) en dat ze bij rust en door inname van nitraten snel verminderen.

Een atypische symptomatologie (dyscomfort, vermoeidheid, dyspnoe, ...) kan zich eveneens voordoen (vaker bij de vrouw).

Myocardischemie kan ook zonder klachten verlopen en men noemt dit dan silentieuze ischemie of **asymptomatische** ischemie. Dit komt meer bij diabetici voor. (ESC Taskforce 2006, p. 1371)

In zeldzame situaties is de myocardischemie enkel het gevolg van vasoconstrictie (zonder stenose). Het gaat hierbij om de vasospastische **Prinzmetal** angina pectoris die zich meestal bij rust en niet of zelden tijdens de inspanning manifesteert en gepaard kan gaan met levensbedreigende hartrit-mestoornissen. In de meeste gevallen is de ischemie het gevolg van een gefixeerde stenose die transiënt kan verergeren door een dynamische component (zoals vasoconstrictie).

**Syndroom X** is een symptomatische inspanningsangor met normale coronairen die vooral bij vrouwen voorkomt. (ESC Taskforce 2006, p. 1354) Bij een deel van de patiënten kan er een microvasculaire dysfunctie worden aangetoond (ESC Taskforce 2006, p.1354).

**Secundaire angina:** het gaat hier over een niet-zuivere coronaire pathologie bijvoorbeeld veroorzaakt door koorts of anemie.

## Anamnese

<u>Klachtenpatroon</u>	<u>Stabiel</u>	<u>Onstabiel</u>
• aard:		drukkend, beklemmend
• localisatie		retrosternaal, li schouder/hals
• uitlokkende factoren	inspanning	los van inspanning
• duur	<20 minuten	> 20 minuten
• reproduceerbaarheid	ja	niet altijd
• begeleidend symptomen	neen	vaak
• reactie op nitraten	ja	niet altijd (MI)

(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

De ernst van de angina pectoris kan klinisch geëvalueerd worden volgens de "Canadian Cardiovascular Society (CCS) classificatie":

### Canadian Cardiovascular Society Classification

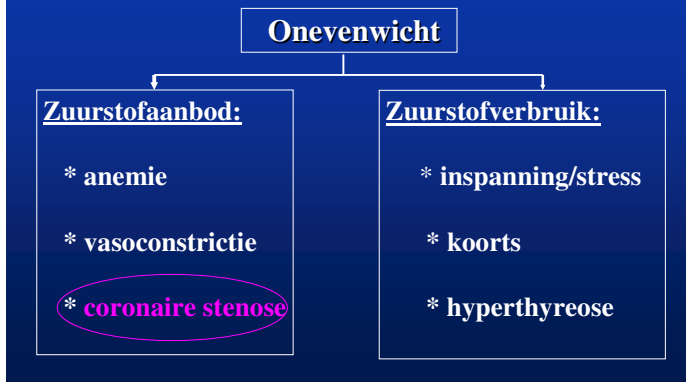
- ◆ Class I: normale activiteiten mogelijk zonder angor
- ◆ Class II: lichte belemmering van normale activiteiten
- ◆ Class III: sterke belemmering van normale activiteiten
- ◆ Class IV: angor in rust

(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

### 1.1.2. Fysiopathologie: coronaire hemodynamica en afgeleide angina pectoris diagnosestelling

De oorzaak van angor is zuurstoftekort van de hartspier (myocard-ischemie). Ischemie ontstaat door een onevenwicht in zuurstofaanbod en zuurstofverbruik.

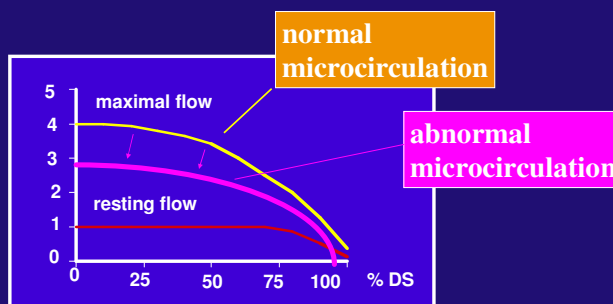
## Myocardiale ischemie



(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

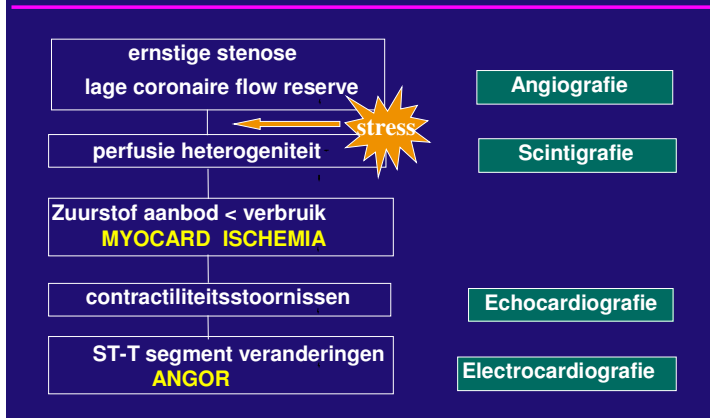
## Determinanten van zuurstofaanbod

### ◆ Belang van microcirculatie



(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

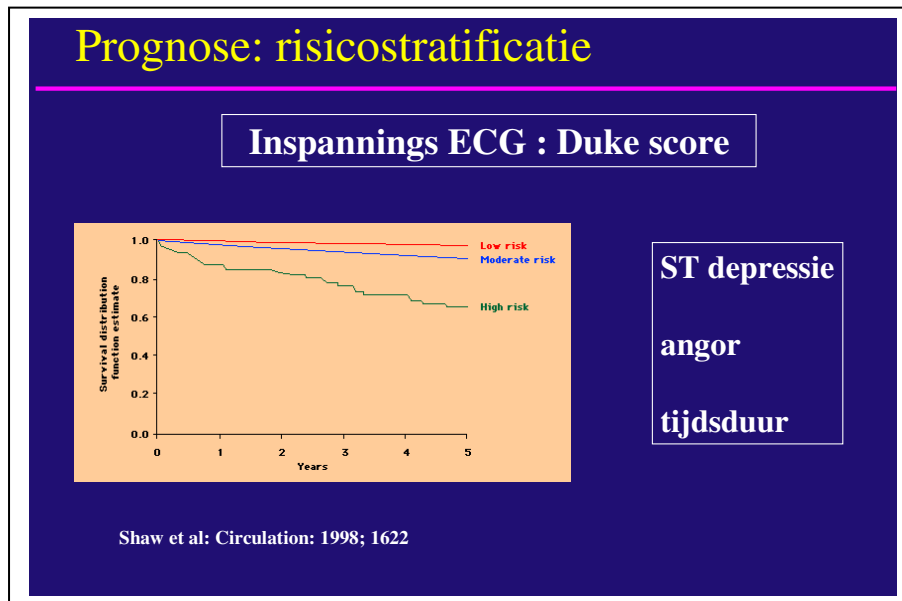
## Ischemische cascade



(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

De diagnose van angor ten gevolge van ischemisch hartlijden berust op het objectiveren van ischemie. In de cardiologie beschikken we over verschillende beeldvormingstechnieken. De eenvoudigste en meest gebruikte is het electrocardiogram waarbij ST-T veranderingen kunnen vastgesteld worden tijdens een angor aanval of tijdens een inspanning (bijv. fietstest). Andere technieken zijn echocardiografie (rusttoestand, dobutaminetoediening, stress) waarmee contractiliteitsstoornissen kunnen vastgesteld worden en scintigrafie waarmee perfusiestoornissen in kaart kunnen gebracht worden. Deze testen hebben niet alleen een diagnostische waarde, zij geven ook prognostische informatie. Zo werd de Duke score opgesteld die rekening houdt met de uitgebreidheid van ST-depressie, het tijdstip van optreden van ischemie en de aanwezigheid van angor tijdens de fietstest. Op deze wijze kunnen pati-

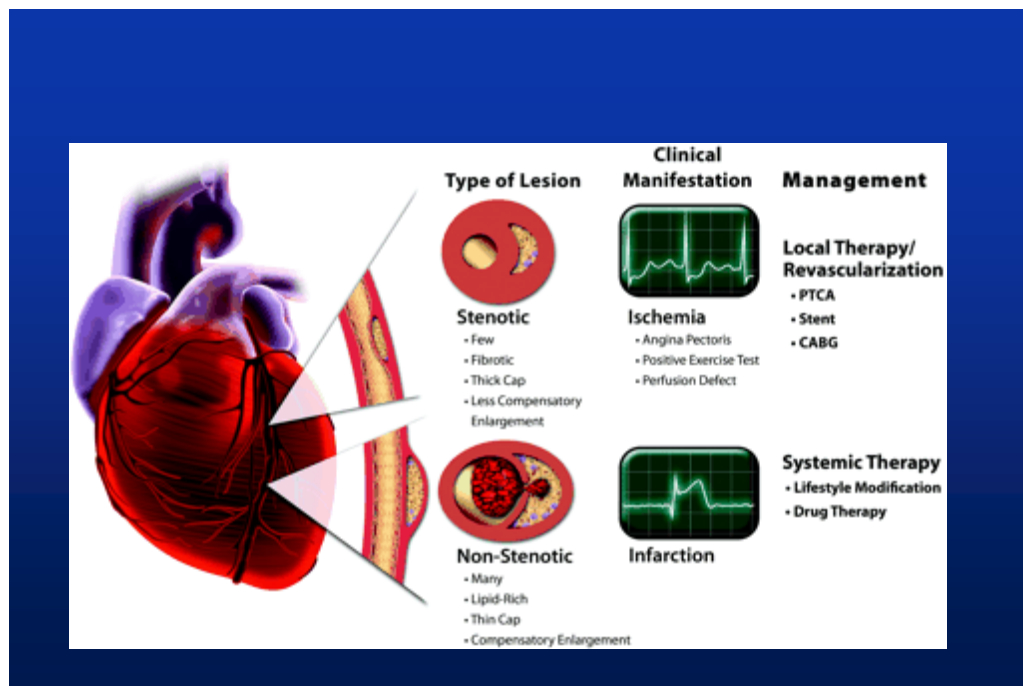
enten onderverdeeld worden in groepen met hoog jaarlijks mortaliteitsrisico (>4% per jaar) versus laag jaarlijks mortaliteitsrisico (<1% per jaar).



(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

### 1.1.3. Fysiopathologie: atherogenesis

Atherosclerosis is in overgrote meerderheid het onderliggend oorzakelijk proces bij patiënten met ischemisch hartlijden. Dit proces begint al in de jeugdijaren en uit zich initieel als een storing in de endotheelfunctie met verhoogde gevoeligheid voor inflammatoire cellen (zoals leukocyten) waardoor de bloedvatwand makkelijker lipidenrijke eiwitten (zoals geoxideerde LDL) zal opnemen. Deze storing in een endotheelfunctie is het gevolg van interactie van multiple risicofactoren (zoals dyslipidemia, hyperglycemie, hypertensie, bacteriële toxines,..) op de vaatwand.



(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Claeys)

De kennis van atherogenese heeft er wel toe bijgedragen dat er niet alleen gekeken wordt naar de behandeling van de stenose (bijv. door middel van PTCA (Percutane transluminale coronaire angioplastiek)) maar ook naar de globale aanpak van atherosclerosis via reductie van risicofactoren (bijv. door middel van statines).



## **1.2. Bestaat er een differentiatie van de therapeutische strategie naargelang de ernst van angor of naargelang de populatie (patiënten met diabetes, hartfalen, anemie, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), nierinsufficiëntie, of op hogere leeftijd, ...)? (VRAAG 2)**

De behandeling van angor moet worden aangepast aan de ernst ervan. De optredende symptomen zijn ongetwijfeld een criterium dat geschikt is om het medicatievoorschrift te veranderen. Indien bijv. de basisbehandeling bestaat uit een combinatie van  $\beta$ -blokkers + aspirine, zal de toevoeging van nitraten gedurende een beperkte tijd, nuttig kunnen zijn indien de symptomen aanhouden en de intensiteit of de frequentie van de aanvallen vermeerderd. Statines en angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers) kunnen nuttig zijn. Anderzijds moeten ernstige aandoeningen die coronaire hartziekte kunnen verergeren, altijd strikt worden opgevolgd. Er moet extra aandacht worden besteed aan aanbevelingen op het gebied van gezondheidszorg en voeding en het voorschrijven van specifieke medicatie, aangepast aan een strikte behandeling van angor. Hierbij moeten eenvoudige schema's gehanteerd worden waarbij rekening wordt gehouden met eventuele ongewenste bijwerkingen en onverenigbaarheden.

## **1.3. Welke epidemiologische gegevens zijn er bekend in België? (VRAAG 3)**

De prevalentie van angina verhoogt sterk met de leeftijd. Voor vrouwen stijgt de prevalentie van 0,1-1% in de leeftijdscategorie van 45-54 jaar naar 10-15% in de leeftijdscategorie van 65-74 jaar. Voor de mannen stijgt de prevalentie van 2-5% in de leeftijdscategorie van 45-54 jaar naar 10-20% in de leeftijdscategorie van 65-74 jaar. Men schat dat angor voorkomt bij 20.000-40.000 mensen/ miljoen inwoners. Exacte cijfers in België zijn hieromtrent niet bekend. Uit de registratie van alle Belgische coronaire interventies is af te leiden dat per jaar ongeveer 15.000 patiënten met stabiele angor een percutane interventie ondergaan.

De jaarlijkse mortaliteit van een behandelde patiënt schommelt rond de 1-1,5% per jaar doch met belangrijke variatie in functie van de ernst van de onderliggende pathologie en de uitgebreidheid van geassocieerde pathologie (leeftijd, nierlijden, perifere vaatlijden, cardiale risicofactoren,...).

Dus de behandeling van elke individuele patiënt zal in functie zijn van zijn/haar individuele globaal cardiovasculair risicoprofiel. Algemeen kan aangenomen worden dat patiënten met een hoger risicoprofiel meer baat zullen hebben met een meer invasieve/agressieve behandeling (bijv. Coronary Artery Bypass Graft (CABG), agressieve reductie van risicofactoren). De meerwaarde van een meer agressieve behandeling dient weliswaar steeds afgewogen te worden tegen het potentiële risico van de behandeling/ingreep zelf.

## 2. Symptomatische behandeling

### 2.1. Welke stoffen of klassen van stoffen hebben bewezen nuttig te zijn bij de symptomatische behandeling van stabiele angor? (VRAAG 4)

Symptomen van angor pectoris en tekens van ischemie (ook silentieuze ischemie) kunnen behandeld worden met farmaca die de zuurstofbehoefte van het myocard verminderen en/of die de bloedvoorziening van de ischemische gebieden vermeerderen. De meest gebruikte anti-angineuze farmaca zijn de  $\beta$ -blokkers, de calciumantagonisten en de organische nitraten.

Volgende inclusiecriteria werden toegepast bij de selectie van *meta-analyses en systematische reviews*:

- overeenstemming van de onderzoeksvraag in de publicatie met de vraagstelling van dit literatuuronderzoek;
- vermelding van de zoekstrategie;
- enkel inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies;
- vermelding van een klinisch relevante uitkomstmaat.

Volgende inclusiecriteria werden toegepast bij de selectie van *RCT*:

- overeenstemming van de onderzoeksvraag in de publicatie met de vraagstelling van dit literatuuronderzoek;
- vermelding van een klinisch relevante uitkomstmaat, zoals gedefinieerd in de Transparantiefiche "aanpak van stabiele angor":
  - Symptoomcontrole:
    - aantal en ernst van de aanvallen van angina pectoris
    - nood aan sublinguale nitraten (als maat voor het aantal angoraanvallen)
    - pijn bij inspanningstolerantietest
  - Levenskwaliteit
  - Intermediaire eindpunten:
    - Electrocardiogram (ECG) in rust
    - ECG bij inspanning (de volgende 4 eindpunten werden besproken: 'total exercise time', 'total workload', 'time to angina' en 'time to ST-segment depression')
  - Mortaliteit en morbiditeit (ernstige cardiovasculaire aandoeningen zoals acuut myocardinfarct)
- gerandomiseerde toewijzing van de deelnemers aan elke behandeling; dubbelblinde studieopzet (voor studies over medicamenteuze behandeling)
- inclusie van minstens 20 patiënten per studie-arm (dus een minimum van 40 patiënten in een vergelijkende studie)
- een studieduur van minimum één week. 'Single dose' studies werden dus uitgesloten.

#### 2.1.1. Nitraten

##### 2.1.1.1. Nitraten versus placebo: studies

Versus placebo onderzochten de studies vooral de werkzaamheid van nitroglycerine pleisters. Het zijn meestal studies van korte duur (1 tot 4 weken) en met een beperkt aantal patiënten (slechts één RCT met meer dan 500 personen). Studies naar de werkzaamheid van een perorale behandeling met langwerkende nitraten zijn zeldzaam.

Voor een **continue behandeling met nitroglycerine pleisters** (Muiesan 1986; Fletcher 1988; Rezakovic 1988; Steering Committee 1991; Scardi 1991; De Milliano 1991; n=1315, niveau van bewijskracht Ia) tonen de meeste studies geen gunstige resultaten. De grootste RCT (Steering Committee 1991; n=562; niveau van bewijskracht Ib) toont het optreden van tolerantie na 24 uur, die niet kan worden opgevangen door een dosisverhoging. In sommige studies wordt echter geen tolerantie gezien.

Voor een **intermittente behandeling met nitroglycerine pleisters** (Demots 1989; De Milliano 1991; Paciaroni 1991; Scardi 1991; Parker 1995; n=831, niveau van bewijskracht Ia) zijn de resultaten uiteenlopend. Voor de parameters van de inspanningsproef (Demots 1989, n=215, niveau van bewijskracht Ib) worden gunstige resultaten vastgesteld voor de hogere doses (10 of 20 mg/24 u).

Wat betreft levenskwaliteit, toont de enige studie (nitroglycerine pleisters versus placebo) die dit eindpunt bestudeert, geen voordeel (Fletcher 1998, n=427; niveau van bewijskracht Ib).

Voor een perorale behandeling met **langwerkend isosorbide-5-mononitraat** (niet beschikbaar in België) lijken de resultaten gunstig, zeker voor dosissen van 2 tot 3 maal per dag 20 mg, en voor de langwerkende vorm van 120 tot 240 mg één maal per dag. De auteurs van de twee studies concluderen dat er geen tolerantie optreedt (Parker 1993, n=214 en Chrysant 1994, n=313, niveau van bewijskracht Ia).

Eén studie (Berkenboom 1984, n=46, niveau van bewijskracht Ib) vindt dat een perorale behandeling met **nitroglycerine met vertraagde vrijstelling** werkzaam is.

### 2.1.1. 2. Veiligheid

Wij hebben geen systematische reviews of meta-analyses gevonden, betreffende deze vraag.

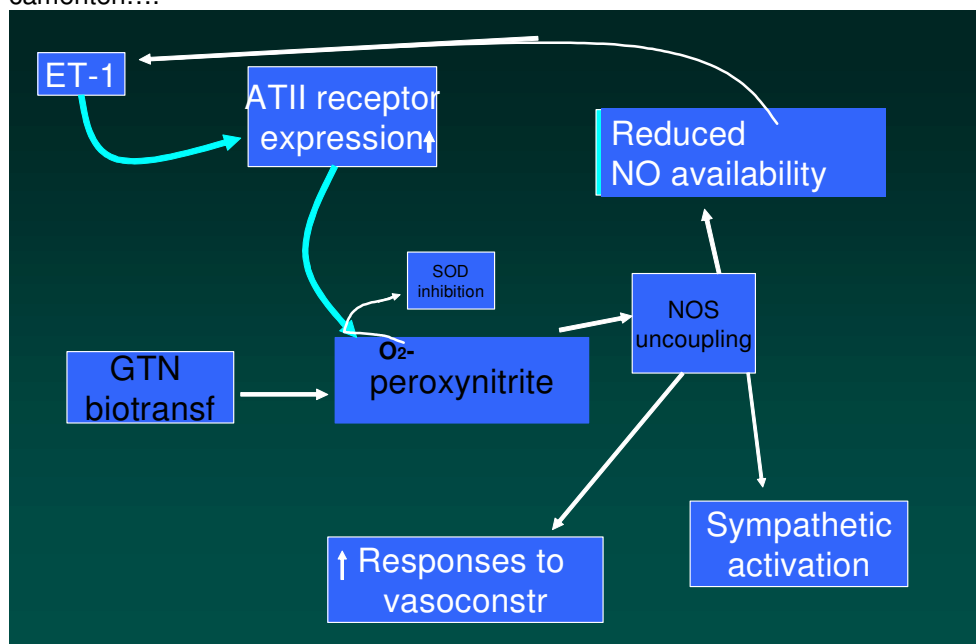
De geselecteerde RCT (Berkenboom 1984; Muiesan 1986; Fletcher 1988; Rezakovic 1988; Demots 1989; De Milliano 1991; Paciaroni 1991; Scardi 1991; Steering Committee 1991; Yasky 1991; Chrysant 1994; Parker 1993; Parker 1995, niveau van bewijskracht Ia) hebben allen een korte studieduur en geven geen statistische analyse voor ongewenste effecten. Ze vernoemen hoofdpijn als het meest frequente ongewenste effect.

