

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van stabiele angor, gevolgd door de Transparantiefiche van juni 2008. In de nabije toekomst zullen alle updates worden geïntegreerd in de Transparantiefiche.

Aanpak van stabiele angor: update juni 2011

Zoekdatum tot 1 april 2011

Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak van stabiele angor?

In een kleine studie van korte duur (65 patiënten, studieduur 12 weken) bleek dat het toevoegen van hooggedoseerd **allopurinol** (600 mg/d) aan standaard anti-angineuze behandeling de inspanningscapaciteit kan verbeteren bij patiënten met stabiele angor¹. Verder onderzoek is nodig om de eventuele plaats van allopurinol in de aanpak van angor te bepalen.

Ivabradine was reeds geregistreerd voor de behandeling van stabiele angor wanneer β -blokkers gecontra-indiceerd zijn, niet verdragen worden of onvoldoende doeltreffend zijn. Recent werd de indicatie uitgebreid met gebruik in associatie met β -blokkers bij patiënten met onvoldoende controle ondanks optimale dosis β -blokkers en met een hartfrequentie >60/minuut. Dit gebeurde op basis van de Associate-trial. In deze 4 maanden durende studie bleek het toevoegen van ivabradine aan atenolol te leiden tot een kleine winst qua inspanningstolerantie; er was geen significant verschil in het aantal angoraanvallen en het gebruik van snelwerkende nitraten^a.

- a. Dubbelblinde RCT met 889 patiënten met stabiele angor, allen behandeld met atenolol 50 mg/d. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met ivabradine 2 maal 5-7,5 mg/d gedurende vier maanden of naar placebo. Op het einde van de studie was in de groep behandeld met de combinatiebehandeling de toename van de inspanningstolerantie hoger dan in de atenololgroep: toename van 24 vs. 8 seconden². Hoewel statistisch significant, kan aan de klinische relevantie van dit verschil, nl. 16 seconden, getwijfeld worden³. De incidentie van angoraanvallen en de nood aan snelwerkende nitraten verschilde niet significant².

Zijn er nieuwe gegevens over de invasieve behandeling van stabiele angor?

Stents

In eerder onderzoek (COMPARE, zie update 2010) bleek een stent die everolimus vrijgeeft te leiden tot minder majeure cardiale incidenten dan een paclitaxel-eluting stent. Dit wordt bevestigd in de recente SPIRIT IV-studie: een stent van de tweede generatie die everolimus vrijgeeft blijkt na 1 jaar superieur aan een paclitaxel eluting stent van de eerste generatie^a.

In eerder onderzoek (SORT OUT III studie, zie update 2010) bleek een stent die sirolimus vrijgeeft geassocieerd met minder majeure cardiovasculaire incidenten dan een stent die zotarolimus vrijgeeft. Dit werd niet teruggevonden in een recente RCT: zotarolimus bleek na 1 jaar non-inferieur aan everolimus m.b.t. majeure cardiovasculaire incidenten^b. Gegevens op langere termijn met deze recentere stents ontbreken momenteel.

Uit angst voor een verhoogd risico van late stenttrombose in drug-eluting stents, wordt dit type stent meestal voorbehouden voor coronairen van kleinere diameter. In een RCT bij patiënten die omwille van letsels aan de grote coronairen nood hadden aan stents van 3-4 mm breed, werd geen verschil gevonden in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit tussen een bare-metal stent en 2 types drug-eluting stents (everolimus en sirolimus)^c.

Een recente Cochrane-review vergelijkt drug-eluting stents (DES) met bare-metal stents (BMS) en rapporteert resultaten tot 5 jaar na de ingreep. Deze grote meta-analyse bevestigt de conclusie van de Transparantiefiche: er werden geen significante verschillen gevonden tussen DES en BMS wat betreft mortaliteit, AMI of trombose. Bij gebruik van stents die sirolimus, paclitaxel, everolimus, zotarolimus of tacrolimus vrijstellen was er wel minder vaak nood aan revascularisatie vergeleken met BMS. Zoals eerder vermeld in de Transparantiefiche betreft het hier grotendeels asymptomatische stenosen die vastgesteld werden bij routinematig angiografisch onderzoek^d.

- a. RCT met 3.687 patiënten met coronairlijden; de incidentie van angor werd niet gerapporteerd. Een stent die everolimus vrijgeeft werd vergeleken met een paclitaxel eluting stent. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt: cardiale mortaliteit, AMI en nood aan revascularisatie. Na 1 jaar was het primair eindpunt opgetreden bij 4,2% in de everolimus groep en bij 6,8% in de paclitaxel groep ($p=0,0001$)⁴.
- b. Non-inferioriteitsstudie met 2.292 patiënten; ongeveer 1/3 met angorklachten. Een stent die zotarolimus vrijgeeft werd vergeleken met een everolimus eluting stent. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt: cardiale mortaliteit, AMI en nood aan revascularisatie. Na 1 jaar was het primair eindpunt opgetreden bij 8,2% in de zotarolimus groep en bij 8,3% in de everolimusgroep⁵.
- c. RCT met 2.314 patiënten die omwille van letsels in de grote coronairen die nood hadden aan stents van 3-4 mm breed. Ongeveer 1/3 van de populatie had angorklachten. Patiënten werden gerandomiseerd over 3 types stents: eerste generatie sirolimus-eluting stent, tweede generatie everolimus-eluting stent of een bare metal-stent. Patiënten kregen gemiddeld elk 1,7 stents en allen kregen clopidogrel gedurende 1 jaar. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiale mortaliteit en niet-fataal AMI. Na 2 jaar werden er tussen de drie groepen geen significante verschillen vastgesteld m.b.t. het primair eindpunt. Evenmin waren er significante verschillen wat betreft stenttrombose. De nood aan revascularisatie was lager bij een DES (3,7 en 3,1%) dan bij een BMS (8,9%)⁶.
- d. Meta-analyse van 47 RCT's met in totaal 14.891 patiënten waarin bare metal-stents (BMS) werden vergeleken met drug-eluting stents (DES); zoekdatum tot april 2009. Er zijn geen gegevens over het percentage angorpatiënten. Wat betreft de klinische eindpunten mortaliteit, myocardinfarct of trombose werden geen significante verschillen gevonden tussen DES en BMS, en dit bij metingen van 6 maanden tot 5 jaar. Het aantal revascularisaties was significant lager bij gebruik van een DES; met sirolimus, paclitaxel, zotarolimus en everolimus werd dit voordeel teruggevonden tot 3-4 jaar na plaatsing. Gegevens van langere duur ontbreken meestal⁷.

Invasieve versus medicamenteuze behandeling

Uit onderzoek is gebleken dat PTCA, al dan niet gecombineerd met het plaatsen van een stent, bij patiënten met stabiele angor een positieve invloed heeft op de angorklachten en de levenskwaliteit. Een effect op mortaliteit en majeure cardiovasculaire incidenten werd nooit aangetoond. Toch blijkt in een recente enquête, uitgevoerd in de Verenigde Staten bij personen met stabiele angor, het merendeel van de patiënten overtuigd dat PTCA hun kans op myocardinfarct zou verminderen⁸. De auteurs van een bijhorend editoriaal besluiten dat de informatieoverdracht tussen arts en patiënt kan verbeterd worden⁹.

Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze aanpak van het cardiovasculair risico?

In een RCT met follow-up van 8 jaar bleek dat het toevoegen van **cognitieve gedragstherapie** aan gangbare zorg bij patiënten met coronaire pathologie kan leiden tot een verlaagde incidentie van cardiovasculaire events. De totale mortaliteit bleek niet beïnvloed te worden^a.

- a. RCT met 362 patiënten die recent opgenomen waren omwille van AMI of coronaire revascularisatie. 57% van de patiënten had stabiele angor. Patiënten werden gerandomiseerd over gangbare zorg of gangbare zorg plus cognitieve gedragstherapie (CGT). Het CGT-programma was toegespitst op stressmanagement en omvatte 20 sessies in kleine groepen, gespreid over 1 jaar. De gemiddelde follow-up bedroeg 8 jaar en de risicofactoren voor cardiovasculair lijden veranderden niet significant gedurende deze periode. Toevoegen van CGT bleek geassocieerd aan een significante verlaging van het aantal fatale en niet-fatale cardiovasculaire incidenten (primair samengesteld eindpunt: HR=0,59; 95% BI 0,42-0,83) en het aantal myocardinfarcten (HR= 0,55; 95% BI 0,36-0,85). De totale mortaliteit verschilde niet significant tussen beide groepen (HR= 0,72; 95% BI 0,40-1,30)¹⁰.

Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak van het cardiovasculair risico?

De mogelijkheid van een interactie tussen **clopidogrel** en protonpompinhibitoren, met een mogelijk verminderd effect van clopidogrel werd de laatste jaren uitgebreid onderzocht. In een RCT (COGENT-studie) bij personen met coronairlijden bleek het toevoegen van omeprazol aan een behandeling met acetylsalicylzuur plus clopidogrel niet te leiden tot meer cardiovasculaire events^a. De korte opvolgingsduur, nl. gemiddeld 3 maanden, en de geringe statistische power omwille van voortijdig beëindigen van de trial zijn ernstige beperkingen van deze studie.

- a. RCT met 3.761 patiënten met coronairlijden; het percentage angorpatiënten wordt niet gerapporteerd. Patiënten werden allen behandeld met clopidogrel plus acetylsalicylzuur en werden bijkomend gerandomiseerd naar omeprazol of placebo. De mediane opvolgingsduur bedroeg 106 dagen. In de groep behandeld met omeprazol traden minder klinische gastro-intestinale events op (1,1 vs. 2,9%; $p < 0,001$). Wat betreft het primair cardiovasculair eindpunt, een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal AMI, revascularisatie en CVA, werd in de met omeprazol behandelde groep geen verhoogde incidentie gevonden (4,9 vs. 5,7%; $p = 0,96$). Zelfs bij patiënten met verhoogd risico zoals na plaatsen van een stent, wordt geen verhoogd cardiovasculair risico vastgesteld^{12,13}.

Referenties

1. Noman A, Ang D, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-7.
2. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the I₁ current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
3. Anonymous. Angor stable: pas plus de place pour l'ivabradine en 2010 qu'en 2006. *Revue Prescrire* 2010;30:555-6.
4. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
5. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-46.
6. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. for the BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
7. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD004587. DOI: 10.1002/14651858.CD004587.pub2.
8. Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J, et al. Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *Ann Int Med* 2010;153:307-13.
9. Fernandez A. Improving the quality of informed consent: it is not all about the risks. *Ann Int Med* 2010;153:342-3.
10. Gullikson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Int Med* 2011;171:134-40.
11. Schwenk TL. Cognitive-behavioral therapy in patients with coronary artery disease. *J Watch Gen Med* February 8, 2011. Comment on: Gullikson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Int Med* 2011;171:134-40.
12. Bhatt DL, Cryer BL, Constant CF, for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
13. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Protonpompinhibitoren en clopidogrel: geen evidentie van klinisch significante interactie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38:6-7.

Aanpak van stabiele angor: update juni 2010

Zoekdatum tot 1 april 2010

Is er nieuwe evidentie over invasieve behandeling van stabiele angor?

In een recente RCT (SORT OUT III) bij 2.332 patiënten gedurende 18 maanden bleek een sirolimus eluting stent geassocieerd met minder majeure cardiovasculaire incidenten dan een stent die zotarolimus vrijgeeft, een stent van de tweede generatie^a. In een studie bij 1.800 patiënten gedurende 12 maanden (COMPARE) bleek een stent die everolimus vrijgeeft te leiden tot minder majeure cardiale incidenten dan een paclitaxel eluting stent van de tweede generatie^b. Gegevens op langere termijn ontbreken momenteel.

- a. Enkelblinde RCT met 2.332 patiënten, bij ongeveer 50% van hen was stabiele angor de indicatie voor PTCA. Een stent die zotarolimus vrijgeeft werd vergeleken met een sirolimus stent. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van majeure cardiale incidenten: AMI, cardiale mortaliteit en nood aan revascularisatie. Na 9 maanden was het primair eindpunt vaker opgetreden in de groep behandeld met de zotarolimus stent: 6 vs. 3%; $p=0,0002$. Ook na 18 maanden was er een significant voordeel van sirolimus. Op 9 maanden was er geen significant verschil in totale mortaliteit, maar op 18 maanden was de sirolimus stent superieur op dit vlak (3 vs. 4%; $p=0,035$)¹.
- b. RCT met 1.800 patiënten, waarvan 38% met stabiele angor. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van majeure cardiale incidenten: AMI, cardiale mortaliteit en nood aan revascularisatie. Twee types drug eluting stents van de tweede generatie werden vergeleken: everolimus versus paclitaxel. Na 12 maanden was het primair eindpunt vaker opgetreden in de groep behandeld met de paclitaxel stent: 9 vs. 6%; $p=0,02$. Er waren geen significante verschillen mbt. totale en cardiale mortaliteit².

Eerdere meta-analyses vergeleken **PTCA** met **medicamenteuze behandeling** met betrekking tot mortaliteit en majeure cardiovasculaire incidenten en vonden een voordeel van PTCA in de oudere, vaak methodologisch zwakkere, maar niet in de nieuwere studies. Een recente meta-analyse onderzoekt de relatieve werkzaamheid van beide behandelingen op *symptoomcontrole*. Bij het bundelen van alle geïnccludeerde studies blijkt PTCA werkzamer dan medicamenteuze behandeling mbt. symptoomcontrole (aantal patiënten zonder angor: 73 vs. 63%, een significant verschil). Wanneer enkel de meest recente studies geanalyseerd worden, is het voordeel van PTCA niet langer significant^a.