Het referentiewerk '**Meyler's Side Effects of Drugs**' vernoemt als meest frequente ongewenste effecten: hoofdpijn, vasomotorische opwellingen, hartkloppingen. Deze komen vooral voor in het begin van de behandeling, waarbij vervolgens een relatieve tolerantie optreedt voor deze ongewenste effecten. De meer ernstige ongewenste effecten zijn zeldzaam: syncope, Transient Ischemic Attack (TIA), perifeer oedeem.

### 2.1.1. 3. Commentaar bij de nitraten

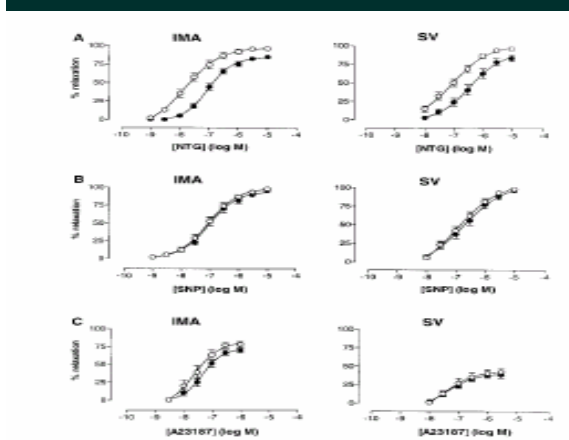
Is het mogelijk om met nitraten een 24-uurs anti-angoreuze dekking te verzekeren zonder tolerantieproblemen te veroorzaken?

Tolerantie voor nitraten hangt af van verschillende factoren: de gebruikte dosis, de onderliggende pathologie, de bestudeerde parameter (vullingsdruk, inspanningstolerantie), associatie met andere medicamenten....



(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Berkenboom)

# Impaired NTG biotransformation



.NTG 10 µg/min or placebo for 24H before CABG  
.IMA & SV in organ baths  
.unimpaired responses to direct NO donor & Ca ionophore

Circ 2000;102:2810

(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Berkenboom)

Klinisch komen de onderzoeken niet overeen; het lijkt mogelijk dat wanneer ACE-remmers worden toegediend vóór nitraten, er geen tolerantie optreedt (Katz 1991).

Recente onderzoeken toonden een gradatie aan bij het optreden van tolerantie (Munzel 2005). Nitroglycerine (NTG) lijkt gemakkelijker tolerantie te veroorzaken dan isosorbidedinitraat (ISDN) of isosorbidedimononitraat (ISMN). In tegenstelling tot deze 2 laatste producten heeft NTG een mitochondriaal enzym nodig om NO (stikstofmonoxide) vrij te maken. ISDN en ISMN werken door eenvoudige metabolisatie via het cytochroom P450 zonder afhankelijk te zijn van, in de mitochondriën aanwezig, aldehyde-dehydrogenase. ISDN en ISMN worden beschouwd als minder krachtige nitraten dan NTG, maar ook minder geneigd om tolerantie uit te lokken (Munzel 2005). De gegevens die werden vastgesteld met ISMN kunnen waarschijnlijk worden geëxtrapoleerd voor ISDN aangezien ISMN de werkzame metaboliet van ISDN is.

In de praktijk is het met stabiele angor niet van belang om een dekking gedurende 24 uur te verzekeren; deze patiënten hebben voornamelijk ischemie wanneer ze actief zijn. De beste manier om tolerantie te vermijden is de blootstelling aan nitraten stop te zetten wanneer de patiënt rust. Indien nachtelijke aanvallen optreden, kan men trouwens vermoeden dat het eerder om een onstabiele angor of een Prinzmetal angina gaat.

Nitraten zijn dus aan te bevelen in perorale intermitterende toediening, in hoge dosis bij de symptomatische behandeling van stabiele angor (**graad van aanbeveling A**).

## 2.1.2. $\beta$ -blokkers

### 2.1.2. 1. $\beta$ -blokkers versus placebo: studies

Versus placebo tonen verschillende, meestal oudere RCT (B.I.S. Research Group 1989; Chrysant 1994; DiBianco 1980; Farnham 1986; Faulhaber 2005; Pepine 1994; Weiss 1998, n= 1380, studieduur 2 weken tot 6 maanden, niveau van bewijskracht Ia) uiteenlopende resultaten voor inspanningsproef, frequentie van angor aanvallen en de nood aan kortwerkende nitraten. Enkel **celiprolol**, getitreerd van 200 tot 600 mg, en **carvedilol** 2 x 50 mg per dag tonen eenduidige gunstige resultaten vergeleken met placebo. **Acebutolol** (gemiddelde dosis 1155 mg per dag) is werkzaam, enkel voor de parameters van de inspanningsproef. Bevantolol (niet beschikbaar in België) toont een verbetering voor de levenskwaliteit en voor sommige parameters van de inspanningsproef.

Eén studie (Pepine 1994, n=306, studieduur 1 jaar, niveau van bewijskracht Ia) bestudeert voornamelijk patiënten met silentieuze ischemie en toont een gunstig effect van **atenolol** 100 mg voor ischemie geobserveerd d.m.v. ambulante ECG monitoring.

Wat betreft het criterium “beïnvloeden van de prognose”: 1 onderzoek (Pepine 1994, n=306) toont een voordeel in werkzaamheid van **propranolol** versus placebo voor de uitkomst “tijd zonder cardiovasculair incident of overlijden”.

### 2.1.2. 2. Veiligheid

De auteurs van een systematische review (Dennis 2002, niveau van bewijskracht Ia) concluderen dat er geen significante verhoging is van depressieve symptomen onder behandeling met  $\beta$ -blokkers en dat het risico op vermoeidheid en seksuele disfunctie slechts licht verhoogd is.

De meeste studies **versus placebo** (B.I.S. Research Group 1989; Chrysant 1994; DiBianco 1980; Farnham 1986; Faulhaber 2005; Pepine 1994; Weiss 1998) vermelden geen statistische analyse van de ongewenste effecten. Eén studie (B.I.S. Research Group 1989, n=191, niveau van bewijskracht Ib) toont geen verschil tussen propranolol en placebo. Eén studie (Pepine 1994, n=306, niveau van bewijskracht Ib) toont meer bradycardie met atenolol, vergeleken met placebo.

Eén systematische review van 5 studies (Helfand 2005, n=570, niveau van bewijskracht Ia) die verschillende  **$\beta$ -blokkers onder elkaar** vergelijkt, laat geen conclusie toe.

**Versus nitraten** wordt er geen verschil gezien wat betreft studie-uitval ten gevolge van ongewenste effecten in een meta-analyse van 6 studies (Heidenreich 1999, n=6, niveau van bewijskracht Ia).

**Versus calciumantagonisten** toont één meta-analyse (Heidenreich 1999, n=72, niveau van bewijskracht Ia) minder studie-uitval ten gevolge van ongewenste effecten, onder behandeling met een  $\beta$ -blokker. Er werd eveneens geen verschil voor ongewenste effecten gevonden tussen metoprolol en amlodipine (Mitdtbo 2000, n=127, niveau van bewijskracht Ib)

Volgens het referentiewerk ‘**Meyler’s Side Effects of Drugs**’ zijn de ongewenste effecten gewoonlijk licht, met een incidentie van 10-20% voor de meest frequente ongewenste effecten: vermoeidheid, koude ledematen, bradycardie, hartfalen, slaapmoeilijkheden, bronchospasme, verminderde glucose tolerantie, gastro-intestinale last. Ernstige cardiale ongewenste effecten, zelfs plotse dood, kunnen uitgelokt worden door het plots staken van een behandeling met  $\beta$ -blokkers, bij patiënten met cardiale ischemie. De meeste ongewenste effecten kunnen vermeden worden door een zorgvuldige selectie van de patiënten, waarbij rekening gehouden wordt met de eigenschappen van de individuele  $\beta$ -blokkers.

### 2.1.2. 3. Commentaar bij de $\beta$ -blokkers

De studies met  $\beta$ -blokkers bij stabiele angor geven voor de criteria “symptomen en inspannings-ECG criteria” meestal uiteenlopende resultaten wat betreft de werkzaamheid versus placebo. Clinical Evidence stelt vast dat hoewel er geen onderzoek langer dan 6 maanden bestaat met  $\beta$ -blokkers bij stabiele angor (behalve een kleine studie waarin geen voordeel kon aangetoond worden van propranolol, waarschijnlijk door een gebrek aan power), er toch een sterke professionele consensus bestaat over het gebruik van  $\beta$ -blokkers bij stabiele angor (**graad van aanbeveling C**).

## 2.1.3. Calciumantagonisten

### 2.1.3. 1. Calciumantagonisten versus placebo: studies

Versus placebo is **verapamil** in een dosis van minstens 240 mg per dag (Andreasen 1975; Cutler 1995; Frishman 1999, n=579, niveau van bewijskracht Ia) werkzaam voor een vermindering van de frequentie van angoraanvallen en een verbetering van de verschillende parameters van de inspanningsproef.

Versus placebo vermindert **diltiazem** (Cutler 1995; Frances 1995; Glasser 2005; Klinker 1989; Thadani 1994, n=998, niveau van bewijskracht Ia) met verlengde vrijstelling, in een dosis van minstens 240 mg per dag de frequentie van angoraanvallen. In een dosis van 300 of 480 mg verbetert diltiazem de parameters van de inspanningsproef. Voor de parameter ‘tijd tot ST-segment depressie’ echter, is dit

enkel significant als de inspanningsproef wordt uitgevoerd op de piek van de dosis. Een verbetering van silentieuze angor wordt ook gezien (Juneau 1992, n=60, niveau van bewijskracht Ia).

Versus placebo vermindert **amlodipine** (Ezekowitz 1995, Taylor 1991, n=239, niveau van bewijskracht Ia) de frequentie van angoraanvallen en de nood aan kortwerkende nitraten, maar de resultaten van de twee betreffende RCT zijn ofwel onvolledig, ofwel variabel, ofwel zonder statistische analyse, wat geen conclusie toelaat.

Versus placebo toont **nisoldipine** (Frishman 1991; Thadani 1991; Tzivoni 1991, n=517, niveau van bewijskracht Ia) in de meerderheid van de studies geen verbetering noch van de frequentie van angor aanvallen, noch voor de parameters van de inspanningsproef. In 'silent angina' wordt eveneens geen verbetering gezien (Fox 1991, n=64, niveau van bewijskracht Ib).

Versus placebo tonen studies met **nicardipine** (Gheorghide 1989, n=193, niveau van bewijskracht Ib) geen eenduidige resultaten: ofwel is er geen verschil versus placebo, ofwel is er een verbetering van sommige symptomatische eindpunten.

Versus placebo vermindert **isradipine** (Thadani 1994b, n=61, niveau van bewijskracht Ib) noch de frequentie van angor aanvallen, noch de nood aan kortwerkende nitraten. De werkzaamheid wat betreft de parameters van de inspanningsproef, is variabel naar gelang het tijdstip na toediening.

### 2.1.3. 2. Veiligheid

Een meta-analyse (Stason 1999, evid Ia) die de veiligheid van calciumantagonisten onderzoekt toont een verhoogd risico op cardiovasculaire events (voornamelijk angor) met een kortwerkende calciumantagonist in monotherapie. In het geval van langwerkende vormen en bij associatie met een  $\beta$ -blokker, wordt een verhoging van dit risico niet gezien.

Talrijke studies vermelden geen informatie over ongewenste effecten of doen geen statistische analyse.

Voor **verapamil** (Andreasen 1975; 18, n=331, niveau van bewijskracht Ib) wordt een verhoogde incidentie van constipatie gesignaleerd, evenals ECG veranderingen. Doch de bestudeerde populatie is klein en er is geen statistische analyse.

Voor **diltiazem** (Cutler 1995, Frances 1995; Glasser 2005; Thadani 1994; Th roux 1991, n=978, niveau van bewijskracht Ia) laten de RCT niet toe een conclusie te trekken.

Voor **nisoldipine** (Frishman 1991, n=179, niveau van bewijskracht Ib) tonen de studies die ongewenste effecten analyseren een verhoogde incidentie van ongewenste effecten versus placebo voor een dosis van 2 x 20 mg, maar niet voor lagere dosissen.

Voor **nicardipine** (Scheidt 1986, n=66, niveau van bewijskracht Ib) toont één studie meer evenwichtsproblemen versus placebo.

Voor **nifedipine** (Poole-Wilson 2006, n=7665, niveau van bewijskracht Ib) toont één studie die de langwerkende vorm bestudeert geen verschil met placebo voor sommige eindpunten (totale mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) met sequellen) maar voor andere eindpunten een verschil in het voor- of nadeel van nifedipine. Perifeer oedeem is frequenter met nifedipine versus placebo.

Voor **amlodipine** (Pitt 2000, n=825, niveau van bewijskracht Ib) wordt een hogere incidentie van oedemen of evenwichtsproblemen gesignaleerd versus placebo.

Voor **isradipine** (Thadani 1994b, n=61, niveau van bewijskracht Ib) wordt een hogere incidentie van vermoeidheid, evenwichtsstoornissen en hoofdpijn gesignaleerd versus placebo.

Volgens het referentiewerk '**Meyler's Side Effects of Drugs**' zijn de ongewenste effecten: pulsatiele hoofdpijn, roodheid en warmte van het gezicht, evenwichtsstoornissen, hartkloppingen, spierkrampen, enkeloedeem. Tot een derde van de patiënten hadden volgende ongewenste effecten: evenwichtsstoornissen, roodheid van het gezicht, posturale hypotensie, constipatie. Een langdurige behandeling kan geassocieerd zijn met een klinische achteruitgang in het geval van hartfalen. Voor een verhoogd risico op kanker zijn de gegevens tegenstrijdig.

### 2.1.3. 3. Commentaar bij de calciumantagonisten

Verapamil in een dosis van minstens 240 mg/d blijkt werkzaam voor het verminderen van de symptomen en tekenen van ischemie. Met diltiazem zijn de uitkomsten van de studies tegenstrijdig zowel betreffende de symptomen als de inspannings-ECG criteria, behalve voor de hoge doses (300 of 480 mg/d voor de vorm met vertraagde vrijstelling) die werkzaam blijken en dan ook best voorgeschreven worden. Er is echter geen enkele studie die werkzaamheid aantoonst bij gebruik in associatie met een ander anti-angineus geneesmiddel, behalve nitraten. Evenmin zijn er onderzoeken over de werkzaamheid van diltiazem of verapamil op het optreden van cardiovasculaire incidenten.

Calciumantagonisten worden aanzien als eerste lijnsbehandeling in geval van Prinzmetal angina (**graad van aanbeveling C**).

Wat betreft de geneesmiddelen uit de groep van de dihydropyridines: in de studies kan geen bewijs van hun werkzaamheid gevonden worden betreffende symptomen en inspannings-ECG criteria (tegenstrijdige resultaten, negatieve uitkomsten of afwezigheid van statistische toetsing).

### 2.1.4. Molsidomine

#### 2.1.4. 1. Molsidomine versus placebo: studies

Wij vonden 4 RCT (n=723) die beantwoorden aan onze inclusiecriteria en die molsidomine onderzoeken gedurende 2 tot 6 weken: twee studies versus placebo (n=144) waarvan één met twee verschillende galenische vormen van molsidomine, één studie versus propranolol (n=90) en een vierde studie die twee galenische vormen van molsidomine met elkaar vergelijkt (n=533).

Versus placebo toont één RCT (Messin 1995, n=56, niveau van bewijskracht Ib) na 14 dagen een verbetering van de parameters van de inspanningsproef, de frequentie van angoraanvallen en de nood aan kortwerkende nitraten. De resultaten zijn statistisch significant voor het gemiddelde van de resultaten van ieder criterium. De tweede RCT (Messin 1998, n=90,) laat geen geldige klinische conclusies toe gezien de erg belangrijke methodologische tekortkomingen: onder andere een studie-uitval van 50% zonder 'intention-to-treat' analyse.

Versus propranolol (3 x 40 mg) toont één RCT (Balakumaran 1983, n=44, niveau van bewijskracht Ib) na 4 weken geen significant verschil met molsidomine 3 x 2 mg voor de frequentie van angor aanvallen, noch voor de maximale belasting bij de inspanningsproef, maar de nood aan kortwerkende nitraten is statistisch minder groot in de propranolol groep.

De RCT (Messin 2005, n=533,) die twee galenische vormen van langwerkend molsidomine (2 x 8 mg/d en 1 x 16 mg/d) vergelijkt, heeft te veel methodologische tekortkomingen om geldige conclusies toe te laten.

#### 2.1.4. 2. Veiligheid

Wij vonden geen meta-analyse of systematische review betreffende de veiligheid van molsidomine.

De RCT versus placebo geven geen statistische analyse voor ongewenste effecten. Hoofdpijn wordt het meest vermeld (Messin 1995; Messin 1998).

Eén RCT (Messin 2005) die verschillende galenische vormen vergelijkt (2 x 8 mg en 1 x 16 mg) toont geen verschil wat betreft ongewenste effecten.

Het ontbreken van statistische analyse in de RCT die molsidomine onderzoeken versus placebo of propranolol, laat niet toe conclusies te trekken.

Het referentie werk '**Meyler's Side Effects of Drugs**' geeft geen aanvullende informatie.

### 2.1.4. 3. Commentaar bij molsidomine

Er zijn aanwijzingen dat molsidomine een gunstig effect kan hebben bij de symptomatische behandeling van stabiele angor. Dit wordt ondersteund door een beperkt aantal studies die alle (zeer) belangrijke methodologische tekortkomingen vertonen. Door dit gebrek aan goede wetenschappelijke gegevens is de jury van mening dat molsidomine geen eerste keuze behandeling is voor angor pectoris (niveau van bewijskracht III - **graad van aanbeveling B**).

### 2.1.5. Specialiteiten die nog niet in de handel zijn in België

Sinusknoopremmers, zoals ivabradine, hebben een negatief chronotroop effect zowel bij rust als tijdens inspanning. Ze hebben een bewezen anti-angineuze efficiëntie en kunnen gebruikt worden als een alternatieve behandeling bij patiënten die geen  $\beta$ -blokkers verdragen.

Metabool agerende stoffen beschermen tegen ischemie door het glucosemetabolisme te verhogen in verhouding tot dat van de vetzuren. Zowel trimetazidine als ranolazine hebben een bewezen anti-angineuze werkzaamheid. Ze kunnen gebruikt worden in combinatie met hemodynamisch werkzame stoffen aangezien hun primaire werking niet via reductie van het hartritme of de bloeddruk verloopt. Trimetazidine bestaat al verscheidene jaren, maar is niet in alle landen beschikbaar. Ranolazine is nog in onderzoek.

#### 2.1.5. 1. Ivabradine

Enkel voor de dosis 2 x 10 mg is er een effect aangetoond voor ivabradine versus placebo (Borer 2003, n=360, niveau van bewijskracht Ia), op alle parameters van de inspanningsproef. Er is geen effect op de frequentie van de angor aanvallen of op de nood aan kortwerkende nitraten.

Ten opzichte van atenolol (Tardif 2005, n=939, niveau van bewijskracht Ia) is ivabradine even werkzaam volgens de parameters van de inspanningsproef.

Veiligheid: de studies geven geen statistische toets voor ongewenste effecten. Visuele stoornissen (fosfenen) zijn waargenomen met ivabradine.

#### 2.1.5. 2. Nicorandil

Ten opzichte van placebo, laat één systematische review (Markham 2000, n=53 in de grootste studie, niveau van bewijskracht Ia) geen conclusie toe over de werkzaamheid van nicorandil, omdat de resultaten gebaseerd zijn op 3 kleine RCT en niet allemaal significant zijn.

Ten opzichte van andere anti-angineuze geneesmiddelen (Markham 2000, n=358, niveau van bewijskracht Ia) is geen conclusie mogelijk.

Veiligheid: de review geeft geen statistische analyse voor de ongewenste effecten.

#### 2.1.5. 3. Ranozoline

Placebo gecontroleerd onderzoek is beschikbaar met ranolazine in monotherapie (Chaitman 2004b, n=191, niveau van bewijskracht Ia) of in combinatietherapie (Chaitman 2004a, n=823, niveau van bewijskracht Ia). Dagelijkse doses van 2 x 500, 2 x 750, 2 x 1000 en 2 x 1500 mg zijn werkzamer dan placebo voor de meeste parameters van de inspanningsproef.

Veiligheid: de twee studies over ranozoline geven geen statistische analyse voor de waargenomen ongewenste effecten.



#### 2.1.5. 4. Trimetazidine

In de 23 studies van een meta-analyse (Ciapponi 2005, n=1378, niveau van bewijskracht Ia), die over het algemeen van korte duur zijn, is trimetazidine in monotherapie of in combinatietherapie werkzaam dan placebo voor de nood aan kortwerkende nitraten en de frequentie van angor aanvallen; voor de tijd tot ST-segment depressie is trimetazidine enkel werkzaam in combinatietherapie. In vergelijking met propranolol wordt geen enkel verschil vastgesteld.

Bij patiënten behandeld met propranolol, geeft trimetazidine versus isosorbidedinitraat een vermindering van het aantal angoraanvallen, maar de nood aan kortwerkende nitraten is niet significant verminderd, en de tijd tot ST-segment depressie is niet toegenomen.

Veiligheid: trimetazidine geeft niet meer ongewenste effecten of uitval uit de studie dan placebo. Er is evenmin een verschil met propranolol. Bij patiënten behandeld met propranolol, geeft trimetazidine minder neveneffecten dan isorbidedinitraat.

### 2.2. Kunnen resultaten van bepaalde stoffen worden geëxtrapoleerd naar andere in België verkrijgbare stoffen van dezelfde klasse? (VRAAG 5)

Zoals algemeen geldt in de geneeskunde dient men enkel farmaca voor te schrijven waarvoor voldoende evidentie bestaat. Bij voorkeur zullen die nitraten,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten gebruikt worden waarvoor de meeste evidentie bestaat in grote gerandomiseerde dubbel blind uitgevoerde trials. (Van Camp 2006)

Bijgevolg kan de jury geen uitspraak doen over die farmaceutische specialiteiten die in België nog niet in de handel zijn.

#### 2.2.1. Nitraten

##### Vergelijking tussen verschillende nitraten en verschillende toedieningsvormen van nitraten

Eén meta-analyse van 29 studies (Holbrook 1996, n=1447, niveau van bewijskracht Ia) die verschillende toedieningsvormen van nitraten met elkaar vergelijkt, vindt nergens een significant verschil.

Een RCT (Walker 1996, n=239, niveau van bewijskracht Ib) toont geen significant verschil tussen isosorbidedinitraat en isosorbidedimononitraat, dat er trouwens de werkzame metaboliet van is.

Een andere RCT (Marquis 2001, n=150, niveau van bewijskracht Ib) toont geen verschil tussen een nitroglycerine pleister (10 mg/24 u) en langwerkend isosorbide 40 mg per os.

#### 2.2.2. $\beta$ -blokkers

##### Vergelijking van $\beta$ -blokkers versus $\beta$ -blokkers

Voor de vergelijking tussen verschillende  $\beta$ -blokkers includeert één systematische review zonder meta-analyse (Helfand 2005, n=570, niveau van bewijskracht Ia) 5 studies die  $\beta$ -blokkers met elkaar vergelijken bij patiënten met angor. Deze systematische review toont geen verschil tussen de vergeleken  $\beta$ -blokkers (carvedilol 100 mg versus metoprolol 200 mg; pindolol 10-40 mg versus propranolol 20-240 mg; betaxolol 20-40 mg versus propranolol 160-320 mg; atenolol 50 mg versus bisoprolol 5 mg; labetalol 200 mg + chloortalidon versus atenolol 100 mg + chloortalidon 25 mg) voor verschillende eindpunten: parameters van de inspanningsproef, frequentie van angoraanvallen, nood aan kortwerkende nitraten.

De Europese richtlijn (ESC Guidelines) stelt, op basis van een literatuuronderzoek, dat de werkzaamheid van  $\beta$ -blokkers op angineuze symptomen en ischemie vaststaat. De auteurs vermelden een gelijkaardige werkzaamheid van  $\beta_1$ -selectieve en niet-selectieve  $\beta$ -blokkers. Ze geven de voorkeur aan de  $\beta_1$ -selectieve producten omwille van ongewenste effecten en contra-indicaties. Er wordt een keuze

geformuleerd voor metoprolol (CR 200 mg/d), atenolol (100 mg/d) en bisoprolol (10 mg/d). Deze keuzes berusten nochtans niet op bewijzen afkomstig uit RCT. De anti-angineuze en anti-ischemische werking is gebonden aan de grootte van het blokkerend effect op de cardiale  $\beta$ 1-adrenoreceptoren, wat kan geëvalueerd worden bij een inspanningsproef en waarbij ook een aanpassing van de dosis kan gebeuren. In geval van vasospastische angor kunnen  $\beta$ -blokkers echter de symptomen doen verergeren.

Aangezien er geen studies zijn die het voordeel van een  $\beta$ -blokker boven een andere  $\beta$ -blokker aantonen, kan de jury geen keuzecriteria voorstellen.

### 2.2.3. Calciumantagonisten

#### Vergelijking van calciumantagonisten versus calciumantagonisten

Eén systematische review zonder meta-analyse van 6 RCT met een duur van 8 tot 12 maanden (McDonagh 2005, n=830, niveau van bewijskracht Ia) vergelijkt de verschillende calciumantagonisten (amlodipine, diltiazem, nisoldipine, nifedipine) en vindt geen verschil voor de frequentie van angor aanvallen, de nood aan kortwerkende nitraten, de tijd tot het optreden van angor tijdens de inspanningsproef.

Een vergelijkende RCT (Frishman 1999, n=551, niveau van bewijskracht Ib) tussen verapamil versus amlodipine versus amlodipine + atenolol toont geen verschil voor de parameters van de inspanningsproef.

### 2.2.4. Molsidomine

Molsidomine is niet in alle landen beschikbaar.  
Er zijn geen andere middelen van dezelfde klasse.

Door de afwezigheid van goed uitgevoerde studies is het in principe geen eerste keuze in de behandeling van stabiele angina pectoris (niveau van bewijskracht III - **graad van aanbeveling B**).

## 2.3. Behandelingsstrategie: aanvangsbehandeling en tweedelijsbehandeling. Wat zijn slechte en goede combinaties? Bestaat er een stappenplan in de behandeling? (VRAAG 6)

### 2.3.1. Inleiding

De klassieke medicamenten die worden gebruikt, kunnen worden ingedeeld in 3 grote klassen : de nitraten (vasodilatoren), de calciumantagonisten en de  $\beta$ -blokkers. In deze drie klassen zijn de  $\beta$ -blokkers de enige die een gunstige invloed hadden op de langetermijn prognose (zie vraag 9). Ze zullen dus de voorkeur krijgen, behalve indien het gaat om een Prinzmetal angor; coronaire spasmen kunnen slechts onder controle gehouden worden met nitraat vasodilatoren en/of calciumantagonisten (**graad van aanbeveling B**).

Het onderwerp wordt zeer goed behandeld in de «ESC Guidelines on management of stable angina» (1) (zie bijlage III).

### 2.3.2. Conclusies

De eerste keuze bij een behandeling van angor is de  $\beta$ -blokker. Deze geneesmiddelenklasse heeft haar gunstig effect op de mortaliteit aangetoond (**graad van aanbeveling A**).

In de praktijk zijn geneesmiddelen die een bradycardiserend effect hebben, ook werkzaam bij angor. Om werkzaam te kunnen zijn moet de  $\beta$ -blokker bradycardie veroorzaken bij rust (RC < 70/min) en tachycardie verminderen bij inspanning. De voorkeur moet gegeven worden aan selectieve  $\beta_1$ -blokkers boven niet-selectieve, vooral bij patiënten die lijden aan obstructieve bronchopneumopathie. De  $\beta$ -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit zijn veel minder bradycardiserend en worden dus niet aanbevolen voor behandeling van angor (**graad van aanbeveling C**).

Verapamil of diltiazem zijn calciumantagonisten met een remmende werking op de sinusknop. Het zijn geneesmiddelen waarnaar de voorkeur uitgaat indien de  $\beta$ -blokkers niet worden verdragen. Doordat ze de hartslag vertragen en de kroonslagaderen laten uitzetten zijn ze beter voor de behandeling van angor dan nifedipine of andere dihydropyridinen (**graad van aanbeveling C**). Ze worden gebruikt als monotherapie of geassocieerd met nitraat indien de symptomen door de monotherapie niet kunnen worden gecontroleerd.

De anti-angineuze werking van verapamil en diltiazem lijkt duidelijker bij hogere dosissen en in de vorm van «sustained release».

Indien de symptomen met een  $\beta$ -blokker monotherapie niet goed onder controle kunnen worden gehouden, zal een calciumantagonist of een nitraat toegevoegd worden. In combinatie met een  $\beta$ -blokker kunnen calciumantagonisten hypotensie veroorzaken. De associatie calciumantagonist type diltiazem of verapamil en  $\beta$ -blokkers kan ernstige bradycardieën veroorzaken.

Een anti-angineuze geneesmiddelenbehandeling moet afgestemd worden op de behoeften van de individuele patiënt en ook individueel gecontroleerd worden. De dosering van een geneesmiddel moet optimaal zijn vooraleer een ander wordt toegevoegd, en het is aan te raden de geneesmiddelencombinaties te wisselen vooraleer over te schakelen op een geneesmiddelenregime met drie producten.

Overweeg alleen een therapie met drie medicamenten indien een optimaal geneesmiddelenregime met twee producten niet voldoet, en evalueer de effecten van de bijkomende geneesmiddelen zorgvuldig. Ga na of patiënten waarvan de symptomen niet goed onder controle worden gehouden met dubbele therapie, niet in aanmerking komen voor revascularisatie. Dit geldt ook voor patiënten die een sterke voorkeur hebben voor revascularisatie eerder dan voor een farmacologische behandeling. Leg aan de patiënt goed uit dat voortdurende medicatie noodzakelijk is om de prognose te verbeteren, ongeacht de status van revascularisatie, en verduidelijk welke risico's en voordelen er voor hem persoonlijk aan verbonden zijn. Ondanks het hele gamma van therapeutische opties dat hiervoor werd vermeld, blijft de behandeling van refractaire angina pectoris een uitdaging. De behandelingsopties worden hierna in een apart hoofdstuk uiteengezet.

## 2.4. Duur van de behandeling: zijn er 'stopping rules'? Bestaat er een consensus onder specialisten om de behandeling te stoppen? (VRAAG 7)

### 2.4.1. Nitraten

De RCT laten niet toe een antwoord te geven op deze vraag. Enkel indien er een wijziging is in de vasculaire status door revascularisatie kan het stopzetten overwogen worden (**graad van aanbeveling C**).

### 2.4.2. $\beta$ -blokkers

Door het bewezen gunstig prognostisch effect van  $\beta$ -blokkers is het niet aangewezen deze medicatie te stoppen (**graad van aanbeveling A**). Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de klassieke contra-indicaties van  $\beta$ -blokkers.

### 2.4.3. Calciumantagonisten

De RCT laten niet toe een antwoord te geven op deze vraag. Enkel indien er een wijziging is in de vasculaire status door revascularisatie kan het stopzetten overwogen worden (**graad van aanbeveling C**).

#### 2.4.4. Molsidomine

De RCT laten niet toe een antwoord te geven op deze vraag.

Enkel indien er een wijziging is in de vasculaire status door revascularisatie kan het stopzetten overwogen worden (**graad van aanbeveling C**).

#### 2.4.5. Bestaan er argumenten om een anti-angineuze behandeling in stand te houden na een ingreep voor angioplastiek of coronaire overbrugging indien er geen angoraanvallen en objectieve tekenen van ischemie (stille ischemie) voorkomen?

De nitraten en de calciumantagonisten kunnen stopgezet worden enkele dagen na de ingreep ; onmiddellijk na de ingreep helpen ze spasmen voorkomen (in de nabijheid van de coronaire prothese, op de overbrugging...). De calciumantagonisten laten vaak toe hypertensie onder controle te krijgen; de toediening van een ACE-remmer is evenwel beter geschikt (Guidelines ESC - bijlage 1).

### 2.5. Heeft de galenische vorm een belang: bestaat er een verschil tussen orale en transdermale vormen (nitraten)? Bestaat er een verschil tussen vormen met vertraagde vrijstelling en kortwerkende vormen (molsidomine)? (VRAAG 8)

#### 2.5.1. Nitraten

Continue transdermale behandeling met nitraten leidt tot tolerantie. Bij intermitterende transdermale behandeling is dit niet het geval. Cfr. vraag 4 voor een overzicht van de desbetreffende RCT.

Een meta-analyse (Holbrook 1996) die onderzoeken opname die verschillende nitraten en hun verschillende toedieningswijzen vergeleek, vond geen enkel significant verschil (statistisch en klinisch) tussen de verschillende vormen (niveau van bewijskracht Ia). Een RCT (Walker 1996) dat later gepubliceerd werd, vond evenmin een significant verschil (statistisch en klinisch) tussen een isosorbidemononitrat en isosorbidedinitrat (niveau van bewijskracht Ib). Een ander RCT (Marquis 2001) geeft geen valideerbaar verschil tussen een nitroglycerinepleister (10 mg op 12u/24) en isosorbidemononitrat 40 mg met vertraagde vrijstelling (niveau van bewijskracht Ib).

#### 2.5.2. Molsidomine

De methodologische kwaliteit van deze RCT's (Messin 1998, Messin 2005) laat niet toe geldige conclusies te trekken voor de beoordeling van een verschil tussen de verschillende galenische vormen van molsidomine.

De RCT (Messin 2005) die twee galenische vormen van langwerkend molsidomine (2 x 8 mg/dag en 1 x 16 mg/dag) vergelijkt, heeft te veel methodologische tekortkomingen om geldige conclusies toe te laten.

### 3. Medicamenteuze preventie van de morbiditeit-mortaliteit

#### 3.1. Welke stoffen of klassen van stoffen hebben bewezen nuttig te zijn bij de preventie van de morbiditeit-mortaliteit? (VRAAG 9)

In de eerste plaats moeten geassocieerde aandoeningen zoals diabetes en/of arteriële hypertensie in patiënten met stabiele angor gecorrigeerd worden en moet een rookstop (niveau van bewijskracht Ia – **graad van aanbeveling A**) aangemoedigd worden. Gezien statines en ACE-remmers een bescherming kunnen bieden bovenop hun lipidenverlagend en bloeddrukverlagend effect, dienen ze wel apart in overweging genomen worden.

**Thrombocytenaggregatieremmers:** worden later in een ander hoofdstuk benaderd. Deze farmaca met op kop aspirine (niveau van bewijskracht Ia – **graad van aanbeveling A**) staan bovenaan de lijst farmaca die de morbiditeit-mortaliteit van patiënten met angor doen dalen.

##### 3.1.1. Hypolipemiërende geneesmiddelen

“Lipid lowering drugs” met in de eerste plaats statines, om de cholesterolwaarden te doen dalen tot de vooropgestelde doelwaarden, worden als tweede medicatie naar voor geschoven in de Guidelines. Ook deze groep zal niet uitvoerig worden besproken gezien ze deel uitmaakte van een aparte consensusvergadering. Het is echter belangrijk te onthouden dat statines dankzij hun anti-inflammatoire en anti-thrombotische werking het cardiovasculaire risico doen dalen en dit bovenop hun cholesterolverlagend effect. Het overwegen om statines voor te schrijven, dient dus af te hangen van zowel de cholesterolwaarde als het cardiovasculaire risicoprofiel. In dit opzicht is een recente meta-analyse belangrijk. Ze toonde aan dat statines maar niet fibraten, harsen, niacine en dieetmaatregelen, de mortaliteit doen dalen (Studer 2005). In CHD (Chronic Heart Disease), per definitie al een hoog risicogroep, dienen statines voorgeschreven te worden teneinde de huidige targetwaarden voor totale cholesterol (<175 mg/dL) en voor LDL cholesterol (<100 mg/dL) te bereiken alsook voor die patiënten die hoe dan ook een cardiovasculair risico hebben >5% op een fataal cardiovasculair event over 10 jaar (niveau van bewijskracht Ia – **graad van aanbeveling A**).

Gezien niet alleen de cholesterol daling het succes van de daling van de cardiovasculaire mortaliteit doet voorspellen maar ook het cardiovasculair risicoprofiel, betekent dit opnieuw dat statines allicht nog een bijkomende werking hebben op de preventie van het cardiovasculair risico en dus niet alleen via hun cholesterol daling inwerken (Ridker 2005). Simvastatine 40 mg/dag, pravastatine 40 mg/dag en atorvastatine 10 mg/dag zijn de farmaca en hun dosis die in de meeste studies werden gebruikt en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit deden dalen. Hoge dosissen atorvastatine (80 mg/dag) kunnen voorbehouden worden voor de zeer hoog-risicopatiënten (LaRosa 2005).

Voor deze patiënten met een laag HDL en hoog triglyceridengehalte kan gemfibrozil (niet in de handel in België) gebruikt worden (VA-HIT) maar het belangrijkste voordeel werd hier wel gevonden bij mannen met insulineresistentie. Fenofibraat kan allicht veiliger gecombineerd worden met statines gezien het niet interfereert met de afbraak van statines (niveau van bewijskracht IIa – **graad van aanbeveling B**). Fibratherapie kon echter niet aantonen de totale mortaliteit te doen dalen in een recente meta-analyse noch in de FIELD studie die het effect van fibraten versus placebo vergeleek in type II diabetes patiënten (Studer 2005, Keech 2005). Ezetrol kan gecombineerd worden met een statine om de gewenste cholesterol daling te verkrijgen met eventueel lagere dosissen statines teneinde nevenwerkingen ervan te vermijden maar het effect van deze medicatie op morbiditeit en mortaliteit werd niet bewezen (niveau van bewijskracht IIa – **graad van aanbeveling B**).

### 3.1.2. ACE-remmers en Angiotensine-II-receptorantagonisten

A) ACE-remmers en in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten zijn aanbevolen medicaties bij de stabiele angor-patiënt met diabetes, linkerventrikel dysfunctie, arteriële hypertensie en hartfalen. (niveau van bewijskracht Ia – **graad van aanbeveling A**)

B) ACE-remmers en in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten zijn aanbevolen in de behandeling van diabetespatiënten met microalbuminurie en als eerste lijnsbehandeling van arteriële hypertensie in de diabetespatiënt (niveau van bewijskracht Ia – **graad van aanbeveling A**) met een serumcreatinine lager dan 3 mg/dL (ADA 2003).

C) ACE-remmers werden ook bestudeerd in de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte zonder hartfalen (niveau van bewijskracht Ia - **graad van aanbeveling A**). HOPE, EUROPA en PEACE bestudeerden dit (Yusuf 2000, Fox 2003, Braunwald 2004). De drie studies toonden een daling aan van de incidentie van hartfalen. De cardiovasculaire mortaliteitsdaling bedroeg: relatief risico (RR) vermindering 26%, 14% en 5%. Voor de gecombineerde eindpunten vond PEACE geen significante RR daling. Dit verschil kan verklaard worden door het verschil in gebruikte ACE-remmer, maar ook door het feit dat de patiënten in de PEACE trial duidelijk patiënten waren met een lager absoluut risico op cardiovasculaire dood in vergelijking met HOPE of EUROPA. Er bestonden tevens aanzienlijke verschillen in het gebruik van andere medicaties (statines, antiaggregantia en  $\beta$ -blokkers meer in PEACE en calciumantagonisten echter meer in HOPE).