- a. Meta-analyse van 14 RCT's met in totaal 7.818 patiënten met stabiel coronairlijden; het percentage patiënten met angor varieerde van 12 tot 100%, naargelang de studie. PTCA werd vergeleken met medicamenteuze behandeling; studieduur 1-10 jaar. Op het einde van de follow-up vertoonde 73% van de patiënten geen angor meer, vergeleken met 63% van de patiënten in de medicamenteus behandelde groep (OR= 1,69; 95% BI 1,24-2,30; NNT= 10). In bijkomende analyses werd de superioriteit van PTCA enkel vastgesteld in de studies van kortere duur (1-5 jaar) en in de oudere studies. In de recentere studies wordt geen significant voordeel gevonden van PTCA mbt. symptoomcontrole. De auteurs menen dat dit voor een groot deel te verklaren is door een betere, 'evidence-based' medicamenteuze behandeling in de recentere studies, waaronder de COURAGE-trial³.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze aanpak van het cardiovasculair risico?

Bij patiënten met een drug-eluting stent en zonder bloeding of ischemische incidenten is behandeling met **clopidogrel plus acetylsalicylzuur** langer dan 12 maanden niet werkzamer dan voortgezette behandeling met acetylsalicylzuur in monotherapie mbt. AMI en cardiale mortaliteit^a. Grotere studies zijn echter nodig om een definitief antwoord te geven. In België wordt clopidogrel vergoed voor één enkele periode van 12 maanden na plaatsing van de drug eluting stent.

- a. Gebundelde resultaten van een interimanalyse van 2 open-label RCT's. Studiepopulatie: 2.071 patiënten zonder majeure cardiovasculaire of cerebrovasculaire incidenten of majeure bloeding die reeds gedurende 12 maanden na inplanting van drug-eluting stent werden behandeld met clopidogrel plus acetylsalicylzuur. Na randomisatie worden patiënten gedurende 2 jaar verder behandeld met de associatie of met aspirine in monotherapie. Primair eindpunt was een compositie van AMI en cardiale dood. Na 2 jaar was het primair eindpunt opgetreden bij 1,8% van de patiënten behandeld met clopidogrel plus acetylsalicylzuur, vergeleken met 1,2% bij de patiënten behandeld met acetylsalicylzuur alleen (HR= 1,65; 95% BI 0,80-3,36). Voor de afzonderlijke eindpunten AMI, CVA, stenttrombose, nood aan revascularisatie, majeure bloeding en totale mortaliteit waren er evenmin significante verschillen tussen beide groepen. De auteurs benadrukken dat, gezien het primair eindpunt minder vaak optrad dan verwacht, de studie te weinig power had om eventueel significante verschillen vast te stellen^{4,5}.

Een recente meta-analyse onderzoekt de plaats van ACE-inhibitoren en sartanen bij patiënten met stabiel coronairlijden en intacte ventrikelfunctie. Van de 6 geïncludeerde studies met ACE-inhibitoren, vermeldt slechts 1 het aantal angorpatiënten (HOPE-studie: 56% angorpatiënten). De boodschap van de Transparantiefiche blijft behouden: toevoegen van een ACE-inhibitor aan standaard medicamenteuze behandeling bij hoogrisicopatiënten verlaagt in beperkte mate de totale en de cardiovasculaire mortaliteit en de kans op CVA en niet-fataal AMI. Er zijn geen argumenten dat sartanen werkzaam zouden zijn bij deze populatie. In 1 RCT met 37% angorpatiënten (TRANSCEND-studie) wordt geen effect gevonden van telmisartan op AMI, CVA en cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo. Toevoegen van telmisartan aan een behandeling met ramipril (ONTARGET-studie, 35% patiënten met stabiele angor) heeft geen effect op totale mortaliteit en AMI, en leidt vaker tot ongewenste effecten^{6,7}.

Referenties

1. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al. on behalf of the SORT OUT III study group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010;375:1090-9.
2. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201-9.
3. Wijeyesundera HC, Nallamotheu BK, Krumholz H, et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Int Med* 2010;152:370-9.
4. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362:1374-82.
5. Berger PB. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents - Still in doubt. *N Engl J Med* 2010;362:1441-3.
6. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Int Med* 2009;861-71.
7. Coleman CI, Baker WL, Kluger J, Reinhart K, Talati R, Quercia R, Mather J, Giovenale S, White CM. Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease. (Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2009. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Aanpak van stabiele angor: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Vaak wordt gesteld dat patiënten met “geïsoleerde” angorklachten een betere prognose hebben dan patiënten met meer complexe vormen van ischemisch hartlijden (AMI, revascularisatie). Deze stelling is echter weinig onderbouwd en de prognose van angor in de huisartspraktijk is niet goed bekend. Uit een cohortonderzoek in de Ierse huisartspraktijk bleek de prognose van patiënten met geïsoleerde angor en patiënten met eerder AMI en/of revascularisatie, niet statistisch significant te verschillen^a.

- a. Retrospectief cohortonderzoek in de Ierse huisartspraktijk met 1.609 personen met ischemisch hartlijden. Patiënten met enkel angorklachten werden vergeleken met patiënten na AMI en/of revascularisatie en/of angor m.b.t. de prognose op 4,5 jaar. Primair eindpunt was totale sterfte en mortaliteit t.g.v. ischemisch hartlijden. Gemiddelde leeftijd bij inclusie was 66 jaar; ongeveer 1/3 van de patiënten had geïsoleerde angor. Vergeleken met de patiënten met andere manifestaties van ischemisch hartlijden, vertoonden de angorpatiënten een risico op totale mortaliteit dat 27% lager was en een 35% lager risico van ischemisch cardiale sterfte ($p=0,035$). Deze verschillen waren echter niet significant op het $p<0,01$ niveau dat tegenwoordig aanbevolen wordt voor observationeel onderzoek^{1,2}.

Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze aanpak van stabiele angor?

Ranolazine (Ranexa®) is Europees geregistreerd als extra therapie voor de symptomatische behandeling van stabiele angor bij patiënten met onvoldoende controle met, of contra-indicaties voor eerstekeuze anti-anginosa zoals β -blokkers of calciumantagonisten. Het effect van ranolazine is hoogstens bescheiden te noemen. Ranolazine, toegevoegd aan atenolol, amlodipine of diltiazem, geeft 1 angoraanval per week minder. Ranolazine met vertraagde vrijstelling, toegevoegd aan amlodipine, geeft ongeveer 1 angoraanval per twee weken minder. Ranolazine verlengt het QT-interval en kan leiden tot multiële interacties^{3,4}. Het middel is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Eerdere studies met **ivabradine** hadden een korte studieduur en rapporteerden geen harde eindpunten. Uit de grote BEAUTIFUL-studie met een follow-up van 19 maanden blijkt het toevoegen van ivabradine aan een bestaande cardiovasculaire behandeling, niet te leiden tot een lagere incidentie van cardiovasculaire events bij patiënten met stabiel coronairlijden en linker ventrikeldysfunctie. Het percentage angorpatiënten in deze studie wordt niet gerapporteerd^a.