Ramipril en perindopril hadden eenzelfde RR vermindering in hoge en intermediaire risicogroepen terwijl de absolute risico (AR) daling natuurlijk het grootst was bij de hoog-risicopatiënten (MICRO-HOPE) (Svenson 2001). Hoewel zeker een deel van het gunstige effect van ACE-remmers kan toegeschreven worden aan het bloeddruk (BD) verlagend effect in zowel HOPE als EUROPA, wijzen vergelijkbare effecten op de cardiovasculaire mortaliteitsdaling in de verschillende BD kwartielen op een bijkomend ACE-remmer effect (Daly 2005). Het feit dat de cardiovasculaire mortaliteitsdaling optreedt in de groep met normale BD-basiswaarden steunt ook deze stelling (Lewington 2002).

Het effect op de BD lijkt van uitermate belang. Dit blijkt ook uit de resultaten van de CAMELOT trial (normotensieve patiënten met stabiele eventueel niet-obstructieve coronaire ziekte behandeld met amlodipine versus enalapril versus placebo: zelfde niet significante RR daling met amlodipine als met enalapril voor de gecombineerde eindpunten cardiovasculaire sterfte, CVA en myocard infarct (MI)) en van de subgroep analyse van de CAMELOT trial, een studie met IVUS, (significante relatie tussen plaqueregressie en bloeddrukdaling, zelfs in de groep met normale BD waarden). Ook de VALUE trial (vergelijking amlodipine en valsartan) wijst erop dat het BD-verlagend effect primeert op het molecuul dat gekozen wordt om dit effect te bekomen.

Deze laatste gegevens wijzen dus in de richting dat BD daling een gunstig effect heeft zelfs in de groep patiënten met BD waarden in de "normal range" en dat ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten een gelijkwaardig effect hebben op de BD (Staessen 2003). Waarschijnlijk is het voordeel van de BD te doen dalen binnen de groep van patiënten met een "normale" BD het grootst in de groep patiënten met het hoogste absolute cardiovasculaire risicoprofiel (Jackson 2005).

Angiotensine-II-receptorantagonisten werden duidelijk minder bestudeerd dan ACE-remmers. In de VALIANT trial werden valsartan en captopril vergeleken bij patiënten post MI met hartfalen. Hun effect was vergelijkbaar. In de CHARM-Preserved trial kon candesartan geen significant voordeel bieden t.o.v. placebo in patiënten met bewaarde linkerventrikel functie.

### 3.1.3. Hormonale substitutietherapie

Hormonale substitutietherapie (HST) met combinatie oestrogenen/progestagenen biedt geen cardiovasculair voordeel bij vrouwen met gekende cardiovasculaire ziekte en er bestaat een verhoogd cardiovasculair risico in primaire preventie (ook verhoogd risico op borstkanker). Oestrogeen monotherapie bij vrouwen post-hysterectomie als primaire preventie bood geen cardiovasculair voordeel.

### 3.1.4. $\beta$ -blokkers

In post-MI patiënten wordt het risico op cardiovasculaire sterfte of MI verminderd met 30% (Yusuf 1988) (niveau van bewijskracht Ia - **graad van aanbeveling A**). Een recente meta-regressie analyse toont in de post-MI patiënt met bewaarde linkerventrikel functie geen voordeel van de acute behandeling met  $\beta$ -blokkers maar een significante 24% RR reductie bij lange termijn secundaire preventie. In diezelfde studie deden  $\beta$ -blokkers met intrinsiek sympaticomimetische activiteit het minder goed en atenolol kon slechts weinig gedocumenteerd voordeel voorleggen voor wat betreft mortaliteitsreductie post-MI (Freemantle 2002). Alhoewel men de voordelen van  $\beta$ -blokker medicatie in de post-MI patiënt heeft willen doortrekken naar patiënten met stabiele angor (niveau van bewijskracht II – **graad van aanbeveling B**), bestaat hier minder evidentie. In APSIS (Rehqvist 1996) en TIBET (Dargie 1996), beiden studies zonder placebogroep, bleek de behandeling van verapamil en nifedipine SR, versus respectievelijk metoprolol en atenolol te leiden tot dezelfde cardiovasculaire event-rate. De ASIST trial toonde wel de efficiëntie aan van atenolol in de behandeling van angineuze symptomen maar kon opnieuw geen voordeel aantonen voor wat betreft prognose. In hartfalen heeft men duidelijk aangetoond dat metoprolol en bisoprolol ( $\beta$ -1 blokkade) alsook carvedilol (niet selectieve  $\beta$ -blokker en  $\alpha$ -1-receptor blokker) de mortaliteit en ziekenhuisopname voor cardiovasculaire redenen verminderen.

### 3.1.5. Calciumantagonisten

DAVIT II (post-MI; verapamil) en MDPIT (post-MI zonder hartfalen; diltiazem) toonden aan dat calciumantagonisten die de hartfrequentie doen dalen, ook de mortaliteit kunnen doen dalen in de post-MI patiënt (DAVIT II 1990, MDPIT 1988). Ook voor de behandeling van arteriële hypertensie zijn calciumantagonisten efficiënte BD dalende farmaca, echter zonder voordelen t.o.v. andere BD verlagende farmaca. Zij leiden wel tot een verhoogd risico op hartfalen.

In de "gewone patiënt met stabiele angor" (dus niet post-MI en ook niet met arteriële hypertensie) bestond er tot voor kort geen enkele aanwijzing tot enig voordeel voor calciumantagonisten naar de prognose toe, zelfs integendeel.

Hoge dosis nifedipine gaf aanleiding tot een hogere mortaliteit (Furberg 1995). De recente ACTION trial (Poole-Wilson 2004) bestudeerde het effect van nifedipine LA versus placebo in patiënten met stabiele angor en vond geen effect op dood, MI, refractaire angor, CVA en hartfalen. Patiënten met nifedipine dienden meer geöpereerd te worden voor perifere revascularisatie en minder voor CABG. Jammerlijk genoeg waren heel wat van de ACTION patiënten toch hypertensief (alhoewel de gemiddelde BD 137/80 mmHg was, vertoonde 52% van de patiënten een BD  $\geq$  140/90 mmHg) en subanalyse kon dan ook aantonen dat nifedipine erg efficiënt bleek te zijn in de groep patiënten met arteriële hypertensie maar eerder nadelig in de groep zonder arteriële hypertensie. De gemiddelde BD reductie van 6 mmHg door nifedipine had trouwens een reductie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen van 25% moeten teweegbrengen (Staessen 2003) wat hier zeker niet gezien werd.

Zoals reeds eerder vermeld toonde de CAMELOT studie aan dat in normotensieve stabiele CHD patiënten amlodipine en enalapril dezelfde maar niet significante reductie toonden op de harde eindpunten van de studie.

Zoals reeds eerder vermeld toonden ook APSIS en TIBET geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit tussen de lange termijn behandeling met  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten in stabiele angor patiënten. Twee meta-analyses toonden eveneens geen verschil tussen beide klassen.

### 3.1.6. Nitraten - Molsidomine

Er bestaan geen argumenten in de literatuur om nitraten of molsidomine voor te schrijven om prognostische redenen.

Geen enkele RCT versus placebo laat toe een antwoord te geven op deze vraag.

Geen enkele studie die de verschillende nitraten onder elkaar vergelijkt, laat toe een antwoord te geven op deze vraag.

Eén meta-analyse die nitraten met calciumantagonisten vergelijkt vindt geen verschil voor de eindpunten 'cardiale mortaliteit', 'myocard infarct', aangezien er geen cardiovasculaire events optreden in de gepubliceerde studies.

Eén meta-analyse die nitraten met  $\beta$ -blokkers vergelijkt vindt geen verschil voor de eindpunten 'cardiale mortaliteit', 'myocard infarct'.

### 3.1.7. Andere farmaca

*Kaliumkanaalopeners (Potassium channel openers)*, zoals nicorandil, kunnen voorgeschreven worden als anti-anginosum a rato van 2 x 20 mg/dag. In de IONA trial bestond er een significante vermindering door nicorandil (versus placebo, beiden met een bijkomende conventionele behandeling) van de majeure coronaire gebeurtenissen. Dit significant verschil werd echter enkel veroorzaakt door een effect op de ziekenhuisopname voor borstpijn. Het effect van nicorandil op cardiale sterfte en niet fataal MI was niet significant na 1,6 jaar (IONA 2002).

*Sinusknoopremmers (Sinus node inhibitors)*, zoals ivabradine, kunnen gebruikt worden als anti-anginosum als alternatief voor of in associatie met  $\beta$ -blokkers (streefdoel is hartritme < 70). Er zijn nog geen gegevens omtrent mortaliteits-morbiditeitsreductie.

*Ranolazine* (metabool werkzaam door glucosemetabolisme te verhogen in verhouding tot het vetzuurmetabolisme en een remmer van de late natriumstromen) en *trimetazidine* (metabool werkzaam door glucosemetabolisme te verhogen in verhouding tot het vetzuurmetabolisme) hebben een anti-angineuze werking. Ranolazine is nog niet erkend door EMEA. Geen van beiden hebben een bewezen effect op mortaliteit-morbiditeit.

## 3.2. Kunnen resultaten van bepaalde stoffen worden geëxtrapoleerd naar andere in België verkrijgbare stoffen van dezelfde klasse? (VRAAG 10)

Zoals algemeen geldt in de geneeskunde dient men enkel farmaca voor te schrijven waarvoor voldoende evidentie bestaat. Bij voorkeur zullen die statines, ACE-remmers, calciumantagonisten,  $\beta$ -blokkers en angiotensine-II-receptorantagonisten gebruikt worden waarvoor de meeste evidentie bestaat in grote gerandomiseerde dubbel blind uitgevoerde trials (Van Camp 2006).

## 3.3. Behandelsstrategie: aanvangsbehandeling en tweedelijnsbehandeling. Wat zijn slechte en goede combinaties? Bestaat er een stappenplan in de behandeling? (VRAAG 11)

De belangrijkste richtlijnen over de behandeling van stabiele angor pectoris zijn samengevat in bijlage III.

### 3.3.1. Algemene maatregelen

Risico-evaluatie (bijlage II).  
Strikte diabetescontrole.  
Strikte bloeddrukcontrole in alle patiënten.  
Gewichtscontrole.  
Dieetmaatregelen.  
Rookstop bij alle patiënten.  
Alcoholconsumptie beperken.  
Lichaamsbeweging.



### 3.3.2. Farmacologische behandeling

#### 3.3.2. 1. Trombocytenaggregatieremmers

Zie vragen 13, 14 en 15.

Behalve indien er contraindicaties zijn of intolerantie dienen alle patiënten aspirine te krijgen (niveau van bewijskracht Ia - **graad van aanbeveling A**).

#### 3.3.2. 2. Hypolipemiërende medicatie

Statines hebben dankzij hun anti-inflammatoire en anti-thrombotische werking een bijkomende daling van het cardiovasculaire risico bovenop hun cholesterolverlagend effect. Het overwegen om statines voor te schrijven dient dus af te hangen van zowel de cholesterolwaarde als het cardiovasculaire risicoprofiel. In CHD, per definitie reeds een hoog risicogroep, dienen statines voorgeschreven te worden teneinde de targetwaarden voor totaal cholesterol <175 mg/dL en voor LDL cholesterol <100 mg/dL te bereiken alsook voor die patiënten die hoe dan ook een cardiovasculair risico hebben >5% op een fataal cardiovasculair event over 10 jaar.

Bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico is het doel van de hypolipidemiërende behandeling de LDL cholesterol waarde te brengen tot < 70 mg/dL. Voor patiënten met een laag HDL en hoog triglyceridegehalte kan gemfibrozil gebruikt worden (VA-HIT) maar het belangrijkste voordeel werd hier wel gevonden bij mannen met insulineresistentie. Fenofibraat kan allicht veiliger gecombineerd worden met statines gezien het niet interfereert met de afbraak van statines. Fibrattherapie kon echter niet aantonen de totale mortaliteit te doen dalen in een recente meta-analyse noch in de FIELD studie die het effect van fibraten versus placebo vergeleek in type II diabetes patiënten (Studer 2005; ESC Taskforce 2006). Ezetrol kan gecombineerd worden met een statine om de gewenste cholesterol daling te verkrijgen met eventueel lagere dosissen statines teneinde nevenwerkingen ervan te vermijden maar het effect van deze medicatie op morbiditeit en mortaliteit werd niet bewezen.

#### 3.3.2. 3. ACE-remmers

A) Zijn aanbevolen medicaties voor de behandeling van stabiele angor bij patiënten met arteriële hypertensie, hartfalen, diabetes en linkerventrikel-dysfunctie. In hypertensie hebben ze wel geen betere cardiovasculaire protectie bewezen dan andere antihypertensiva.

B) ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten zijn aanbevolen in de behandeling van diabetespatiënten met microalbuminurie en als eerste lijnsbehandeling van arteriële hypertensie in de diabetes-patiënt (Studer 2005).

C) ACE-remmers werden ook bestudeerd in de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte zonder hartfalen. HOPE, EUROPA en PEACE bestudeerden dit (Ridker 2005, LaRosa 2005, Keech 2005). De drie studies toonden een daling aan van de incidentie van hartfalen. Voor de gecombineerde eindpunten vond PEACE geen significante RR daling. Dit verschil kan enerzijds verklaard worden door het verschil in gebruikte ACE-remmer. De patiënten in de PEACE trial waren duidelijk patiënten met een lager absolute risico op cardiovasculaire dood in vergelijking met HOPE of EUROPA. Er bestonden tevens aanzienlijke verschillen in het gebruik van andere medicaties (statines, antiaggregantia en  $\beta$ -blokkers meer in PEACE en calciumantagonisten daarentegen meer in HOPE).

Ramipril en perindopril hadden eenzelfde RR vermindering in hoge en intermediaire risicogroepen terwijl de AR daling natuurlijk het grootst was bij de hoog risicopatiënten (MICRO-HOPE) (ADA 2003). Alhoewel zeker een deel van het gunstige effect van ACE-remmers kan toegeschreven worden aan het bloeddruk verlagend effect in zowel HOPE als EUROPA, wijzen vergelijkbare effecten op de cardiovasculaire mortaliteitsdaling in de verschillende BD kwartielen op een bijkomend ACE-remmer effect (Yusuf 2000). Het feit dat de cardiovasculaire mortaliteitsdaling optreedt in de groep met normale BD-basiswaarden steunt ook deze stelling (Fox 2003).

Andere studies (cfr vraag 9) wijzen in de richting dat BD daling een gunstig effect heeft zelfs in de groep patiënten met BD waarden in de "normal range" en dat ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten een gelijkwaardig effect hebben op de BD (Braunwald 2004). Waarschijnlijk is het voordeel van de BD te doen dalen binnen de groep van patiënten met een "normale" BD het grootst in de groep patiënten met het hoogste absolute cardiovasculair risicoprofiel (Svenson 2001).

Dus ACE-remmers kunnen voorgeschreven worden in stabiele angor patiënten:

- a) die tevens arteriële hypertensie vertonen en/of
- b) diabetes en/of
- c) hartfalen en/of
- d) linkerventrikel dysfunctie en/of
- e) post-MI

Voor de andere patiënten zal men het vooropgestelde voordeel (absolute risico reductie (ARR)) afwegen tegen de eventuele bijwerkingen en kosten voor de betreffende indicatie. Hoe hoger het cardiovasculaire risico van de patiënt, hoe meer voordeel hij zal halen uit een behandeling met een ACE.

#### **3.3.2. 4. Angiotensine-II-receptorantagonisten**

In de VALIANT trial werden valsartan en captopril vergeleken bij patiënten post MI met hartfalen. Hun effect was vergelijkbaar. In de CHARM-Preserved trial kon candesartan geen significant voordeel bieden t.o.v. placebo in patiënten met bewaarde linkerventrikel functie.

De literatuurgroep heeft geen studies gevonden over het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten bij stabiele angor.

Dus angiotensine-II-receptorantagonisten kunnen gebruikt worden in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ACE-remmers bij

- a) hartfalen en/of
- b) arteriële hypertensie en/of
- c) diabetes nefropathie.

#### **3.3.2. 5. $\beta$ -blokkers**

In post-MI patiënten wordt het risico op cardiovasculaire sterfte of MI door  $\beta$ -blokkers vermindert met 30% (Daly 2005). Een recente meta-regressie analyse toont in de post-MI patiënt met bewaarde linkerventrikel functie geen voordeel van de acute behandeling met  $\beta$ -blokkers maar een significante 24% RR reductie bij lange termijn secundaire preventie. In diezelfde studie deden  $\beta$ -blokkers met intrinsiek sympaticomimetische activiteit het minder goed en atenolol kon slechts weinig gedocumenteerd voordeel voorleggen voor wat betreft mortaliteitsreductie post-MI (Lewington 2002).

Alhoewel men de voordelen van  $\beta$ -blokker medicatie in de post-MI patiënt heeft willen doortrekken naar patiënten met stabiele angor, bestaat hier minder evidentie. In APSIS (Staessen 2003) en TIBET (Jackson 2005), beiden studies zonder placebogroep, bleek de behandeling van verapamil en nifedipine SR, versus respectievelijk metoprolol en atenolol te leiden tot dezelfde cardiovasculaire eventrate. De ASIST trial toonde wel de efficiëntie aan van atenolol in de behandeling van angineuze symptomen maar kon opnieuw geen voordeel aantonen voor wat betreft prognose.

In hartfalen heeft men duidelijk aangetoond dat metoprolol en bisoprolol ( $\beta_1$  blokkade) alsook carvedilol (niet selectieve  $\beta$ -blokker en  $\alpha_1$  receptor blokker) de mortaliteit en ziekenhuisopname voor cardiovasculaire redenen verminderen.

Dus  $\beta$ -blokkers dienen deel uit te maken van de basisbehandeling van stabiele angor bij patiënten

- a) post-MI
- b) met hartfalen.

#### **3.3.2. 6. Calciumantagonisten**

DAVIT II (post-MI; verapamil) en MDPIT (post-MI zonder hartfalen; diltiazem) toonden aan dat calciumantagonisten die de hartfrequentie doen dalen, ook de mortaliteit kunnen doen dalen in de post-MI patiënt (Yusuf 1988, Freemantle 2002). Ook voor de behandeling van arteriële hypertensie zijn calciumantagonisten efficiënte BD dalende farmaca, echter zonder voordelen t.o.v. andere BD verlagende farmaca. Zij leiden wel tot een verhoogd risico op hartfalen.

In de "gewone patiënt met stabiele angor" (dus niet post-MI en ook niet met arteriële hypertensie) bestond er tot voor kort geen enkele aanwijzing tot enig voordeel voor calciumantagonisten naar de prognose toe, zelfs integendeel. Hoge dosis nifedipine gaf aanleiding tot een hogere mortaliteit (Rehngvist 1996). De recente ACTION trial (Poole-Wilson 2004) bestudeerde het effect van nifedipine LA versus placebo in patiënten met stabiele angor en vond geen effect op dood, MI, refractaire angor, CVA en hartfalen. Patiënten met nifedipine dienden meer geïmponeerd te worden voor perifere revas-

cularisatie en minder voor CABG. Jammerlijk genoeg waren heel wat van de ACTION patiënten toch hypertensief (alhoewel de gemiddelde BD 137/80 mmHg was, vertoonde 52% van de patiënten een BD  $\geq$  140/90 mmHg) en subanalyse kon dan ook aantonen dat nifedipine erg efficiënt bleek te zijn in de groep patiënten met arteriële hypertensie maar eerder nadelig in de groep zonder arteriële hypertensie. De gemiddelde BD reductie van 6 mmHg door nifedipine had trouwens een reductie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen van 25% moeten teweegbrengen (Staessen 2003) wat hier zeker niet gezien werd.

De CAMELOT studie toonde aan dat in normotensieve stabiele CHD patiënten amlodipine en enalapril dezelfde maar niet significante reductie toonden op de harde eindpunten van de studie.

Ook APSIS en TIBET (Dargie 1996) toonde geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit tussen de lange termijn behandeling met  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten in stabiele angor patiënten. Twee meta-analyses toonden eveneens geen verschil tussen beide klassen.

Dus calciumantagonisten kunnen om prognostische redenen aanbevolen worden in de basisbehandeling van stabiele angor bij de post-MI patiënt zonder hartfalen wanneer er een contra-indicatie of intolerantie voor  $\beta$ -blokkers bestaat.

### 3.3.2. 7. Nitraten en molsidomine

Er bestaan geen argumenten in de literatuur om nitraten of molsidomine voor te schrijven om prognostische redenen.

## 3.4. Is er voor bepaalde stoffen een therapeutisch voordeel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico of specifieke co-morbiditeit? (VRAAG 12)

### Bijzondere patiënten-populaties:

**Syndroom X patiënten:** De basisbehandeling bestaat uit nitraten,  $\beta$ -blokkers en/of calciumantagonisten. ACE-remmers en statines zouden de endotheel dysfunctie bij deze patiënten kunnen verhelpen en dienen dus bij voorkeur deel uit te maken van de risicofactorbehandeling bij deze patiënten en mogelijk hebben ze ook een effect op de inspanningsgebonden ischemie (Pizzi 2004).

**Diabetes mellitus:** De mortaliteit in het kader van CHD ligt 3x hoger bij mannen met diabetes en 2x hoger bij vrouwen met diabetes in vergelijking met de niet-diabetes populatie. Conventionele therapie zoals voor niet-diabetes patiënten geldt ook hier: nitraten,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, statines en plaatjesaggregatieremmers. ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten zijn aanbevolen in de behandeling van diabetespatiënten met micro-albuminurie en als eerste lijnsbehandeling van arteriële hypertensie in de diabetespatiënt (ADA 2003).

**Metabool syndroom:** Volgens de criteria van de IDF (International Diabetes Federation)

Toename van buikomtrek: mannen > 94cm, vrouwen > 80 cm (Europese normen);

en twee of meer van de volgende criteria:

BD > 130/85 mmHg of antihypertensive behandeling;

triglyceriden > 150 mg/dL of hypolipidemierende behandeling;

HDL < 40 mg/dl voor mannen of HDL < 50 mg/dl voor vrouwen of hypolipidemierende behandeling;

Nuchtere glycemie > 100 mg/dl of diagnose van diabetes type II

De behandeling van het metabool syndroom is gericht op de controle van aanwezige risicofactoren.

**Arteriële hypertensie:** streven naar de standaardwaarden uit de ESC-richtlijnen.

**Post MI:**  $\beta$ -blokkers (Yusuf 1988) - ACE-remmers.

**Linkerventrikeldysfunctie en/of hartfalen :**  $\beta$ -blokkers - ACE-remmers.

**Vrouwelijke populatie:** Allicht werden vrouwen tot hiertoe minder goed diagnostisch benaderd en onderbehandeld i.g.v. angineuze klachten.

**Geriatrische populatie:** medische behandeling wordt meer complex gezien de veranderingen in biologische beschikbaarheid, eliminatie en gevoeligheid. Tevens bestaat er een hoger risico op interacties met andere geneesmiddelen, problemen van polyfarmaca gebruik en minder goede therapietrouw. Tot op heden zijn er weinig goede gegevens dat de bevindingen uit de RCT geëxtrapoleerd kunnen worden naar hogere leeftijd.

**Cardiovasculaire hoog risicopatiënten:**

- Aggressieve lipidenbehandeling (hoge dosissen statines) met streefwaarde van LDL < 70 mg/dL (LaRosa 2005).  
Ezetrol kan gecombineerd worden met een statine om de gewenste cholesteroldaling te verkrijgen met eventueel lagere dosissen statines teneinde nevenwerkingen ervan te vermijden, maar het effect van deze medicatie op morbiditeit en mortaliteit werd niet bewezen.
- De voordelen van clopidogrel in vergelijking met acetylsalicylzuur zijn bewezen in verschillende subgroepen van patiënten met een zeer hoog risico op trombose: atheromatose van de onderste ledematen, antecedenten van CABG, aantasting van meerdere vaatgebieden, hypercholesterolemie en diabetes (Caprie en Cure trial) (Hirsh 2004, Caprie Steering Committee 1996).
- Er zijn onvoldoende gegevens om de associatie acetylsalicylzuur - clopidogrel aan te bevelen in stabiele angor, en bovendien verhoogt die combinatie het risico op bloedingen (Bhatt 2006).  
In de Charisma trial was de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur niet significant beter dan acetylsalicylzuur alleen ter preventie van myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire dood. Er werden zowel patiënten met hoog cardiovasculair risico (= primaire preventie) als patiënten met bewezen atherotrombose (= secundaire preventie) geïnccludeerd.  
In deze laatste groep suggereert men een miniem voordeel ten voordele van de associatie clopidogrel - acetylsalicylzuur; men moet echter 1000 patiënten behandelen om 9 events (cardiovasculaire dood, CVA, MI) te voorkomen, gebalanceerd door 2 belangrijke Gastro bloedingen (zie bijlage IV).
- De associatie acetylsalicylzuur - clopidogrel is aangewezen gedurende 12 maanden na een Acute Coronary Syndrome (ACS) met of zonder ST-elevatie (Cure-studie).
- De associatie acetylsalicylzuur - clopidogrel is aangewezen gedurende 1 maand na plaatsing van een bare-metal stent, en gedurende 12 maanden na plaatsing van een DES-stent (drug eluting stent) wegens risico op late trombose. Op dit ogenblik is er in België echter geen terugbetaling voorzien.

ALLE PATIENTEN	Diabetes controle, gewichtscontrole, rookstop, bloeddrukcontrole acetylsalicylzuur, statines.	
CO-MORBIDITEIT	STAP 1	STAP 2 (In geval van intolerantie of contra-indicatie voor stap 1)
Post-MI	β-blokker ACE-remmer	calciumantagonist
Hartfalen	β-blokker ACE-remmer	sartanen
Diabetes	ACE-remmer	sartanen
LV-dysfunctie	β-blokker ACE-remmer	sartanen
CV Hoog risico profiel	ACE-remmer	sartanen

## 4. Plaats van trombocytenaggregatieremmers

### 4.1. Wat is de plaats van de verschillende trombocytenaggregatieremmers bij de behandeling van stabiele angor? Wat is hun nut? (VRAAG 13)

Bij patiënten die lijden aan stabiele angor gaat het automatisch om secundaire preventie.

Een trombocytenaggregatieremmer is aangewezen bij de preventie van coronaire trombosen, omwille van de gunstige voordeel/risico verhouding bij patiënten die lijden aan een geïsoleerde stabiele coronaire aandoening (ESC Guidelines).

#### 4.1.1. Acetylsalicylzuur (aspirine) (niveau van bewijskracht Ia)

Er lijkt een substantieel voordeel te bestaan vergeleken met dat vastgesteld bij primaire preventie.

Volgens een meta-analyse bleek de toediening van acetylsalicylzuur werkzaam bij patiënten met een ernstig cardiovasculair risico, onder meer bij patiënten met stabiele angor. Een dagelijkse dosis van 75-150 mg aspirine is doeltreffender dan een dosis lager dan 75 mg. (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002)

Een meta-analyse (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002) stelde een daling met 33% (standaard fout 9%) vast met trombocytenaggregatieremmers versus placebo voor het optreden van ernstige vasculaire accidenten bij patiënten die leden aan coronaire insufficiëntie. Er is statistisch geen significant verschil wat betreft aggregatie tussen een dagelijkse inname van 500-1500 mg versus 160-325 mg aspirine en ook niet versus 75-150 mg. De risicoreductie blijft significant maar minder groot (13%; standaard fout 8%;  $p=0,05$ ) voor dosissen lager dan 75 mg, tegenover, bijvoorbeeld, 32% (standaard fout 6%) voor dagelijkse dosissen van 75-150 mg. Voor patiënten met stabiele angor zijn de resultaten voornamelijk gebaseerd op een RCT (2035 patiënten) die 75 mg aspirine per dag gedurende 50 maanden vergeleek met een controlegeneesmiddel.

#### 4.1.2. Clopidogrel en ticlopidine (niveau van bewijskracht Ib)

Clopidogrel en ticlopidine zijn thiënoprydines die eveneens een antitrombotische werking hebben.

Ticlopidine brengt een risico op neutropenie en trombocytopenie mee en wordt vervangen door clopidogrel.

Er bestaat geen RCT dat aan onze criteria beantwoordt en waarin specifiek clopidogrel bij patiënten met stabiele angor wordt geëvalueerd.

Het CAPRIE onderzoek (CAPRIE Steering Committee 1996, dat methodologische tekortkomingen vertoont) vergeleek clopidogrel (75 mg/dag) met aspirine en stelde een klein voordeel vast voor clopidogrel (incidentie ischemisch CVA, MI of vasculair overlijden 5,32% versus 5,83%) in een populatie die leed of geleden had aan ischemisch CVA, myocardinfarct of perifere arteritis. Er zijn nog geen gegevens voor patiënten met stabiele angor.

NB:

- In het CAPRIE onderzoek was  $NNT=200$ ; d.w.z. dat 200 patiënten moesten behandeld worden met clopidogrel in plaats van aspirine gedurende bijna 2 jaar om één ischemisch CVA, MI of vasculaire overlijden te vermijden.
- Het CAPRIE onderzoek betrof patiënten met een hoog cardiovasculair risico. De grootste werkzaamheid van clopidogrel vergeleken met aspirine lijkt samen te hangen met een voordeel vastgesteld in de groep patiënten met perifere arteritis.

Uit het CAPRIE onderzoek blijkt eveneens dat bij patiënten met risico op ischemische CVA's een behandeling met clopidogrel (75 mg/dag) gedurende bijna 2 jaar, niet geassocieerd wordt met een signi-

ficatieve reductie in vasculaire en totale mortaliteit in vergelijking met aspirine 325 mg. (niveau van bewijskracht Ib)

Het CHARISMA onderzoek (Bhatt 2006) dat de associatie van clopidogrel (75 mg/dag) met aspirine (75 – 162 mg) versus alleen aspirine (75 – 162 mg) onderzocht bij patiënten met een erkende cardiovasculaire pathologie (waaronder coronaire ischemie, ongeveer 15% van de patiënten hebben een angor met multiële coronaire laesies) of multiële cardiovasculaire risicofactoren, stelde geen voordeel vast voor een associatie van de twee medicamenten versus alleen aspirine voor het primaire samengestelde evaluatiecriterium myocardinfarct, CVA, of cardiovasculair overlijden (niveau van bewijskracht Ib). Er zijn geen specifieke gegevens voor de doelpopulatie, stabiele angor.

#### 4.1.3. Dipyridamol en anticoagulantia

Dipyridamol wordt niet aanbevolen omwille van zijn zwakke anti-bloedplaatjes aggregerende werking (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002) en risico op verergering van de angineuze symptomen door het coronair "steal" syndroom.

Een behandeling met anticoagulantia wordt niet aangeraden bij stabiele angor. Enkel in geval van voorkamerfibrillatie bestaat er een indicatie voor anticoagulatie (ESC Taskforce 2006).

### 4.2. Wat is de behandelingsstrategie? Welke stoffen gebruiken we eerst? Is clopidogrel een alternatief? (VRAAG 14)

#### ESC Guideline:

In de meeste gevallen is een lage dosis aspirine de voorkeurbehandeling, en een behandeling met clopidogrel kan voor sommige patiënten in overweging worden genomen. (Fox 2006)

#### Graad van aanbeveling A:

Indien er geen specifieke contra-indicatie is (d.w.z. actieve gastro-intestinale bloeding, allergie), of intolerantie, moeten patiënten met stabiele angor worden behandeld met aspirine (75 mg/dag). (niveau van bewijskracht Ia)

Gastro-intestinale intolerantie kan opgevangen worden : eradicatie indien infectie door *Helicobacter pylori* (Chan 2001). Toevoeging van een PPR (proton-pomp remmer) aan aspirine 80mg is beter dan over te stappen op clopidogrel voor de preventie van bloeding in geval van terugkerende zweren bij ulcus patiënten met vasculaire pathologie. (Fox 2006)

Na het plaatsen van een coronaire stent of een acuut coronair syndroom kan clopidogrel gecombineerd worden met aspirine gedurende een bepaalde periode, maar de combinatie is momenteel niet gerechtvaardigd bij patiënten met stabiele angor. (Fox 2006)

#### Graad van aanbeveling B:

Clopidogrel is een alternatieve anti-aggregerende behandeling bij patiënten met stabiele angor die geen aspirine kunnen nemen, bijv. omwille van allergie (niveau van bewijskracht IIb)

Voor hoog risicopatiënten zie vraag 12.

### 4.3. Bestaan er belangrijke bijwerkingen? Kan men bepaalde factoren die het risico op nevenwerkingen verhogen, identificeren? (VRAAG 15)

Een meta-analyse (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002) toont dat er meer fatale of niet-fatale extracraniale bloedingen optreden met een anti-bloedplaatjes aggregerende behandeling OR 1,6 (standaard fout 0,1). (niveau van bewijskracht Ia)

Het absolute risico op het krijgen van een intracraniale bloeding is minder dan 1/1000 patiëntjaren behandeling met aspirine aan dosissen die hoger of gelijk zijn aan 75mg/dag. De ongewenste gastro-intestinale effecten van aspirine nemen toe bij dosissen hoger dan 75 mg/dag.

Met clopidogrel werden meer ernstige huiduitslag en minder gastro-intestinale bloedingen vastgesteld dan met aspirine (niveau van bewijskracht Ib). Gastro-intestinale bloedingen zijn iets minder frequent met clopidogrel versus aspirine 325 mg (1,99 vs 2,66% gedurende 1,9 jaar (Caprie) (niveau van bewijskracht Ib).

## Upper GI bleedings with antiplatelets

Individual risks of upper gastrointestinal bleeding were		
	Odds ratio	95 % CI
Cardiovascular aspirin	4,0	3,2–4,9
Clopidogrel	2,3	0,9–6,0
Ticlopidine	3,1	1,8–5,1
Aspirin plus a proton pump inhibitor	1,1	0,5–2,6

Ibanez et al; Aliment Pharmacol Ther 2006 :23, 235–242

(Bron: Presentatie tijdens de consensusvergadering van Prof. Brohet)

Het risico op bloedingen waardoor transfusie en ziekenhuisopname noodzakelijk zijn, stijgt met de associatie aspirine + clopidogrel versus alleen aspirine toegediend gedurende meer dan 2 jaar (Bhatt 2006) (niveau van bewijskracht Ib). Er is geen verschil tussen de behandelde groepen wat betreft ernstige of fatale bloeding (niveau van bewijskracht Ib).

Mogelijke problemen van resistentie voor aspirine en clopidogrel: geen duidelijke conclusies beschikbaar.

## 5. Plaats van de niet-medicamenteuze behandelingen

### 5.1. Is er een plaats voor nieuwe vormen van invasieve behandeling bij stabiele angor? (VRAAG 16)

De coronarografie geeft

- \* anatomische informatie over de ernst en uitgebreidheid van de coronaire lesies,
- \* identificatie van de therapeutische opties, medische behandeling of revascularisatie,
- \* bepaling van prognose

en is een belangrijk gegeven in het beleid van de patiënt.

Er blijft echter het probleem van "niet identificatie" van vulnerabele atheroomplaques.


CABG in stabiele angor is zeer effectief zowel in de behandeling van symptomen als in de vermindering van de mortaliteit op lange termijn in bijzondere subgroepen van patiënten, zoals deze met een hoofdstamletsel of left main equivalent, significant 3-takslijden, in het bijzonder met verminderde linkerventrikelfunctie of uitgebreide ischemie aangetoond na niet-invasieve oppuntstelling.

In geval van onvoldoende controle van angorklachten ondanks optimale medische therapie kan CABG of single/multivessel PCI (Percutaneous Coronary Intervention) uitgevoerd worden.

Dit wordt goed weergegeven in de volgende tabel van de Europese richtsnoeren.

Indication	For Prognosis*	For Symptoms**
<b>PCI (assuming anatomy suitable for PCI, appropriate risk stratification and discussion with the patient)</b>		
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy with single vessel disease		I A
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy with multi-vessel disease (non-diabetic)		I A
Stable angina with minimal (CCS Class II) symptoms on medication and 1, 2 or 3 vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb C	
<b>CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification and discussion with the patient)</b>		
Angina and left main stem disease	I A	I A
Angina and 3 vessel disease with objective large ischaemia	I A	I A

**Stable Angina Guidelines Slide-Set** © 2006 European Society of Cardiology





## Recommendations for revascularization in stable angina (2)

Indication	For Prognosis*	For Symptoms**
<b>CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification and discussion with the patient)</b>		
Angina and 3 vessel disease with poor ventricular function	I A	I A
Angina with 2 or 3 vessel disease including severe disease of the proximal LAD	I A	I A
Angina CCS Class I to IV with multi-vessel disease (diabetic)	IIa B	I B
Angina CCS Class I to IV with multi-vessel disease (non-diabetic)		I A
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy and single vessel disease including severe disease of the proximal LAD		I B
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy and single vessel disease not including severe disease of the proximal LAD		IIb B
Angina with minimal (Class II) symptoms on medication and 1, 2 or 3 vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb C	

**Stable Angina Guidelines Slide-Set** © 2006 European Society of Cardiology



Wat betreft PCI is er over het algemeen geen verschil met medicamenteuze behandeling voor de eindpunten mortaliteit, cardiale mortaliteit, myocardinfarct, niet fataal myocardinfarct en revascularisatie (CABG of PCI) tijdens follow-up (voor dit laatste eindpunt: behalve voor een subgroep analyse: patiënten die een myocard infarct hadden minder dan 3 maanden voor de interventie). De frequentie van angoraanvallen is bij patiënten behandeld met PTCA (zonder stent) lager vergeleken met medicamenteuze behandeling.

In een andere meta-analyse wordt geen significant verschil met of zonder stent gezien.

Eén jaar na PCI was het eindpunt "fysieke functie, vitaliteit en algemene gezondheidsstaat" verbeterd, maar 3 jaar nadien was dit voordeel versus medicamenteuze behandeling verdwenen.

Wat betreft personen met een leeftijd van minstens 75 jaar, met angor die niet beantwoordt aan minstens 2 anti-angineuze geneesmiddelen, er dient afgewogen te worden tussen enerzijds, een initiële invasieve strategie met operatief risico en anderzijds, een optimale medicamenteuze strategie met risico op latere ziekenhuisopname met of zonder revascularisatie interventie.

### Medicinale stents

Bij conventionele metalen stents blijft in 15 à 20 % van de gevallen restenose optreden. Dit is vervelend, leidt tot nieuwe ingrepen en in zeldzame gevallen tot infarct of overlijden. Stents met een inerte coating, bijvoorbeeld koolstof, zijn momenteel op de markt, maar het effect daarvan bij het onderdrukken van restenose werd nog niet op grote schaal geëvalueerd.

Sinds 2001 zijn er stents op de markt verschenen met een zogenaamd medicinale coating die anti-proliferatief of immunomodulerend zijn. De Europese aanbevelingen voor PCI (Silber 2005) dateren uit 2005 en weerhielden in klasse 1B de indicaties voor PCI in overeenstemming met de criteria uit de onderzoeken SIRIUS (Moses 2003), TAXUS IV (Stone 2004) en TAXUS VI (Dawkins 2005).

Tabel 3

Recommendations for the use of DES in <i>de novo</i> lesions of native coronary arteries			
DES	Indication	Classes of recommendations and levels of evidence	Randomized studies for levels A or B
Cypher stent	<i>De novo</i> lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	SIRIUS
Taxus stent	<i>De novo</i> lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	TAXUS-IV
Taxus stent	<i>De novo</i> long lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	TAXUS-VI

There are only three positive controlled, randomized, adequately powered trials with a primary clinical endpoint at an appropriate time interval. Main clinical inclusion criteria for SIRIUS, TAXUS-IV, and TAXUS-VI were similar: stable or unstable angina or documented ischaemia. The stenoses had to be in native vessels >50 <100%. In SIRIUS, reference diameter and lesion length for inclusion were 2.5–3.5 mm and 15–30 mm, respectively. The reference diameter in TAXUS-IV and TAXUS-VI was 2.5–3.75 mm. In TAXUS-IV, the lesion length was 10–28 mm and in TAXUS-VI 18–40 mm. The main common exclusion criteria were acute MI or status post MI with elevated CK/CK-MB, bifurcational or ostial lesions, unprotected left main, visible thrombus, severe tortuosity, and/or calcification.