- a. Dubbelblinde RCT met 10.917 patiënten met stabiel coronairlijden en linkerventrikel ejection fractie $<40\%$. Bovenop hun bestaande cardiovasculaire medicatie (anti-aggregantia, statines, antihypertensiva, anti-anginosa) werden patiënten gerandomiseerd naar ivabradine of naar placebo. Primair eindpunt was een samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculaire mortaliteit, opname omwille van AMI en opname omwille van nieuw optreden of deterioratie van hartfalen. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen noch voor het samengesteld primair eindpunt, noch voor de secundaire afzonderlijke cardiovasculaire uitkomsten. In een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van patiënten met een hartslag <70 bpm, bleek ivabradine werkzamer op een aantal secundaire eindpunten, maar niet op het primair eindpunt^{5,6}.

Is er nieuwe evidentie over invasieve behandeling van stabiele angor?

Eerder gepubliceerde meta-analyses konden geen effect aantonen van invasieve behandeling op de levensverwachting van patiënten met stabiel coronairlijden. Een recente meta-analyse vergelijkt PTCA met medicamenteuze behandeling bij patiënten met stabiel coronairlijden en tekenen van myocardischemie en berekent een daling van 20% voor de odds ratio van totale mortaliteit. Omwille van methodologische tekortkomingen van deze publicatie, vragen de resultaten om bevestiging in RCT's, die momenteel lopende zijn^a. In een recente RCT bij patiënten met type 2-diabetes en stabiel coronairlijden werden geen verschillen gevonden tussen invasieve behandeling (PTCA of CABG) en intensieve medicamenteuze behandeling mbt. mortaliteit en majeure cardiovasculaire incidenten^b.

- a. Meta-analyse van 17 RCT's met in totaal 7.513 patiënten met stabiel coronairlijden en tekenen van myocardischemie. Het percentage patiënten met angorklachten wordt niet gerapporteerd. PTCA werd vergeleken met medicamenteuze behandeling; gemiddelde follow-up 51 maanden. Bij het bundelen van de studies wordt een daling van 20% in de odds ratio van totale mortaliteit berekend (OR= 0,80; 95% BI 0,64-0,99). Nochtans werd in de grootste en meest recente geïncludeerde studies afzonderlijk, waaronder de COURAGE-trial, geen significant effect op mortaliteit vastgesteld^{7,8}.
- b. RCT met 2.368 patiënten met type 2-diabetes en stabiel coronairlijden; ongeveer de helft van de studiepopulatie had angorklachten. Patiënten werden gerandomiseerd over invasieve behandeling (PTCA of CABG) plus intensieve medicamenteuze behandeling of intensieve medicamenteuze behandeling alleen. Na 5 jaar werden geen significante verschillen gevonden mbt. totale mortaliteit en het aantal majeure cardiovasculaire incidenten⁹.

De boodschap van de Transparantiefiche blijft bevestigd: vergeleken met een bare-metal stent, leidt het gebruik van **drug-eluting stents** niet tot een verlaging van de cardiale en totale mortaliteit. Het verlengd gebruik van anti-aggregantia (clopidogrel plus acetylsalicylzuur) in geval van drug-eluting stent verhoogt het bleedingsrisico^a.

- a. La Revue Prescrire deed een literatuuronderzoek naar recente publicaties over de vergelijking van drug-eluting stents en bare-metal stents; 11 meta-analyses, 2 systematische reviews en een synthese van meta-analyses werden geïncludeerd. Het gebruik van stents die sirolimus of paclitaxel vrijstellen leidt niet tot een daling van de cardiale en totale mortaliteit vergeleken met plaatsen van een bare-metal stent. Tussen sirolimus stents en paclitaxel stents werden geen verschillen gevonden qua totale en cardiale mortaliteit en de incidentie van myocardinfarct¹⁰.

Referenties

1. Krumholz HM. The burden of angina. *Journal Watch Cardiology* March 25, 2009. Comment on: Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularization or both? Findings from a community cohort study. *Heart* 2009;95:461-7.
2. Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularization or both? Findings from a community cohort study. *Heart* 2009;95:461-7.
3. Anonymous. Ranolazine (Ranexa®). Angor stable: le jeu n'en vaut pas la chandelle. *Revue Prescrire* 2009;29:168-71.
4. Anonymous. Ranolazin (Ranexa®) bei chronisch stabiler Angina pectoris. *Arznei-Telegramm* 2009;40:26-7.
5. Anonymous. Ivabradin – die Entdeckung der Langsamkeit. Die BEAUTIFUL-studie. *Arzneimittelbrief* 2008;42:87-8.
6. Fox K, Ford I, Steg G. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
7. Schröder E. Stabile angor: medicamenteuze behandeling of angioplastiek? *Minerva* 2009;8:92-3. Comment on: Schömig A, Mehili J, de Waha A, et al. A Meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
8. Schömig A, Mehili J, de Waha A, et al. A Meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
9. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
10. Anonymous. Les endoprothèses coronaires pharmaco-actives: profusion de méta-analyses mais intérêt minime. *La Revue Prescrire* 2008;28:916-20.

Aanpak van stabiele angor: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze aanpak van stabiele angor?

Ivabradine

Ivabradine biedt geen bewezen meerwaarde t.o.v. beta-blokkers of calciumantagonisten bij angorpatiënten en heeft vrij veel ongewenste effecten. Er moet ook gelet worden op de mogelijkheid van interacties: ivabradine wordt via CYP3A4 afgebroken en daarenboven wordt het combineren van ivabradine met ondermeer verapamil en diltiazem afgeraden gezien het bradycardiserend effect. De combinatie van ivabradine met beta-blokkers valt buiten de geregistreerde indicaties. De combinatie van ivabradine met langwerkende nitraten of dihydropyridine- calciumantagonisten werd niet bestudeerd. Er werden geen nieuwe studies met ivabradine gevonden¹.

Is er nieuwe evidentie over invasieve behandeling van stabiele angor?

Sirolimus stents vs. paclitaxel stents

Een recente RCT (SORT OUT II), bij 2.098 patiënten gedurende 18 maanden, toonde geen verschil tussen sirolimus- en paclitaxel eluting stents op majeure cardiale incidenten^a. Dit bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche.

- a. Primair samengesteld eindpunt was het optreden van majeure cardiale accidenten: cardiale dood, acuut myocardinfarct, revascularisatie "target lesion" of "target vessel". 9.3% van de patiënten in de sirolimusgroep bereikte het primaire eindpunt, vergeleken met 11.2% in de paclitaxelgroep (HR= 0.83; 95% BI: 0.63-1.08)².

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze aanpak van het cardiovasculair risico?

Anti-aggregantia

Acetylsalicylzuur

Een recent systematisch overzicht³ en de herziene aanbevelingen van het ACCP⁴ pleiten voor een dosis acetylsalicylzuur tussen 75 en 100 mg per dag.

In klinische studies kon geen bijkomend voordeel aangetoond worden van hogere doses acetylsalicylzuur, terwijl het risico van bloedingen toeneemt bij deze hogere doses. Hoewel het niet zeker is of het bloedingsrisico inderdaad verschilt bij doses tussen 75 en 325 mg, kan zelfs een geringe verhoging van dit risico echter een belangrijke klinische impact hebben wegens het zeer grootschalige gebruik van acetylsalicylzuur^{3,4,5}. Recent werd aandacht gevraagd voor de mogelijkheid van een gedaalde werkzaamheid van clopidigrel bij gezamenlijk gebruik met omeprazol⁶.