Deze onderzoeken benadrukken de opvallende vermindering van restenose, vooral voor de middel-grote of kleine bloedvaten en bij diabetische patiënten. De volgende indicaties werden weerhouden in klasse IIaC : PCI voor kleine vaten, chronische oclusies, overbrugging, bifurcatie of ostium, onbeschermde hoofdstamstenose, in-stent restenose, multi-vessel ziekte. Sindsdien heeft een gerandomiseerd onderzoek zich ten gunste van de sirolimus-gecoate stent uitgesproken versus de metalen stent voor de behandeling van chronische oclusies (Suttorp 2006). Wat betreft de in-stent restenose toonde een onderzoek de duidelijke superioriteit aan van een paclitaxel- of sirolimus-gecoate stent vergeleken met ballondilatatie (Kastrati 2005).

Deze stents riepen recent vragen op over hun veiligheid op lange termijn. Diverse meta-analyses werden onlangs gepubliceerd; de hypothese van een lichte stijging van niet-cardiale mortaliteit moet worden verduidelijkt. Het blijkt trouwens dat na een jaar een lichte stijging van late stent trombose optreedt (0,2 à 0,6%). Dit fenomeen wordt toegeschreven aan een onvolledige re-endothelialisatie te wijten aan het anti-proliferatief medicament en misschien aan het management van de anti-bloedplaatjes behandeling. Men begint ook fenomenen zoals resistentie voor aspirine of voor clopidogrel te onderzoeken. Deze commentaar is niet specifiek voor stabiele angor, maar kan er ook betrekking op hebben. Globaal moet men onthouden dat de medicinale stent in vergelijking met de metalen stent de noodzaak van een nieuwe ingreep sterk vermindert (van 13,2% à 4,2% in een recente meta-analyse) (Bakapulle 2004) maar dat ze recidief infarct of mortaliteit niet verlaagt.

# Algemeen besluit

Stabiele angor pectoris is een ziektebeeld dat frequent voorkomt en een variabele klinische presentatie kan hebben.

De basis voor de symptomatische behandeling van angor pectoris zijn nitraten en  $\beta$ -blokkers.

Er is geen behoefte om nitraten 24h op 24h aan te bieden omdat de symptomen zich in principe enkel voordoen bij inspanning en niet in rust. Op deze manier wordt het fenomeen tolerantie vermeden. Geen enkele galenische vorm van nitraattoediening heeft een meerwaarde met betrekking tot het verlichten van de symptomatologie. Voor molsidomine zijn er weinig of geen goed uitgevoerde studies die aantonen dat er een relevante meerwaarde is in de kliniek.

Het gebruik van  $\beta$ -blokkers voor symptoomcontrole is weinig evidence based ondersteund maar er bestaat een sterke professionele consensus voor het gebruik hiervan mede door het bewezen gunstig prognostische effect van deze behandeling. Indien er een intolerantie bestaat voor  $\beta$ -blokkers kunnen calciumantagonisten aangewend worden : verapamil en diltiazem in gepaste dosering.

Enkel indien er een wijziging is in de vasculaire status door revascularisatie kan het stopzetten van deze geneesmiddelen overwogen worden.

Een hoeksteen in de medicamenteuze preventie van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met angor pectoris is aspirine. Niettegenstaande de solide wetenschappelijke gegevens om dit te ondersteunen is er actueel geen terugbetaling voorzien door de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen. Bij risico op peptische ulcera dient de associatie van aspirine met een protonpompremmer overwogen te worden. Enkel in geval van allergie voor aspirine is clopidogrel als alternatief aan te bevelen.

Alle patiënten met angor pectoris komen in aanmerking voor statines als hypolipidemiërende therapie.

Het voorschrift van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten,  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten dient afgewogen te worden al naargelang het risicoprofiel van de patiënt. Er dient rekening gehouden te worden met het al dan niet aanwezig zijn van arteriële hypertensie, diabetes mellitus (*1<sup>ste</sup> keuze: ACE, 2<sup>de</sup> keuze: angiotensine-II-receptorantagonisten*), hartfalen (*1<sup>ste</sup> keuze: ACE,  $\beta$ -blokkers, 2<sup>de</sup> keuze: angiotensine-II-receptorantagonisten*), linkerventrikeldysfunctie (*1<sup>ste</sup> keuze: ACE,  $\beta$ -blokkers, 2<sup>de</sup> keuze: angiotensine-II-receptorantagonisten*), status post myocardinfarct (*1<sup>ste</sup> keuze:  $\beta$ -blokkers, ACE, 2<sup>de</sup> keuze: calciumantagonisten*).

Zo er klachten blijven bestaan ondanks optimale medicamenteuze behandeling kan een coronarografie overwogen worden met het oog op revascularisatie.

Percutane coronaire interventies (PCI) hebben de 3 eerste jaar een voordeel tegenover medicamenteuze behandeling naar symptomen toe maar niet voor mortaliteit, myocardinfarct noch revascularisatie. Het gebruik van stents biedt geen bijkomend voordeel. Bij gebruik van medicamenteus behandelde stents zouden minder re-interventies nodig zijn dan bij metalen stents. De combinatie van aspirine met clopidogrel zou het aantal restenosen van stents kunnen voorkomen maar hiervoor bestaat geen terugbetaling.

Coronaire bypass chirurgie is zinvol bij patiënten met een hoofdstamletsel of 3-tak ziekte in het bijzonder bij verminderde linkerventrikelfunctie en zo er ischemie kan aangetoond worden.

Naast medicatie en revascularisatie dient een gezonde levensstijl met rookstop, voldoende lichaamsbeweging, vermijden van overgewicht, dieetmaatregelen en beperking van de alcoholconsumptie gepropageerd te worden. Geassocieerde aandoeningen zoals diabetes mellitus en arteriële hypertensie in patiënten met stabiele angor moeten gecorrigeerd worden.

# Bibliografie

- American diabetes association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): s33-s50.
- Andreasen F, Boye E, Christoffersen E, Dalsgaard P, Henneberg E, et al. Assessment of verapamil in the treatment of angina pectoris. Eur J Cardiol 1975;2:443-52.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
- B.I.S. Research Group. Controlled clinical trial of bepridil, propranolol and placebo in the treatment of exercise induced angina pectoris. Fundam Clin Pharmacol 1989;3:597-611.
- Bakapulle M.N., Joseph L., Belisle P. et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet, 2004, 364: 583-591.
- Balakumaran et al. Molsidomine, an effective long-acting anti-anginal drug. European heart journal 1983;4:655-661.
- Berkenboom et al. Oral sustained-release nitroglycerin in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized crossover trial. Am J Cardiol 1984;53:15-17.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR et al for the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 706-17.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G for the Ivabradine Investigators Group. Antinaginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817-23.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal MJ, Chumakova G et al for the CARISA investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309-16.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J et al. for the MARISA Investigators. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.
- Chan KF. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30:937-952
- Chrysant SG, Bittar N. Betaxolol in the treatment of stable angina pectoris. Cardiology 1994;84:316-21.
- Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.
- Claeys M. Stabiele angor: definitie, epidemiologie, pathologische fysiologie. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor. Consensusvergadering 23 november 2006. Brussel: RIZIV, 2006.

- Cutler NR, Anders RJ, JHee SS, Sramek JJ, Awan NA, et al. Placebo-controlled evaluation of three doses of a controlled-onset, extended-release formulation of verapamil in the treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:1102-6.
- Daly CA, Fox KM, Remme WJ et al. The effects of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA-study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369-1378.
- Dargie HJ, Fox I, Fox KM. Total ischaemic burden European trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR, and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-112.
- Dawkins K.D., Grube E., Guagliumi G. et al. Clinical efficacy of polymer based paclitaxel eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomised trial: support for the use of drug eluting stents in contemporary clinical practice (TAXUS VI). *Circulation*, 2005, 112, 3306-3313.
- De Milliano et al. Long-term efficacy of continuous and intermittent use of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;68:857-62.
- Demots H, Glasser SP on behalf of the Transderm-Nitro study group. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:786-93.
- Dennis et al. Beta blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-357.
- DiBianco R, Singh S, Singh JB, Katz R, Bortz R et al. To evaluate the effects of acebutolol on the anginal pattern and exercise tolerance in patients with stable chronic angina. *Circulation* 1980;62:1179-87.
- Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275.
- Effects of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trail II – DAVITII). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
- Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, Thadani U, Weidler DJ et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J* 1995;129:527-35.
- Farnham DJ. Effectiveness of bevantolol in the treatment of angina-a placebo-controlled study. *Angiology* 1986;37(3 Pt 2):226-32.
- Faulhaber HD, Wiegmann I, Lang U, Weinsberg F, Terhaag B. Anti-anginal and anti-ischemic effects of the selective beta-blocker talinolol in patients with stable angina pectoris. *Int J Clin Pharm Ther* 2005;43:63-70.
- Fletcher A, McLoone P, Bulpitt C. Quality of life on angina therapy: a randomized controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate against placebo. *Lancet*, july 2, 1988:4-8.
- Fox K, Pool J, Vos J, Lubsen J on behalf of the Rocket-study group. The effects of nisoldipine on the total ischaemic burden: the results of the Rocket study. *Eur Heart J* 1991;12:1283-7.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
- Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381
- Frances Y, Gagey S, Stalla-Bourdillon A and the Dildurang Study Group. Twenty-four hour efficacy of two dose levels of a once daily sustained-release diltiazem formulation in stable angina: a placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:277-82.

- Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J et al. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 243-250.
- Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi D. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-14.
- Frishman WH, Heiman M, for the nisoldipine multicenter angina study group. Usefulness of oral nisoldipine for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;68:1004-9.
- Gheorghiadu M, Weiner DA, Chakko S, Lessem JN, Klein MD. Monotherapy of stable angina with nifedipine hydrochloride: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J* 1989;10:695-701.
- Glasser SP, Gana TJ, Pascual LG, Albert KS. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J* 2005;149:290.e1-290.e7).
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- Heidenreich et al. Meta-analysis of trials comparing B-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
- Helfand M et al. Drug Class review on beta adrenergic blockers. May 2005. Oregon Evidence-based Practice Center.
- Hirsh J, Bhatt DL. Comparative Benefits of Clopidogrel and Aspirin in High-Risk Patient Populations: Lessons From the CAPRIE and CURE Studies. *Arch Intern Med.* 2004;164:2106-10.
- Holbrook et al. Efficacy, effectiveness, and cost analysis of nitrate therapy for the prevention of angina pectoris. CCOHTA report. August 1996.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434-441.
- Juneau M, Th  roux P, Waters D, for the Canadian multicenter diltiazem study group. Effect of diltiazem slow-release formulation on silent myocardial ischemia in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:30B-35B.
- Kastrati A., Mehilli J., Von Beckerath N. et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis : a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, 2005, 293; 165-171.
- Katz RJ, Levy WS, Buff L et al. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991;83:1271-1277.
- Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 362: 1527-1535.
- Klinke PW, Juneau M, Grace M, Kostuk WJ, Pflugfelder P et al. Usefulness of sustained-release diltiazem for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;64:1249-52.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.

- Messin et al. Acute and chronic effect of molsidomine extended release on exercise capacity in patients with stable angina, a double-blind cross-over clinical trial versus placebo. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1995;25:558-563.
- Messin et al. efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Card* 2005;98:79-89.
- Messin et al. Short- and long-term effects of molsidomine retard and molsidomine nonretard on exercise capacity and clinical status in patients with stable angina: a multicenter randomized double-blind cross-over placebo-controlled trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998;31:271-76.
- Mitdtbo et al. Amlodipine versus slow release metoprolol in the treatment of stable exertional angina pectoris (AMSA). *Scand Cardiovasc J* 2000;34:475-79.
- Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349; 1315-1323.
- Muiesan G, Agabiti-Rosea E, Muiesan L, Romanelli G, Pollavini P, et al. A multicenter trial of transdermal nitroglycerin in exercise-induced angina: individual antianginal response after repeated administration. *American Heart J* 1986;112:233-8.
- Munzel et al. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 2005; 353: 618-628.
- Paciaroni et al. Discontinuous transdermal nitroglycerin as treatment for stable angina in the elderly: a double-blind multicentre study. *European Heart journal* 1991;12:1076-80.
- Parker et al. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-76.
- Parker et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. *Circulation* 1995;91:1368-74.
- Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The atenolol silent ischemia study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-8.
- Pitt B, Byington RP, Furberg C, Hunninghake DB, Mancini J, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-1510.
- Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109: 53-8.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.
- Poole-Wilson PA, Kirwan BA, Voko Z, de Brouwer S, van Dalen FJ, et al. Safety of nifedipine GITS in stable angina: The ACTION trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2006;20:45-54.
- Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
- Rezakovic et al. A randomized placebo controlled, double-blind, crossover trial of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *European Heart Journal* 1988;9:73-81.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statine therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
- Scardi et al. Efficacy of continuous and intermittent transdermal treatment with nitroglycerin in effort angina pectoris: a multicentric study. *International Journal of Cardiology* 1991;32:241-48.

- Scheidt S, Lewinter MM, Hermanovich J, Venkataraman K, Freedman D. Efficacy and safety of nicardipine for chronic, stable angina pectoris: a multicenter randomized trial. *Am J Cardiol* 1986;58:715-21.
- Silber S., Albertsson P., Avilles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2005, 26: 804-847.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-1076.
- Stason et al. Safety of nifedipine in angina pectoris; *Hypertension* 1999; 33: 24-31.
- Steering Committee. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four-hour application of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1991;68:1263-1273.
- Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350; 221-231.
- Studer M, Briel M, Leimensoll B et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730.
- Suttorp M.J., Laarman G.J., Rahel B.M. et al. Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II). A randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 2006, 114; 921-928.
- Svenson P, de Faire U, Sleight P et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28-E32.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
- Taylor SH, Lee P, Jackson N, Cocco G. A double-blind, placebo-controlled, parallel dose-response study of amlodipine in patients with stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17 (Suppl. 1):S46-S49.
- Thadani U, Chrysant S, Gorwit J, Giles T, Archer S et al. Duration of effects of isradipine during twice daily therapy in angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:199-210.
- Thadani U, Glasser S, Bittar N, Beach CL and the diltiazem CD study group. Dose-response evaluation of once-daily therapy with a new formulation of diltiazem for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:9-17.
- Thadani U, Zellner SR, Glasser S, Bittar N, Montoro R. Double-blind, dose-response, placebo-controlled multicenter study of nisoldipine. *Circulation* 1991;84:2398-2408.
- Théroux P, Baird M, Juneau M, Warnica W, Klinke P et al. Effect of diltiazem on symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life and during exercise. *Circulation* 1991;84:15-22.
- The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 385-92.
- The task force on the management of stable angina pectoris of the ESC. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381
- Tzivoni D, Banay S, Botvin S, Zilberman A, Weiss TA, et al. Effects of nisoldipine on myocardial ischemia during exercise and during daily activity. *Am J Cardiol* 1991;67:559-64.
- Van Camp G. Medicamenteuze preventie van de morbiditeit-mortaliteit: antwoorden en commentaar. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor. Consensuvergadering 23 november 2006. Brussel: RIZIV, 2006.



Walker et al. A comparison of nifedipine once daily, isosorbide mononitrate once daily, and isosorbide dinitrate twice daily in patients with chronic stable angina. *Int J Card* 1996;53:117-26.

Weiss R, Ferry D, Pickering E, Smith LK, Dennish G et al. Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina. *Am J Cardiol* 1998;82:927-31.

Yasky et al. Evaluation of the antianginal effect of isosorbide-5-mononitrate in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiology* 1991;79:27-30.

Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-2093.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotenin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.

# Bijlagen

## BIJLAGE I

ESC Guidelines

1355

**Table 5** Summary of recommendations for routine non-invasive investigations in evaluation of stable angina

Test	For diagnosis		For prognosis	
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence
<b>Laboratory tests</b>				
Full blood count, creatinine	I	C	I	B
Fasting glucose	I	B	I	B
Fasting lipid profile	I	B	I	B
hs C-reactive protein, homocysteine, lp(a), ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
<b>ECG</b>				
Initial evaluation	I	C	I	B
During episode of angina	I	B		
Routine periodic ECG on successive visits	IIb	C	IIb	C
<b>Ambulatory ECG monitoring</b>				
Suspected arrhythmia	I	B		
Suspected vasopastic angina	IIa	C		
In suspected angina with normal exercise test	IIa	C		
<b>Chest X-ray</b>				
Suspected heart failure or abnormal cardiac auscultation	I	B	I	B
Suspected significant pulmonary disease	I	B		
<b>Echocardiogram</b>				
Suspected heart failure, abnormal auscultation, abnormal ECG, Q waves, BBB, marked ST-changes	I	B	I	B
Previous MI			I	B
Hypertension or diabetes mellitus	I	C	I	B/C
Intermediate or low risk patient not due to have alternative assessment of LV function			IIa	C
<b>Exercise ECG</b>				
First line for initial evaluation, unless unable to exercise/ECG not evaluable	I	B	I	B
Patients with known CAD and significant deterioration in symptoms			I	B
Routine periodic testing once angina controlled	IIb	C	IIb	C
<b>Exercise imaging technique (echo or radionuclide)</b>				
Initial evaluation in patients with uninterpretable ECG	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test (but adequate exercise tolerance)	I	B	I	B
Angina post-revascularization	IIa	B	IIa	B
To identify location of ischaemia in planning revascularization	IIa	B		
Assessment of functional severity of intermediate lesions on arteriography	IIa	C		
<b>Pharmacological stress imaging technique</b>				
Patients unable to exercise	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test due to poor exercise tolerance	I	B	I	B
To evaluate myocardial viability	IIa	B		
Other indications as for exercise imaging where local facilities favour pharmacological rather than exercise stress	II a	B	IIa	B
<b>Non-invasive CT arteriography</b>				
Patients with low probability of disease and non-conclusive or positive stress test	IIb	C		

**Recommendations for diagnostic tests in suspected vasospastic angina**

**Class I**

- (1) ECG during angina if possible (level of evidence B)
- (2) Coronary arteriography in patients with characteristic episodic chest pain and ST-segment changes that resolve with nitrates and/or calcium antagonists, to determine the extent of underlying coronary disease (level of evidence B)

**Class IIa**

- (1) Intracoronary provocative testing to identify coronary spasm in patients with normal findings or non-obstructive lesions on coronary arteriography and the clinical picture of coronary spasm. (level of evidence B)
- (2) Ambulatory ST-segment monitoring to identify ST deviation (level of evidence C)

## Risk stratification

The long-term prognosis of stable angina is variable, and the range of treatment options has expanded considerably from simple symptomatic control to potent and often expensive strategies to improve prognosis. When discussing risk stratification in stable angina, risk refers primarily to the risk of cardiovascular death, but the term is often more loosely applied to incorporate cardiovascular death and myocardial infarction, or in some cases even wider combinations of cardiovascular endpoints. The process of risk stratification serves a dual purpose, to facilitate an informed response to queries regarding prognosis from patients themselves, employers, insurers, non-cardiology specialists considering treatment options for comorbid conditions and others and secondly to assist in choosing appropriate treatment.

For certain management options, particularly revascularization and/or intensified pharmacological therapy, prognostic benefit is only apparent in high risk subgroups, with limited if any benefit in those whose prognosis is already good. This mandates identification of those patients at highest risk, and therefore most likely to benefit from more aggressive treatment, early in the assessment of stable angina.

A 10-year cardiovascular mortality of  $>5\%$  (0,5% per annum) is determined to be high risk for the purposes of implementing primary prevention guidelines.<sup>71</sup> However, absolute levels of what constitutes high risk and low risk are not clearly defined for those with established cardiovascular disease (CVD).<sup>72,73</sup> This problem is linked to difficulties in comparing risk prediction systems across different populations, determining the accuracy of individualized predictions of risk, and synthesis of multiple components of risk, often studied separately, into an estimate of risk for an individual. Added to continuously evolving public and professional perceptions of what constitutes high and low risk over the past four to five decades (when many of the initial risk predictors were defined), the reasons for this lack of definition are not easily overcome.

However, while awaiting development of a robust and portable risk prediction model which incorporates all potential aspects of risk stratification, there is an alternative pragmatic approach, based on clinical trial data. The inherent problems with bias when interpreting and generalizing clinical trial data must be recognized, but such data offer an estimate of the levels of absolute risk achievable with modern conventional treatment even in patients with proven vascular disease. This in turn facilitates the estimation of what may be accepted as constituting high, low, and intermediate risks in a contemporary setting for the purposes of determining the threshold for invasive investigation or intensified pharmacological therapy.

The rate of cardiovascular death in the PEACE<sup>74</sup> study was  $<1\%$  per annum, whereas in 'high risk' populations such as in diabetic MICRO–HOPE<sup>75</sup> population and the IONA<sup>76</sup> population the annualized cardiovascular mortality rate was  $>2\%$ . For the purposes of these guidelines, unless qualified differently in the text, if an individual with angina is determined, on the basis of a well-validated risk prediction model, to have annual cardiovascular mortality of  $\geq 2\%$  that individual is deemed high risk, whereas an annual cardiovascular mortality of  $<1\%$  is considered low risk and 1–2% intermediate risk.

The clinical evaluation, the response to stress testing, the quantification of ventricular function, and the extent of CAD are the four key pieces of information to stratify patient's risk. Risk stratification generally follows a pyramidal structure, with all patients requiring risk stratification by clinical evaluation as the most basic requirement, proceeding in the majority to non-invasive assessment of ischaemia and ventricular function, and finally coronary arteriography in a selected proportion.

### Risk stratification using clinical evaluation

The clinical history and physical examination can provide very important prognostic information. Electrocardiographic can be conveniently incorporated in risk stratification at this level, and the results of the laboratory tests discussed in the previous section may modify risk estimation further.

Diabetes, hypertension, the metabolic syndrome, current smoking, and elevated total cholesterol (untreated or elevated despite treatment) have been shown to be predictive of adverse outcome in patients with stable angina or other populations with established coronary disease. Increasing age is an important factor to consider, as are prior MI,<sup>77,78</sup> symptoms and signs of heart failure,<sup>77–79</sup> and the

pattern of occurrence (recent onset or progressive), and severity of angina, particularly if unresponsive to therapy.<sup>80–82</sup>

Typical angina has been shown to be a significant prognostic factor in patients undergoing coronary arteriography, however, the relation of typical angina to prognosis is mediated by its relation to the extent of coronary disease.

But the pattern of angina occurrence, angina frequency and resting ECG abnormalities are independent predictors of survival and survival free of MI, and may be combined in a simple weighted score (Figure 2) to predict outcome, particularly in the first year after assessment. The effect of angina score on prognosis is not apparent after 3 years and is greatest when ventricular function is maintained.<sup>72,80</sup>

Physical examination may also help in determining risk.

The presence of peripheral vascular disease (either lower limb or carotid) identifies patients at increased risk of subsequent cardiovascular events in stable angina. In addition, signs related to heart failure (which reflect LV function) convey an adverse prognosis.

<b>Score = angina course × (1 + frequency) + ST/T abnormalities</b>		
stable = 0	(up to 5)	(6 points)
progressive = 1		
nocturnal pain = 2		
unstable = 3		

Figure 2 Prognostic angina score. The pattern of angina occurrence<sup>80</sup> can be used to predict prognosis.

Patients with stable angina who have resting ECG abnormalities: evidence of prior MI, LBBB, left anterior hemiblock, LVH, second or third degree AV block, or atrial fibrillation (AF) are at greater risk of future cardiovascular events than those with a normal ECG. It is possible that in an unselected population with stable angina the baseline risk is lower than in many of the studies quoted accepting that many of these studies have been conducted in patients referred for further angiographic evaluation.

*Recommendations for risk stratification by clinical evaluation, including ECG and laboratory tests, in stable angina*

### **Class I**

- (1) Detailed clinical history and physical examination including BMI and/or waist circumference in all patients, also including a full description of symptoms, quantification of functional impairment, past medical history, and cardiovascular risk profile (level of evidence B)
- (2) Resting ECG in all patients (level of evidence B)

### **Risk stratification using stress testing**

Stress testing can take the form of exercise or pharmacological stress with or without imaging. Prognostic information obtained from stress testing relates not only to the detection of ischaemia as a simple binary response, but also the ischaemic threshold, the extent and severity of ischaemia (for imaging techniques), and functional capacity (for exercise testing). Stress testing alone is insufficient to assess risk of future events. Risk stratification with the exercise test should be a part of a process that includes readily accessible data from clinical examination and should not take place in isolation. Thus the stress test is performed to provide additional information regarding the patient's risk status.

Symptomatic patients with suspected or known CAD should undergo stress testing to assess the risk of future cardiac events unless cardiac catheterization is urgently indicated. However, no randomized trials of stress testing have been published, and therefore the evidence base consists of observational

studies only. The choice of initial stress test should be based on the patient's resting ECG, physical ability to perform exercise, local expertise, and available technologies.

**Exercise ECG.** The exercise ECG has been extensively validated as an important tool in risk stratification in symptomatic patients with known or suspected coronary disease. The prognostic exercise testing markers include exercise capacity and exercise-induced ischaemia (clinical and electrocardiographic). Maximum exercise capacity is a consistent prognostic marker, this measure is at least partly influenced by the extent of rest ventricular dysfunction and the amount of further LV dysfunction induced by exercise.<sup>29,83</sup> However, exercise capacity is also affected by age, general physical condition, comorbidities, and psychological state. Exercise capacity may be measured by maximum exercise duration, maximum MET level achieved, maximum workload achieved in Watts, maximum heart rate, and double (rate –pressure) product. The specific variable used to measure exercise capacity is less important than the inclusion of this marker in the assessment. In patients with known CAD and normal, or mildly impaired LV function, 5-year survival is higher in patients with a better exercise tolerance.<sup>29,77,84–86</sup>

Several studies have attempted to incorporate multiple exercise variables into a prognostic score. The clinical value of stress testing is improved considerably by multivariable analysis including several exercise variables in a given patient such as the combination of heart rate at peak exercise, ST-segment depression, the presence or absence of angina during the test, peak workload and ST-segment slope.<sup>84,87–89</sup>

The Duke treadmill score (DTS) is a well-validated score which combines exercise time, ST deviation, and angina during exercise to calculate the patient's risk.<sup>84,88</sup> (Figure 3). In the original description of this score in a population with suspected CAD, the two thirds of patients with scores indicating low risk had a 4-year survival rate of 99% (average annual mortality rate 0.25%), and the 4% who had scores indicating high risk had a 4-year survival rate of 79% (average annual mortality rate 5%). The combination of exercise and clinical parameters, with or without the use of scores such as the DTS, has been shown to be an effective method of discriminating between high and low risk groups within a population presenting with known or suspected coronary disease.

<b><u>Duke treadmill score</u></b>		
Exercise time in minutes	<i>n</i>	
mm ST-depression × 5	- <i>n</i>	
Angina (not limiting × 4)	- <i>n</i>	
Angina (limiting × 8)	- <i>n</i>	
<b><u>Risk</u></b>		<b><u>1 year mortality</u></b>
Low risk	≥5	0.25%
Intermediate	4 to -10	1.25%
High	≤ -11	5.25%

Figure 3 Duke treadmill score.<sup>88</sup>

**Stress echocardiography.** Stress echocardiography may also be used effectively to stratify patients according to their risk of subsequent cardiovascular events<sup>41,90</sup> and has an excellent negative predictive value,<sup>91,92</sup> with patients with a negative test having a hard event rate (death or MI) of .05% per year. The risk of future events is influenced both by the number of resting regional wall motion abnormalities and inducible wall motion abnormalities on stress echocardiography, with more resting abnormalities and a greater amount of inducible ischaemia associated with higher risk.<sup>38</sup> Identification of a high risk cohort allows for appropriate further investigation and/or intervention.

**Stress perfusion scintigraphy.** Normal stress myocardial perfusion images are highly predictive of a benign prognosis. Several studies involving thousands of patients have found that a normal stress perfusion study is associated with a subsequent rate of cardiac death and myocardial infarction of .1% per year, which is nearly as low as that of the general population. The only exceptions would appear to be patients with normal perfusion images with either a high-risk treadmill ECG score or severe resting LV dysfunction.<sup>93</sup>

In contrast, abnormal findings on stress perfusion scintigraphy have been associated with severe CAD and subsequent cardiac events. Large stress-induced perfusion defects, defects in multiple coronary

artery territories, transient post-stress ischaemic LV dilatation, and in patients studied with thallium-201, increased lung uptake on postexercise or pharmacologic stress images are all adverse prognostic indicators.<sup>46,94</sup>

Exercise stress imaging offers greater prognostic information than pharmacological stress imaging because of the information regarding symptoms, exercise tolerance and haemodynamic response to exercise, which is additive to that obtained from perfusion or echocardiographic data alone.

*Recommendations for risk stratification according to exercise stress ECG in stable angina in patients who can exercise*

#### **Class I**

- (1) All patients without significant resting ECG abnormalities undergoing initial evaluation (level of evidence B)
- (2) Patients with stable coronary disease after a significant change in symptom level (level of evidence C)

#### **Class IIa**

- (1) Patients post-revascularization with a significant deterioration in symptomatic status (level of evidence B)

*Recommendations for risk stratification according to exercise stress imaging (perfusion or echocardiography) in stable angina in patients who can exercise*

#### **Class I**

- (1) Patients with resting ECG abnormalities, LBBB, .1 mm ST-depression, paced rhythm, or WPW which prevent accurate interpretation of ECG changes during stress (level of evidence C)
- (2) Patients with a non-conclusive exercise ECG, but intermediate or high probability of disease (level of evidence B)

#### **Class IIa**

- (1) In patients with a deterioration in symptoms postrevascularization (level of evidence B)
- (2) As an alternative to exercise ECG in patients, in which facilities, cost, and personnel resources allow (level of evidence B)

*Recommendations for risk stratification according to pharmacological stress imaging (perfusion or echocardiography) in stable angina*

#### **Class I**

- (1) Patients who cannot exercise Other class I and II indications as for exercise stress imaging (perfusion or echocardiography) in stable angina in patients who can exercise, but where local facilities do not include exercise imaging.

### **Risk stratification using ventricular function**

The strongest predictor of long-term survival is LV function. In patients with stable angina as LV EF declines, mortality increases. A resting EF of <35% is associated with an annual mortality rate >3% per year.<sup>77,79,95,96</sup> Long-term follow up data from the CASS registry showed that 72% of the deaths occurred in the 38% of the population that had either LV dysfunction or severe coronary disease. The 12-year survival rate of patients with ejection fractions .50, 35–49%, and .35% were 73, 54, and 21%, respectively (P, 0.0001). The prognosis of patients with a normal ECG and low-clinical risk for severe CAD is, on the other hand, excellent.<sup>82</sup> Ventricular function affords additional prognostic information to coronary anatomy.

Clinical evaluation, as outlined earlier may indicate which patients have heart failure, and thus at substantially increased risk for future cardiovascular events. However, the prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction is not inconsiderable<sup>97–99</sup> and has been reported to be as high as twice that of clinical heart failure, with the presence of ischaemic heart disease a major risk factor for its occurrence.

Ventricular dimensions have been shown to contribute useful prognostic information which is incremental to the results of exercise testing in a stable angina population with 2 year follow-up.<sup>100</sup> In a study of hypertensive patients without angina, the use of echocardiography to assess ventricular structure and function was associated with reclassification from medium/low risk to high risk in 37% of all patients,<sup>101</sup> and the European guidelines for the management of hypertension recommend an echocardiogram for patients with hypertension.<sup>102</sup> Diabetic patients with angina also require particular attention. Echocardiography in diabetic individuals with angina has the advantage of identifying LVH and diastolic as well as systolic dysfunction, all of which are more prevalent in the diabetic population.

Thus, an estimation of ventricular function is desirable in risk stratification of patients with stable angina, and an assessment for ventricular hypertrophy (by echocardiography or MRI) as well as assessment of ventricular function is particularly pertinent in patients with hypertension or diabetes. For most other patients, the choice of investigation to determine ventricular function will be dependent on the other tests which have been performed or are planned, or the level of risk estimated by other methods. For example, in a patient who has a stress imaging test it may be possible to estimate ventricular function from this test without additional investigation, or a patient scheduled to have coronary arteriography on the basis of a strongly positive exercise test at low workload, in the absence of prior MI or other indications for echocardiography, may have ventricular systolic function assessed at the time of arteriography.

*Recommendations for risk stratification by echocardiographic evaluation of ventricular function in stable angina*

#### **Class I**

- (1) Resting echocardiography in patients with prior MI, symptoms or signs of heart failure, or resting ECG abnormalities (level of evidence B)
- (2) Resting echocardiography in patients with hypertension (level of evidence B)
- (3) Resting echocardiography in patients with diabetes (level of evidence C)

#### **Class IIa**

- (1) Resting echocardiography in patients with a normal resting ECG without prior MI who are not otherwise to be considered for coronary arteriography (level of evidence C)

### **Risk stratification using coronary arteriography**

Despite the recognized limitations of coronary arteriography to identify vulnerable plaques which are likely to lead to acute coronary events, the extent, severity of luminal obstruction, and location of coronary disease on coronary arteriography have been convincingly demonstrated to be important prognostic indicators in patients with angina.<sup>79,95,103,104</sup>

Several prognostic indices have been used to relate disease severity to the risk of subsequent cardiac events; the simplest and most widely used is the classification of disease into one vessel, two vessel, three vessel, or left main (LM) CAD. In the CASS registry of medically treated patients, the 12-year survival rate of patients with normal coronary arteries was 91% compared with 74% for those with single vessel disease, 59% for those with two vessel disease, and 50% for those with three-vessel disease ( $P < 0.001$ ).<sup>96</sup> Patients with severe stenosis of the LM coronary artery have a poor prognosis when treated medically. The presence of severe proximal left anterior descending (LAD) disease also significantly reduces the survival rate. The 5-year survival rate with three-vessel disease plus .95% proximal LAD stenosis was reported to be 54% compared with a rate of 79% with three-vessel disease without LAD stenosis.<sup>104</sup>



When appropriately used, non-invasive tests have an acceptable predictive value for adverse events. This is most true when the pre-test probability of severe CAD is low. When the estimated annual cardiovascular mortality rate is less than or equal to 1%, the use of coronary arteriography to identify patients whose prognosis can be improved is likely to be inappropriate. In contrast, it is appropriate for patients whose cardiovascular mortality risk is >2% per annum. Decisions regarding the need to proceed to arteriography in the intermediate risk group, those with an annual cardiovascular mortality of 1–2% should be guided by a variety of factors including the patient's symptoms, functional status, lifestyle, occupation, comorbidity, and response to initial therapy.

With increasing public and media interest in available medical technology, widespread access to the internet and other sources of information, patients will often have considerable information regarding investigation and treatment options for their condition. It is the duty of the physician to ensure that the patient is fully informed of their risk and the potential benefits or lack of benefit of any particular procedure and to guide their decision appropriately. Some patients may still consider medical treatment rather than intervention, or an element of doubt regarding diagnosis to be unacceptable regardless of the evidence presented to them. Coronary arteriography should not be performed in patients with angina who refuse invasive procedures, prefer to avoid revascularization, who are not candidates for PCI or CABG, or in whom it will not improve quality-of-life.

#### *Recommendations for risk stratification by coronary arteriography in patients with stable angina*

##### **Class I**

- (1) Patients determined to be at high risk for adverse outcome on the basis of non-invasive testing even if they present with mild or moderate symptoms of angina (level of evidence B)
- (2) Severe stable angina (Class 3 of Canadian Cardiovascular Society (CCS) Classification, particularly if the symptoms are inadequately responding to medical treatment (level of evidence B)
- (3) Stable angina in patients who are being considered for major non-cardiac surgery, especially vascular surgery (repair of aortic aneurysm, femoral bypass, carotid endarterectomy) with intermediate or high risk features on non-invasive testing (level of evidence B)

##### **Class IIa**

- (1) Patients with an inconclusive diagnosis on non-invasive testing, or conflicting results from different non-invasive modalities (level of evidence C)
- (2) Patients with a high risk of restenosis after PCI, if PCI has been performed in a prognostically important site (level of evidence C)

A summary of the recommendations for the routine use of investigations in the evaluation of stable angina, with corresponding levels of evidence related to diagnosis and prognosis, is presented in Tables 5 and 6.

**Table 5** Summary of recommendations for routine non-invasive investigations in evaluation of stable angina

Test	For diagnosis		For prognosis	
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence
<b>Laboratory tests</b>				
Full blood count, creatinine	I	C	I	B
Fasting glucose	I	B	I	B
Fasting lipid profile	I	B	I	B
hs C-reactive protein, homocysteine, lp(a), ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
<b>ECG</b>				
Initial evaluation	I	C	I	B
During episode of angina	I	B		
Routine periodic ECG on successive visits	IIb	C	IIb	C
<b>Ambulatory ECG monitoring</b>				
Suspected arrhythmia	I	B		
Suspected vasospastic angina	IIa	C		
In suspected angina with normal exercise test	IIa	C		
<b>Chest X-ray</b>				
Suspected heart failure or abnormal cardiac auscultation	I	B	I	B
Suspected significant pulmonary disease	I	B		
<b>Echocardiogram</b>				
Suspected heart failure, abnormal auscultation, abnormal ECG, Q waves, BBB, marked ST-changes	I	B	I	B
Previous MI			I	B
Hypertension or diabetes mellitus	I	C	I	B/C
Intermediate or low risk patient not due to have alternative assessment of LV function			IIa	C
<b>Exercise ECG</b>				
First line for initial evaluation, unless unable to exercise/ECG not evaluable	I	B	I	B
Patients with known CAD and significant deterioration in symptoms			I	B
Routine periodic testing once angina controlled	IIb	C	IIb	C
<b>Exercise imaging technique (echo or radionuclide)</b>				
Initial evaluation in patients with uninterpretable ECG	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test (but adequate exercise tolerance)	I	B	I	B
Angina post-revascularization	IIa	B	IIa	B
To identify location of ischaemia in planning revascularization	IIa	B		
Assessment of functional severity of intermediate lesions on arteriography	IIa	C		
<b>Pharmacological stress imaging technique</b>				
Patients unable to exercise	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test due to poor exercise tolerance	I	B	I	B
To evaluate myocardial viability	IIa	B		
Other indications as for exercise imaging where local facilities favour pharmacological rather than exercise stress	II a	B	IIa	B
<b>Non-invasive CT arteriography</b>				
Patients with low probability of disease and non-conclusive or positive stress test	IIb	C		

**Table 6** Summary of recommendations for revascularization in stable angina

Indication	For prognosis <sup>a</sup>		For symptoms <sup>b</sup>		Studies
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence	
PCI (assuming suitable anatomy for PCI, appropriate risk stratification, and discussion with the patient)					
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy with single vessel disease			I	A	ACME, MASS
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy with multi-vessel disease (non-diabetic)			I	A	RITA 2, VA-ACME
Stable angina with minimal (CCS Class I) symptoms on medication and one-, two-, or three-vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb	C			ACIP
CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification, and discussion with the patient)					
Angina and LM stem disease	I	A	I	A	CASS, European Coronary Surgery study, VA Study, Yusef meta-analysis
Angina and three-vessel disease with objective large ischaemia	I	A	I	A	
Angina and three-vessel disease with poor ventricular function	I	A	I	A	
Angina with two- or three-vessel disease including severe disease of the proximal LAD	I	A	I	A	
Angina CCS Classes I to IV with multi-vessel disease (diabetic)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusef <i>et al.</i> , Hoffman <i>et al.</i>
Angina CCS Classes I to IV with multi-vessel disease (non-diabetic)			I	A	
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy and single-vessel disease including severe disease of the proximal LAD			I	B	MASS
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy and single-vessel disease not including severe disease of the proximal LAD			IIb	B	
Angina with minimal (CCS Class I) symptoms on medication and one-, two-, or three-vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb	C			ACIP

Recommendations for revascularization on symptomatic grounds take into account the range of symptomatic grades for which evidence is available and should be construed in this fashion rather than as a directive to perform revascularization across the entire range of symptomatology.

CCS = Cardiac Canadian Society.

<sup>a</sup>Prognosis relates to effects on mortality, cardiac or cardiovascular mortality, or mortality combined with myocardial infarction.

<sup>b</sup>Symptom relates to changes in angina class, exercise duration, time to angina on treadmill testing, repeat hospitalization for angina, or other parameters of functional capacity or quality-of-life.