Voedingssupplementen

Foliumzuur en vitamine B6/B12

In de WINBIT trial^a werd het effect van foliumzuur en vit B12 in combinatietherapie, al dan niet geassocieerd met vitamine B6 in secundaire preventie bij patiënten met coronair lijden of aortaklepstenose nagegaan. Er kon geen daling van het aantal cardiovasculaire events of van de mortaliteit worden aangetoond na 38 maanden^a.

- a. In deze dubbelblinde RCT werden 3.096 patiënten met coronair lijden (84% stabiele angor) geïncludeerd. Patiënten kregen ofwel de combinatie foliumzuur+vitamine B12 of placebo. Beide groepen werden opnieuw gerandomiseerd voor vitamine B6 of placebo (2*2 factorial design). Primair samengesteld eindpunt was mortaliteit, niet-fataal AMI, acute hospitalisatie voor instabiele angor en niet-fataal trombo-embolisch CVA. 422 patiënten bereikten het eindpunt, 219 in de "foliumzuur + vitB12" groep vs. 203 in de placebogroep (HR= 1,09; 95% BI 0,90-1,32). 200 patiënten in de vitamine B6-groep vs. 222 patiënten in de placebogroep (HR= 0,90; 95% BI 0,74-1,09). In geen enkele van de subgroepen kon een effect t.o.v. placebo worden aangetoond⁷.

Referenties

1. Bijl D. Opnieuw bezien: ivabradine. Geneesmiddelenbulletin 2008;42:19-20.
2. Galloe A, Thuesen L, Kelbaek H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. JAMA 2008;299:409-16.
3. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. JAMA 2007;297:2018-24.
4. Patrono C, Collier B, FitzGerald, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:234S-264S.
5. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Welke dosis acetylsalicylzuur in de cardiovasculaire preventie. Folia Pharmacotherapeutica 2008;35:9.
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Antitrombotische behandeling: enkele recente publicaties. Folia Pharmacotherapeutica 2009;36:10-4.
7. Ebbing M, Bleie O, Ueland P, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:795-804.

Aanpak van stabiele angor

Juni 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van september 2004 plus alle informatie uit de updates van januari 2005 t.e.m. januari 2008.

Inhoud

Kernboodschappen	2
Samenvatting en conclusies	3
1. Definitie en epidemiologie	4
2. Natuurlijk verloop - Doelstelling van de behandeling	6
3. Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	6
4. Aanpak van de acute aanval en profylaxie van de acute aanval	7
5. Onderhoudsbehandeling van angor: effect op angoraanvallen en op morbiditeit en mortaliteit	8
5.1. Medicamenteuze aanpak	8
5.2. Invasieve behandeling.	19
6. Effect van cardiovasculaire profylaxie bij angorpatiënten	22
6.1. Niet-medicamenteuze aanpak.	23
6.2. Medicamenteuze aanpak	25
7. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties. . .	29
8. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen bij de onderhoudsbehandeling van angor	30
Referenties.	34

Kernboodschappen

- Behandeling van angor is enerzijds symptomatisch (aanpak van de acute aanval en onderhoudsbehandeling ter preventie van aanvallen) en anderzijds een behandeling ter profylaxie van morbiditeit en mortaliteit.
- Bij de aanpak van de acute aanval worden sublinguale nitraten gebruikt.
- Voor de onderhoudsbehandeling bestaat de meeste evidentie voor de β -blokkers, gevolgd door de calciumantagonisten; β -blokkers hebben daarenboven een gunstig effect op overleving en morbiditeit op lange termijn. De plaats van andere producten in de onderhoudsbehandeling, bv. nitraten (ook als pleisters) en molsidomine, is onduidelijk.
- Angorpatiënten hebben een hoog cardiovasculair risico. Rookstop, oefenprogramma's en dieetmaatregelen hebben een duidelijk bewezen effect op de mortaliteit. Er is bij angorpatiënten zeker een gunstig effect van acetylsalicylzuur. Men zal bij deze patiënten ook sneller statines en ACE-inhibitoren geven dan bij patiënten zonder angor.
- Sommige invasieve interventies geven bij (ernstige) angor een betere symptoomcontrole dan de medicamenteuze aanpak. Een voordeel op overleving en morbiditeit is echter enkel voor chirurgie bewezen, bij patiënten jonger dan 65 met ernstige stenosen; bij bejaarden ziet men geen voordeel.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Stabiele angina pectoris komt frequent voor en verdubbelt het cardiovasculair risico. Deze transparantiefiche gaat niet over instabiele angor, een indicatie voor dringende hospitalisatie.

De aanpak van angina pectoris is drieledig: aanpak van de acute aanval, de onderhoudsbehandeling ter preventie van de angoraanvallen en maatregelen voor cardiovasculaire protectie.

Aanpak van de acute aanval

Nitratderivaten worden gegeven bij een angoraanval en onmiddellijk voor een te verwachten aanval. Isosorbidedinitraat en nitroglycerine sublinguaal (tabletten of aërosol) kunnen gebruikt worden. Toediening van sublinguale nitraten is niet zeer betrouwbaar om een angoraanval te differentiëren van andere thoracale pijn. Er is evenmin bewijs dat men door sublinguale toediening van nitraten bij een gekende angorpatiënt, het verschil kan maken tussen een angoraanval enerzijds en een infarct of instabiele angor anderzijds.

Onderhoudsbehandeling van angor

De β -blokkers zijn de eerste keuze aangezien ze zeker effectief zijn in de symptoomcontrole. Er zijn geen argumenten dat de β -blokkers daarbij onderling verschillen. Na een acuut myocardiinfarct hebben β -blokkers een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit op lange termijn: ook bij patiënten met stabiele angor zonder myocardiinfarct zijn er gunstige resultaten daaromtrent gepubliceerd. Calciumantagonisten zijn als onderhoudsbehandeling waarschijnlijk even doeltreffend als β -blokkers, maar worden minder goed verdragen. Ze komen dus in aanmerking bij contra-indicaties voor β -blokkers of indien β -blokkers niet verdragen worden. Hun rol in de langetermijnpreventie is onduidelijk.

De werkzaamheid van nitraten (ook als pleisters) en van molsidomine als onderhoudsbehandeling is onvoldoende onderbouwd door goede klinische studies. Hun juiste plaats daarbij, en nog meer in de langetermijnpreventie, is niet duidelijk. Ook ivabradine is geen eerste keuze in de onderhoudsbehandeling.

Er zijn gegevens over symptoomverbetering door het toevoegen van een dihydropyridine, diltiazem of isosorbidemononitraat aan een onderhoudsbehandeling met β -blokkers. Ook combinaties van dihydropyridines met nitraten of met andere anti-anginosa zijn beperkt bestudeerd. Voor de combinatie van producten uit de 3 klassen zijn geen studiegegevens beschikbaar.

Percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) blijkt bij angor symptomatisch winst te geven ten opzichte van medicamenteuze behandeling. De meeste studies hierover includeren enkel patiënten met ernstige angor; in sommige studies zijn ook patiënten met milde angor opgenomen. Voor coronaire chirurgie bestaan weinig of geen gegevens over symptoomcontrole. Op overleving en morbiditeit is een beter effect van coronaire chirurgie slechts duidelijk bij patiënten jonger dan 65 met ernstig twee- of drietaklijden. Voor PTCA is hierover geen conclusie mogelijk. Of PTCA met stent gunstiger resultaten geven dan PTCA zonder stent op vlak van morbiditeit en mortaliteit dient nog bewezen te worden in langer durende studies, die een controlegroep includeren.

Algemene cardiovasculaire preventie

Aangezien angorpatiënten een hoog cardiovasculair risico vertonen, is een globale cardiovasculaire aanpak aangewezen. Rookstop, een (indo-)mediterrane dieet en oefenprogramma's hebben bij angorpatiënten (zeker bij deze met antecedenten van acuut myocardinfarct) een duidelijk gunstig effect op de mortaliteit. De impact van deze niet-medicamenteuze benaderingen lijkt minstens vergelijkbaar met deze van de medicamenteuze interventies.

Acetylsalicylzuur vermindert de sterfte en het aantal infarcten bij angorpatiënten, en dient, tenzij contra-indicatie, bij alle angorpatiënten gegeven te worden. Met ACE-inhibitoren en statines zijn geen grootschalige studies bij patiënten met angina pectoris uitgevoerd; wel waren angorpatiënten geïnccludeerd in grote studies met deze producten, en werd ook bij deze patiënten winst vastgesteld.

1. Definitie en epidemiologie

Angina pectoris wordt gekenmerkt door een onaangenaam, meestal retrosternaal gelokaliseerd, drukkend gevoel. De pijn kan tevens gesitueerd zijn ter hoogte van hals, mandibula of armen.

Men spreekt van **stabiele angor** wanneer deze optreedt bij inspanning, emotie, overgang van warmte naar koude en na zware maaltijden, en wanneer de aanvallen gedurende 1 maand blijven bestaan zonder belangrijke toename in ernst⁵. Sommige patiënten ervaren enkel dyspnoe bij inspanning, zonder pijn⁶. Bij stabiele angor verdwijnen de klachten binnen 15 minuten na het verdwijnen van de uitlokkende factor. Soms wordt gezegd dat, voor de definitie van angor, de symptomen praktisch onmiddellijk dienen te verdwijnen na toedienen van een nitraat onder de tong⁷. Nochtans wordt dit in twijfel getrokken na recent onderzoek, waaruit

blijkt dat de diagnostische betekenis van het antwoord op sublinguaal toegediend nitroglycerine te verwaarlozen is⁸.

Angina pectoris wordt in klassen ingedeeld volgens het niveau van inspanning waarbij klachten optreden. De klassen van de New York Heart Association (NYHA) zijn:

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

Angina pectoris berust meestal op atherosclerose van de coronaire arteriën. Nochtans zijn er angorpatiënten met angiografisch normale coronairen. Aortaklepstenose, hypertensieve en hypertrofische cardiomyopathie, coronair spasme (Prinzmetal), anemie of hypoxemie kunnen angina pectoris geven zonder dat er afwijkingen zijn van de coronairen.

In een grote Britse epidemiologische studie met ruim 7.500 personen tussen 35 en 55 jaar, ontwikkelde 11,4% angina over een mediane opvolgperiode van 11 jaar. Meer dan de helft van deze patiënten bleef gedurende deze periode zonder diagnose door een arts; ook bij deze personen had 15,5% een abnormaal ECG⁹. In België bedraagt de incidentie van angina pectoris in de huisartsenpraktijk ongeveer 2,5 per 1000 patiënten¹⁰; de prevalentie bedraagt bij mannen 26 per 1.000 en bij vrouwen 21 per 1.000 per jaar. De incidentie neemt sterk toe met de leeftijd, zowel bij mannen als bij vrouwen en vooral boven de 65 jaar⁷. Angor is geassocieerd met socio-economische deprivatie¹¹.

Bij **silentieuze ischemie** ziet men electrocardiografische tekenen van ischemie zonder klinische symptomen; de betekenis daarvan is onduidelijk; de aanpak is dezelfde als deze van stabiele angor. Bij ongeveer de helft van de angorpatiënten komt ook silentieuze ischemie voor⁷.

Instabiele angor wordt in deze transparantiefiche niet besproken. Bij instabiele angor nemen de angineuze klachten in korte tijd in ernst toe. De aanvallen treden frequenter op of bij lager inspanningsniveau of duren langer. Men spreekt ook van instabiele angor wanneer de klachten optreden binnen de 2 weken na een acuut myocardinfarct of binnen de 2 weken na een percutane coronaire interventie⁷. Bij instabiele angor is dringende hospitalisatie noodzakelijk.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Bij patiënten met angina pectoris kunnen, op basis van hun onderliggende coronairsclerose, complicaties optreden zoals onstabiele angor, myocardinfarct en plotse dood.

Patiënten met stabiele angina pectoris hebben een jaarlijkse mortaliteit van 2 tot 4%. Dit is ongeveer tweemaal hoger dan die van leeftijdsgenoten zonder angina pectoris⁷. Per jaar treedt bij 1 tot 3% een myocardinfarct op⁴⁹.

Ruptuur van een plaque treedt meestal niet op bij stabiele, obstructieve plaques, maar wel bij kwetsbare plaques die bij angiografie geen belangrijke obstructie bleken te geven^{7,12}.

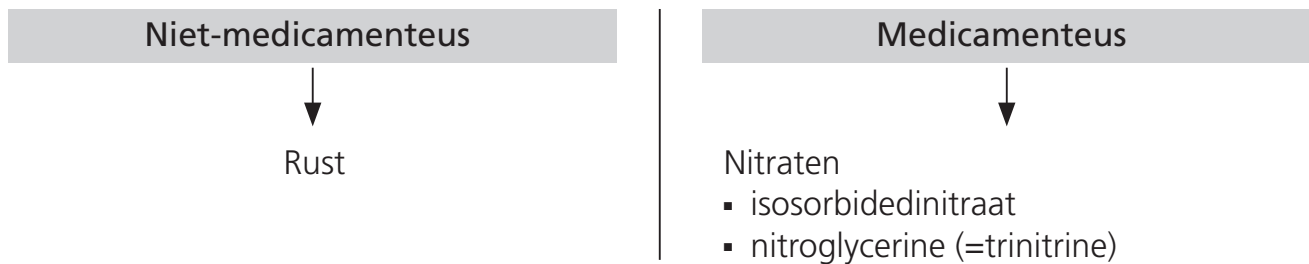
De doelstellingen van de behandeling kunnen als volgt gedefinieerd worden:

- a. wat betreft de behandeling van de acute aanval: een snelle pijnbestrijding
- b. wat betreft de onderhoudsbehandeling:
 - verminderen van het aantal en de ernst van nieuwe aanvallen (symptomatisch)
 - verbeteren van de overleving en verminderen van de morbiditeit.

3. Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

- 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
 - ECG in rust
 - ECG bij inspanning
- Mortaliteit en morbiditeit (ernstige cardiovasculaire aandoeningen, o.a. acuut myocardinfarct).

4. Aanpak van de acute aanval en profylaxie van de acute aanval



4.1. Niet-medicamenteuze aanpak

Wanneer de angoraanval niet verdwijnt na 15 minuten rust, wordt aangeraden nitraten in te nemen⁷. Er is over het effect van rust weinig verschenen. Het is echter wel belangrijk voor angorpatiënten om te weten dat gedoseerde inspanning gunstig is (zie cardiovasculair risico).

4.2. Medicamenteuze aanpak

Nitraten sublinguaal blijven een plaats hebben bij een acute angoraanval en onmiddellijk vóór een te verwachten aanval.

Isosorbidedinitraat en nitroglycerine worden via sublinguale (of correcter oromucosale) weg gebruikt bij een angoraanval of net vóór een inspanning (of emotie) die meestal angor uitlokt^{6,13}. Wanneer bij een aanval de symptomen niet verdwijnen na een tweede en zeker derde dosis nitraat, raadt men aan verder onderzoek te verrichten ter uitsluiting van een acuut myocardinfarct. Hierover werden echter geen specifieke studies gevonden⁷. Sublinguale nitraten toedienen om een angoraanval te differentiëren van andere thoracale pijn blijkt weinig betrouwbaar te zijn (zie Definitie en epidemiologie: p. 4).

Men gaat ervan uit dat isosorbidedinitraat sublinguaal iets trager werkt dan nitroglycerine¹⁴. Sublinguale nitroglycerinetabletten zijn even effectief als sublinguale spray. De spray is te verkiezen bij patiënten met een droge mond of bij patiënten met een gestoorde fijne motoriek, maar de prijs is duidelijk hoger. Nitroglycerinetabletten zijn slechts 8 weken houdbaar wanneer ze uit de originele verpakking verwijderd worden^{15,16}.

5. Onderhoudsbehandeling van angor: effect op angoraanvallen en op morbiditeit en mortaliteit

Medicamenteus



- β -blokkers
- calciumantagonisten
- nitraten
 - nitroglycerine (per os en pleister)
 - isosorbidedinitraat
 - isosorbidemononitraat
- molsidomine
- ivabradine
- varia: nicorandil, ranolazine, trimetazidine

Invasieve behandeling



- percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) met of zonder stent
- coronaire chirurgie

5.1. Medicamenteuze aanpak

- De **β -blokkers** zijn als onderhoudsbehandeling de eerste keuze aangezien ze zeker effectief zijn in de symptoomcontrole, maar ook de morbiditeit en de mortaliteit gunstig beïnvloeden. Er zijn geen argumenten dat voor symptoomcontrole de β -blokkers onderling verschillen.
- **Calciumantagonisten** blijken als onderhoudsbehandeling van angor even doeltreffend te zijn als β -blokkers, maar ze worden minder goed verdragen. Ze kunnen gebruikt worden wanneer β -blokkers wegens contra-indicaties of ongewenste effecten niet bruikbaar zijn. Tijdens en kort na een infarct worden beter geen kortwerkende dihydropyridines (in het bijzonder nifedipine) gegeven.
- De plaats van **nitraten** in onderhoudsbehandeling is onvoldoende onderbouwd door goede klinische studies. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit werd niet bestudeerd.
- Voor **molsidomine** gelden dezelfde opmerkingen als voor nitraten.
- **Ivabradine** is geen eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van stabiele angor.
- Voor een aantal **andere geneesmiddelen** - nicorandil, ranolazine, trimetazidine - werd geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van de reeds bestaande geneesmiddelen.
- Globaal kan gesteld worden dat er onvoldoende studies zijn om een duidelijk zicht te krijgen op de impact van de anti-angineuze middelen op overleving en morbiditeit bij patiënten met stabiele angor, tenzij voor β -blokkers.

- Ondanks monotherapie hebben een aantal angorpatiënten nog aanvallen met weerslag op hun levenskwaliteit. Bij deze patiënten lijkt vanuit fysiopathologisch standpunt een combinatie van verschillende anti-anginosa logisch. Er zijn gegevens over symptoomverbetering door het toevoegen van een dihydropyridine, diltiazem of isosorbidedemononitraat aan een onderhoudsbehandeling met β -blokkers. Ook combinaties van dihydropyridines met nitraten of met andere anti-anginosa zijn beperkt bestudeerd. Voor de combinatie van producten uit de 3 klassen zijn geen studiegegevens beschikbaar. De invloed van combinatietherapie op morbiditeit en mortaliteit is onvoldoende bestudeerd.

◆ WERKZAAMHEID VAN GENEESMIDDELEN TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

β -blokkers versus placebo

In vergelijking met placebo geven β -blokkers een significante winst op het *aantal angoraanvallen*^a. Metoprolol, propranolol en atenolol zijn daarbij best bestudeerd³⁹. De optimale dosis voor β -blokkers werd niet specifiek bestudeerd in gecontroleerd onderzoek. Men adviseert een dosis die een voldoende reductie geeft van de inspanningstachycardie: optimaal bedraagt deze inspanningstachycardie dan hoogstens 75% van de hartfrequentie die aanleiding geeft tot ischemie¹⁸. Daarnaast kan men de dosis afstemmen op de rustpols (tenzij bij producten met ISA). Een rustpols van 55 tot 60 per minuut is voldoende. Bij meer ernstige angor kan men een rustpols van 50 per minuut nastreven, op voorwaarde dat dit niet leidt tot symptomen of dat er geen hartblok ontstaat¹⁸. Pragmatisch wordt de maximaal getolereerde dosis van een β -blokker aangeraden. Het is belangrijk dat bij patiënten met ernstig coronairlijden een behandeling met β -blokkers niet plots wordt stopgezet, gezien het risico van infarct of plotse dood¹³.

Bij stabiele angorpatiënten die geen infarct hebben doorgemaakt, zijn over β -blokkers heel weinig placebo-gecontroleerde studies terug te vinden met morbiditeit en mortaliteit als eindpunt. In één grote studie bij patiënten met milde angor of silentieuze ischemie vermindert atenolol naast de angorklachten ook de *langetermijnmorbiditeit*^a.

In het eerste jaar na een *acuut myocardinfarct* reduceren β -blokkers significant de mortaliteit met 25%¹³. Er is ook minder kans op een recidief van niet-fataal myocardinfarct^b. Dit preventief effect is bewezen voor metoprolol, propranolol en timolol¹⁹. Men ziet geen verschil tussen cardioselectieve en niet-cardioselectieve β -blokkers. De plaats van β -blokkers met intrinsiek sympathicomimetische activiteit (ISA) in secundaire preventie is onduidelijk.