**1. Included guidelines**

PRODIGY	Prodigy guidance "Angina", last revised april 2003. Link: <a href="http://www.prodigy.nhs.uk">http://www.prodigy.nhs.uk</a>
ESC	European Society of Cardiology: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. (Fox et al. European Heart Journal 2006;27:1341-1381) Link: <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org">http://eurheartj.oxfordjournals.org</a>
NHG	NHG-standaard stabiele angina pectoris (Rutten et al. Huisarts Wet 2004;47:83-95). Link: <a href="http://nhg.artsennet.nl">http://nhg.artsennet.nl</a>
ACC / AHA	ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. Link: <a href="http://www.acc.org/">http://www.acc.org/</a>

**2. Levels of evidence/recommendations**

PRODIGY	<b>Grade of recommendations</b>	
	A:	At least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation (evidence level-I) without extrapolation
	B:	Well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation (evidence levels II or III); or extrapolated from level-I evidence
ESC	C:	Expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities (evidence level IV). This grading indicates that directly applicable clinical studies of good quality are absent or not readily available
	<b>Classes of recommendation:</b>	
	I:	Evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure/treatment is beneficial, useful, and effective
	II:	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment or procedure
	IIa:	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy
	IIb:	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion;
	III:	Evidence or general agreement that the treatment or procedure is not useful / effective and in some cases may be harmful
NHG	<b>Levels of evidence:</b>	
	A:	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
	B:	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies
ACC / AHA	C:	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries
	no levels of evidence / recommendations	
	<b>Classes of recommendation:</b>	
	I:	Conditions for which there is evidence or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective.
	II:	Conditions for which there is conflicting evidence or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
	IIa:	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
	IIb:	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
III:	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful / effective and in some cases may be harmful.	
ACC / AHA	<b>Levels of evidence:</b>	
	A:	data derived from multiple randomized clinical trials with large numbers of patients and intermediate
	B:	data were derived from a limited number of randomized trials with small numbers of patients, careful analyses of nonrandomized studies, or observational registries.
	C:	when expert consensus was the primary basis for the recommendation.

### 3. Topic

Prodigy	Primary Care management of people with stable angina
ESC	Management of stable angina (both primary and secondary care)
NHG	Stable angina pectoris (primary care)
ACC / AHA	Management of patients with chronic stable angina (both primary and secondary care)

### 4. Recommendations:

#### 4.1. Lifestyle interventions (therapy of specific co-morbidities not included)

Prodigy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Advise to stop smoking (B); nicotine replacement therapy is recommended as part of a smoking cessation programme (B)</li> <li>2. Modification of diet (B)</li> <li>3. Encourage all obese and overweight people to lose weight towards a Body Mass Index (BMI) &lt;25 (C)</li> <li>4. Increase aerobic exercise levels (B). Actively involve people in decisions about their exercise levels in order to improve perseverance (B)</li> <li>5. Limit alcohol consumption to three units per day for men, and two units per day for women (B)</li> <li>6. Give education about heart attacks (C)</li> </ol>
---------	---

ESC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Advise to stop smoking</li> <li>2. 'Mediterranean' diet</li> <li>3. Weight reduction</li> <li>4. Alcohol in moderation may be beneficial, excessive consumption is harmful</li> <li>5. Fish oils rich in mega-3-fatty acids</li> <li>6. Physical activity</li> </ol> <p>No levels of evidence.</p>
-----	--

NHG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Advise to stop smoking</li> <li>2. Physical training program</li> <li>3. Healthy diet</li> <li>4. Weight reduction</li> <li>5. Limit alcohol consumption to two units a day</li> </ol>
-----	--

ACC / AHA	<p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Smoking cessation therapy. (B)</li> <li>2. Comprehensive cardiac rehabilitation program (including exercise). (B)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Weight reduction in obese patients in the absence of hypertension, hyperlipidemia, or diabetes mellitus. (C)</li> </ol> <p><b>Class IIb</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intervention directed at psychosocial stress reduction. (C)</li> </ol> <p><b>Class III</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Garlic (<i>Allium sativum</i>). (C)</li> </ol>
-----------	--

#### 4.2. Recommendations: pharmacological therapy to improve prognosis

Prodigy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Low-dose aspirin (75 mg/d) unless contraindicated (A).</li> <li>2. Clopidogrel is an alternative for someone allergic to aspirin (A).</li> <li>3. High risk of gastrointestinal adverse effects or a history of dyspepsia with low-dose aspirin: aspirin 75 mg + proton pump inhibitor. Clopidogrel alone instead of low-dose aspirin is an alternative option.</li> <li>4. Hypercholesterolemia: dietary measures, statin if required. There is a case for lowering lipid levels in people with established coronary heart disease, whatever their baseline lipid level. There are significant financial implications of implementing this policy.</li> <li>5. ACE inhibitor for someone with left ventricular dysfunction</li> <li>6. <math>\beta</math>-blockers and ACE inhibitors to people who have had a MI.</li> <li>7. Warfarin (or aspirin) for someone over 60 years old who also has atrial fibrillation.</li> </ol>
ESC	<p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspirin 75 mg daily in all patients without specific contraindications (ie active GI bleeding, aspirin allergy or previous aspirin intolerance) (A)</li> <li>2. Statin therapy for all patients with coronary disease (A)</li> <li>3. ACE-inhibitor therapy in patients with coincident indications for ACE-inhibition, such as hypertension, heart failure, LV dysfunction, prior MI with LV dysfunction, or diabetes (A)</li> <li>4. Oral <math>\beta</math>-blocker therapy in patients post-MI or with heart failure (A)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ACE-inhibitor therapy in all patients with angina and proven coronary disease (B)</li> <li>2. Clopidogrel as an alternative antiplatelet agent in patients with stable angina who cannot take aspirin eg Aspirin allergic (B)</li> <li>3. High-dose statin therapy in high risk (.2% annual CV mortality) patients with proven coronary disease (B)</li> </ol> <p><b>Class IIb</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fibrate therapy in patients with low HDL and high triglycerides who have diabetes or the metabolic syndrome (B)</li> </ol>
NHG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspirin in all patients</li> <li>2. Adequate treatment of co-morbidities (hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus)</li> </ol> <p>No levels of evidence / recommendation</p>
ACC / AHA	<p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspirin in the absence of contraindications. (A)</li> <li>2. Beta-blockers as initial therapy in the absence of contraindications in patients with prior MI (A) or without prior MI. (B)</li> <li>3. ACE inhibitor in all patients with coronary artery disease who also have diabetes and/or left ventricle systolic dysfunction. (A)</li> <li>4. Low-density lipoprotein-lowering therapy in patients with documented or suspected coronary artery disease and LDL cholesterol greater than 130 mg per dl, with a target LDL of less than 100 mg per dl. (A)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clopidogrel when aspirin is absolutely contraindicated. (B)</li> <li>2. In patients with documented or suspected coronary artery disease and LDL cholesterol 100 to 129 mg per dl, several therapeutic options are available: (B) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Lifestyle and/or drug therapies to lower LDL to less than 100 mg per dl.</li> <li>b. Weight reduction and increased physical activity in persons with the metabolic syndrome</li> <li>c. Institution of treatment of other lipid or non lipid risk factors; consider use of nicotinic acid or fibric acid for elevated triglycerides or low HDL cholesterol.</li> </ol> </li> <li>3. ACE inhibitor in patients with coronary artery disease or other vascular disease. (B)</li> </ol> <p><b>Class IIb</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Low-intensity anticoagulation with warfarin in addition to aspirin. (B)</li> </ol> <p><b>Class III</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dipyridamole. (B)</li> <li>2. Chelation therapy. (B)</li> </ol>

### 4.3. Recommendations: pharmacological treatment of symptoms and ischaemia

GUIDELINE	
Prodigy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sublingual nitroglycerin to abort attacks or to provide a short period of prophylaxis while undertaking activities likely to precipitate an angina attack. People should be advised to seek urgent medical help if the pain persists after three doses over 15 minutes (GPP).</li> <li>2. A <math>\beta</math>-blocker is the preferred treatment when regular symptom control is required (unless contraindicated) (B). Warn the person not to stop <math>\beta</math>-blockers suddenly or to allow them to run out (B).</li> <li>3. There is no clear choice of treatment when a <math>\beta</math>-blocker cannot be taken. Options include a rate-limiting calcium-channel blocker (verapamil or diltiazem); a long-acting dihydropyridine calcium-channel blocker (e.g. modified-release nifedipine); a nitrate; or a potassium-channel activator (C). Short-acting dihydropyridines can cause tachycardia in some people, and should be avoided.</li> <li>4. If symptom control is poor with maximum tolerated monotherapy, try dual therapy. For a beta-blocker, the recommended choices are:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) + long-acting dihydropyridine. Diltiazem can be considered, but should be used with caution (increased risk of bradycardia). Do not use verapamil with a beta-blocker (increased risk of bradycardia and heart failure).</li> <li>b) + isosorbide mononitrate or a potassium-channel activator (nicorandil) (when intolerance for long-acting dihydropyridines or diltiazem)</li> </ol> </li> <li>5. When a beta-blocker is contraindicated or not tolerated, the recommended options for combination therapy:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Calcium-channel blocker: + isosorbide mononitrate or a potassium-channel activator (nicorandil).</li> <li>b) Nitrate: + calcium-channel blocker or a potassium-channel activator.</li> </ol> </li> <li>6. There is no evidence that addition of a third drug improves symptom control.</li> </ol>
ESC	<p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provide short-acting nitroglycerin for acute symptom relief and situational prophylaxis, with appropriate instructions on how to use the treatment (B)</li> <li>2. Test the effects of a <math>\beta</math>-1 blocker, and titrate to full dose; consider the need for 24 h protection against ischaemia (A)</li> <li>3. In case of <math>\beta</math>-blocker intolerance or poor efficacy attempt monotherapy with a calcium channel blocker (level of evidence A), long acting nitrate (C), or nicorandil (C)</li> <li>4. If the effects of <math>\beta</math>-blocker monotherapy are insufficient, add a dihydropyridine calcium channel blocker (B)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In case of <math>\beta</math>-blocker intolerance try sinus node inhibitor (ivabradine) (B)</li> <li>2. If CCB monotherapy or combination therapy (CCB with <math>\beta</math>-blocker) is unsuccessful, substitute the CCB with a long-acting nitrate or nicorandil. Be careful to avoid nitrate tolerance (C)</li> </ol> <p><b>Class IIb</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metabolic agents (trimetazidine, ranolazine) may be used where available as add on therapy, or as substitution therapy when conventional drugs are not tolerated (B)</li> </ol>

NHG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Isosorbide dinitrate 5 mg sublingually, to abort attacks (alternative: 0.4 mg nitroglycerine spray). Also as prophylactic treatment.</li> <li>2. For regular symptom control, a cardioselective <math>\beta</math>-blocker is the first choice treatment.</li> <li>3. In case of intolerance or contra-indications with <math>\beta</math>-blockers: long-acting nitrates.</li> <li>4. In case of intolerance with both <math>\beta</math>-blockers and long-acting nitrates: dihydropyridines, diltiazem or verapamil are indicated.</li> <li>5. If monotherapy is insufficient, use a combination: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) First choice: <math>\beta</math>-blockers + nitrates</li> <li>b) In case of intolerance or contra-indications: other combinations. If a <math>\beta</math>-blocker is combined with a calcium antagonist, it is best to choose a long-acting dihydropyridine (<math>\beta</math>-blocker + verapamil or diltiazem can cause bradycardia, AV-block and heart failure).</li> </ol> </li> </ol> <p>No levels of evidence / recommendation</p>
-----	---

ACC / AHA	<p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\beta</math>-blockers as initial therapy in the absence of contraindications in patients with prior MI (A) or without prior MI. (B)</li> <li>2. Sublingual nitroglycerin or nitroglycerin spray for the immediate relief of angina. (B)</li> <li>3. Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine calcium antagonists should be avoided) or long-acting nitrates as initial therapy for reduction of symptoms when <math>\beta</math>-blockers are contraindicated. (B)</li> <li>4. Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine calcium antagonists should be avoided) or long-acting nitrates in combination with <math>\beta</math>-blockers when initial treatment with <math>\beta</math>-blockers is not successful. (B)</li> <li>5. Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine calcium antagonists should be avoided) and long-acting nitrates as a substitute for <math>\beta</math>-blockers if initial treatment with <math>\beta</math>-blockers leads to unacceptable side effects. B</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Long-acting nondihydropyridine calcium antagonists instead of <math>\beta</math>-blockers as initial therapy. (B)</li> </ol>
-----------	---



#### 4.4. Recommendations for revascularization with PCI and CABG

Prodigy	<i>Prodigy does not give guidelines for the use of invasive strategies, as it is intended for Primary Care only. Instead they give guidelines for referral in case of unstable angina, failure of therapy, etc.</i>
ESC	<p><b>→ Revascularization to improve prognosis in patients with stable angina</b></p> <p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CABG for significant Left Main (LM) coronary artery disease (CAD) or its equivalent (i.e. severe stenosis of ostial / proximal segment of left descending and circumflex coronary arteries) (A)</li> <li>2. CABG for significant proximal stenosis of three major vessels, particularly in those patients with abnormal left ventricle function, or with early or extensive reversible ischaemia on functional testing (A)</li> <li>3. CABG for single or two vessel disease with high grade stenosis of proximal Left Anterior Descending (LAD) with reversible ischaemia on non-invasive testing (A)</li> <li>4. CABG for significant disease with impaired left ventricle function and viability demonstrated by non-invasive testing (B)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CABG for single- or two-vessel CAD without significant proximal Left Anterior Descending (LAD) stenosis in patients who have survived sudden cardiac death or sustained ventricular tachycardia (B)</li> <li>2. CABG for significant three vessel disease in diabetics with reversible ischaemia on functional testing (C)</li> <li>3. PCI or CABG for patients with reversible ischaemia on functional testing and evidence of frequent episodes of ischaemia during daily activities (C)</li> </ol> <p><b>→ Revascularization to improve symptoms in patients with stable angina</b></p> <p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CABG for multivessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy, in whom risks of surgery do not outweigh potential benefits (A)</li> <li>2. PCI for single vessel disease technically suitable for percutaneous revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy, in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A)</li> <li>3. PCI for multivessel disease without high risk coronary anatomy, technically suitable for percutaneous revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy and in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PCI for single vessel disease technically suitable for percutaneous revascularization in patients with mild to moderate symptoms which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A)</li> <li>2. CABG for single vessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy, in whom operative risk does not outweigh potential benefit (A)</li> <li>3. CABG in multivessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with mild to moderate symptoms, which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom operative risk does not outweigh potential benefit (A)</li> <li>4. PCI for multivessel disease technically suitable for percutaneous revascularization in patients with mild to moderate symptoms, which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A)</li> </ol>
	<b>Class IIb</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CABG in single vessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with mild to moderate symptoms, which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom operative risk is not greater than estimated annual mortality (B)</li> </ol>

NHG	<i>NHG does not give guidelines for the use of invasive strategies, as it is intended for Primary Care only. Instead they give guidelines for referral in case of unstable angina, failure of therapy, etc.</i>
-----	---

ACC / AHA	<p><b>Class I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CABG for patients with significant left main coronary disease. (A)</li> <li>2. CABG for patients with three-vessel disease. The survival benefit is greater in patients with abnormal left ventricle function (ejection fraction less than 50%). (A)</li> <li>3. CABG for patients with two-vessel disease with significant proximal Left Anterior Descending (LAD) CAD and either abnormal LV function (ejection fraction less than 50%) or demonstrable ischemia on non-invasive testing. (A)</li> <li>4. PCI for patients with two- or three-vessel disease with significant proximal LAD coronary artery disease, who have anatomy suitable for catheterbased therapy and normal LV function and who do not have treated diabetes. (B)</li> <li>5. PCI or CABG for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD coronary artery disease but with a large area of viable myocardium and high-risk criteria on non-invasive testing. (B)</li> <li>6. CABG for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD coronary artery disease who have survived sudden cardiac death or sustained ventricular tachycardia. (C)</li> <li>7. In patients with prior PCI, CABG or PCI for recurrent stenosis associated with a large area of viable myocardium or high-risk criteria on noninvasive testing. (C)</li> <li>8. PCI or CABG for patients who have not been successfully treated by medical therapy (see text) and can undergo revascularization with acceptable risk. (B)</li> </ol> <p><b>Class IIa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Repeat CABG for patients with multiple saphenous vein graft stenoses, especially when there is significant stenosis of a graft supplying the LAD. It may be appropriate to use PCI for focal saphenous vein graft lesions or multiple stenoses in poor candidates for reoperative surgery. (C)</li> <li>2. Use of PCI or CABG for patients with one- or two-vessel coronary disease without significant proximal LAD disease but with a moderate area of viable myocardium and demonstrable ischemia on noninvasive testing. (B)</li> <li>3. Use of PCI or CABG for patients with one-vessel disease with significant proximal LAD disease. (B)</li> </ol> <p><b>Class IIb</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Compared with CABG, PCI for patients with two- or three-vessel disease with significant proximal LAD</li> <li>2. coronary artery disease, who have anatomy suitable for catheter-based therapy, and who have treated diabetes or abnormal LV function. (B)</li> <li>3. Use of PCI for patients with significant left main coronary disease who are not candidates for CABG. (C)</li> <li>4. PCI for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD CAD who have survived sudden cardiac death or sustained ventricular tachycardia. (C)</li> </ol>
-----------	--

**Class III**

1. Use of PCI or CABG for patients with one- or two- vessel CAD without significant proximal LAD coronary artery disease, who have mild symptoms that are unlikely due to myocardial ischemia, or who have not received an adequate trial of medical therapy and
  - a. have only a small area of viable myocardium or
  - b. have no demonstrable ischemia on non-invasive testing. (C)
2. Use of PCI or CABG for patients with borderline coronary stenosis (50% to 60% diameter in locations other than the left main coronary artery) and no demonstrable ischemia on noninvasive testing. (C)
3. Use of PCI or CABG for patients with insignificant coronary stenosis (less than 50% diameter). (C)
4. Use of PCI in patients with significant left main coronary artery disease who are candidates for CABG. (B)

#### 4.5. Recommendations: authors' general conclusions

Prodigy	No formulation of general conclusions
ESC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. In terms of specific pharmacological therapy, short acting nitrates, when tolerated, may be used to provide acute symptomatic relief. In the absence of contraindications or intolerance, patients with stable angina pectoris should be treated with aspirin (75 mg/day) and statin therapy. A <math>\beta</math>-blocker should be used first line, or alternatively a calcium channel blocker or long acting nitrate may be used to provide anti-anginal effects, as described earlier, with additional therapy as necessary. ACE-inhibition is indicated in patients with co-existing ventricular dysfunction, hypertension or diabetes, and should be considered in patients with other high-risk features. <math>\beta</math>-blockers should be recommended in all post-MI patients and in patients with left ventricle dysfunction, unless contraindicated</li> <li>2. Anti-anginal drug treatment should be tailored to the needs of the individual patient, and should be monitored individually. The dosing of one drug should be optimized before adding another one, and it is advisable to switch drug combinations before attempting a three drug regimen</li> <li>3. If not undertaken for further prognostic evaluation, coronary arteriography should be undertaken when symptoms are not satisfactorily controlled by medical means, with a view to revascularization</li> <li>4. PCI is an effective treatment for stable angina pectoris, and is indicated for patients with angina not satisfactorily controlled by medical treatment when there are anatomically suitable lesions. Restenosis continues to be a problem, which has been diminished by advances in stenting technology. There is no evidence that PCI reduces the risk of death in patients with stable angina compared with medical or surgical therapy</li> <li>5. CABG is highly effective in relieving the symptoms of stable angina and reduces the risk of death over long-term follow-up in particular subgroups of patients, such as those with LM stem stenosis, proximal Left Anterior Descending (LAD) stenosis, and three vessel disease, especially if left ventricle function is impaired</li> <li>6. There is evidence that some gaps remain between best practice and usual care in the management of stable angina. Specifically, many individuals with stable angina are not referred for functional testing to confirm the diagnosis and determine prognosis. Furthermore, there is variability in rates of prescription of statins and aspirin. Because of the wide variations in the quality of care afforded to sufferers from angina, there is a strong case for auditing several components of the management of the condition. As is the practice in some countries, local, regional, or national registers of the outcome of PCI and surgery should be created and maintained.</li> </ol>
NHG	No formulation of general conclusions
ACC / AHA	No formulation of general conclusions

**Definitie van Gastro-bloedingen** (N Eng J Med 1993; 329: 673 – 682)

- fatal bleeding;
- primary intracranial hemorrhage;
- severe bleeding:
  - bleeding that caused hemodynamic compromise requiring blood or fluid replacement, inotropic support or surgical intervention;
- moderate bleeding:
  - bleeding that led to transfusion but did not meet the criteria for severe bleeding.