Bij patiënten die reeds β -blokkers namen op het moment van hun infarct, is de overleving 1 maand na infarct 50% hoger dan bij niet-gebruikers (één studie). Deze patiënten kregen β -blokkers om verschillende redenen, dus niet alleen in het kader van stabiele angor¹³.

- a. *In de ASIST-studie bij 306 patiënten met milde angor of silentieuze ischemie geeft atenolol een duidelijke vermindering van de angorklachten versus placebo. In verband met langetermijnmorbiditeit moeten 7 patiënten 1 jaar behandeld worden om bij 1 patiënt een cardiovasculaire verwikkeling (dood, reanimatie voor ventrikeltachycardie / fibrillatie, AMI, hospitalisatie voor onstabiele angor, toename van angor of revascularisatie) te voorkomen; het absoluut risico voor placebo= 25%; voor atenolol= 11%^{1,17}.*
- b. *Na acuut myocardinfarct is op lange termijn de relatieve risicoreductie van de mortaliteit met een β -blokker 20%. De relatieve risicoreductie voor recidief niet-fataal acuut myocardinfarct is 25%¹.*

Calciumantagonisten versus placebo

Dihydropyridines

Dihydropyridines geven een symptomatische verbetering van de angina pectoris (betere inspanningstolerantie en vermindering van het aantal angoraanvallen). In placebo-gecontroleerd onderzoek werden alleen kortdurende studies gevonden^a.

Een aantal oudere studies waarbij een dihydropyridine gegeven werd *tijdens de post-infarctperiode* gaf aan dat er misschien oversterfte werd veroorzaakt^b, maar dit is niet teruggevonden in andere studies^c. Hierdoor is het moeilijk een uitspraak te doen over het effect van dihydropyridines ten opzichte van placebo op morbiditeit en mortaliteit bij angorpatiënten. De gegevens uit vergelijkende studies zijn geruststellend (zie p. 14).

In de belangrijke richtlijnen raadt men af kortwerkend nifedipine in monotherapie te gebruiken, gezien het hypoperfusie en/of reflectoire tachycardie kan uitlokken^{6,11,18}.

- a. *Volgende dihydropyridinecalciumantagonisten hebben angor als indicatie in België: amlodipine, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine. In onze bronnen vonden we gegevens over felodipine en amlodipine. Er zijn in onze bronnen geen studies gevonden met nifedipine in monotherapie versus placebo die het effect van nifedipine specifiek bij angorpatiënten bestuderen^{3c}. In de North of England Guidelines werd een systematisch onderzoek van de literatuur van 1984 tot 1997 uitgevoerd: er werden geen placebo-gecontroleerde studies gevonden met nifedipine in monotherapie, noch over aantal angoraanvallen, noch over het effect op morbiditeit of mortaliteit¹³. Felodipine vermindert het aantal angoraanvallen en het gebruik van nitraten op korte termijn (kleine kortdurende studies: maximale*

opvolging van 4 weken); de optimale dosis bleek 10mg. Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies gevonden die resultaten geven op langere termijn of die het effect van felodipine op morbiditeit of mortaliteit bestuderen^{3a}. Amlodipine vermindert op korte termijn het aantal angoraanvallen en het gebruik van nitraten in vergelijking met placebo: enkele studies met een 300-tal patiënten werden gevonden. De behandelingsduur bedraagt 4 tot 6 weken^{3b,13}. Er zijn geen studies gevonden over het effect van amlodipine op mortaliteit.

- b. Eén systematische review (24 RCT's) vermeldt een odds ratio voor mortaliteit van dihydropyridines versus placebo van 1,16 (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,99 tot 1,35) na een acuut myocardinfarct of bij instabiele angor. In verschillende afzonderlijke RCT's verhoogt de mortaliteit, in het bijzonder wanneer dihydropyridines vroeg na het infarct worden opgestart in hoge dosis, zonder toevoeging van een β -blokker¹. In een meta-analyse van RCT's concludeerde men dat patiënten met een acuut myocardinfarct een verhoogd mortaliteitsrisico hebben wanneer zij voorafgaandelijk om uiteenlopende redenen behandeld werden met nifedipine. Dit was vooral het geval met kortwerkend nifedipine en met een hoge dagdosis van 60 mg²⁰.
- c. Een grote retrospectieve cohortstudie includeerde 141.041 patiënten met acuut myocardinfarct in de voorgeschiedenis; er werd geen verband gezien tussen het gebruik van calciumantagonisten (dihydropyridines en niet-dihydropyridines) en mortaliteit na 30 dagen en na 1 jaar²¹.

Niet-dihydropyridines (verapamil, diltiazem)

Verapamil geeft een betere inspanningstolerantie en minder angoraanvallen dan placebo^a.

Diltiazem blijkt een betere inspanningstolerantie te geven dan placebo. Er zijn zeer weinig studies over het verminderen van de angoraanvallen^b.

Langetermijnstudies die niet-dihydropyridinecalciumantagonisten vergelijken met placebo bij patiënten met stabiele angor die geen infarct hebben doorgemaakt, werden niet gevonden.

- a. Verapamil: 1 studie, 278 patiënten met stabiele angor; follow-up 4 weken; betere inspanningstolerantie; enkel bij hooggedoseerd verapamil (360 en 540 mg per dag) een daling van het aantal angoraanvallen¹³.
- b. Diltiazem: een vijftal studies werd gevonden bij meer dan 390 patiënten met enkel inspanningstolerantie als eindpunt. Eén studie vermeldt een daling van het aantal angoraanvallen. De bestudeerde doses variëren van 60 mg tot 480 mg per dag (met gereguleerde afgifte), verdeeld over twee giften. Hogere dagdoses (boven 120 mg) zijn effectiever dan lagere¹³.

Nitraten versus placebo

Er zijn zeer weinig studies die orale nitraten in onderhoudsbehandeling vergelijken met placebo. Voor de nitraatpleisters bestaan meer studies die een effect documenteren^a. Men dient bij eender welke toedieningsvorm van nitraten rekening te houden met tolerantie. Men neemt aan dat, indien de concentratie van nitraten in het organisme vrij constant blijft, het vaatverwijdend effect na 6 tot 8 uur

vermindert, met als gevolg vermindering tot verlies van doeltreffendheid. Bij gebruik van pleisters of orale preparaten met vertraagde vrijstelling wordt daarom een nitraatvrije periode van 8 tot 12 u aangeraden⁷.

Over het effect van nitraten versus placebo op morbiditeit of mortaliteit zijn geen studies beschikbaar.

- a. *Meerdere studies met pleisters in continue toediening (waaronder een meta-analyse), toonden een effect op de inspanningstolerantie (verbetering met ongeveer 1 minuut na 4 uur, maar niet na 24 uur. In de North of England Guidelines wordt slechts 1 studie vermeld waarbij het nitraatvrij interval van 12 uur gerespecteerd werd: nitraatpleisters geven een verbetering van de inspanningstolerantie met één minuut ook na een maand behandeling, maar er is geen effect op het aantal angor aanvallen of het gebruik van nitroglycerine. Hoge doses zijn effectiever dan lage¹³.*

Molsidomine versus placebo

Er worden in de literatuur weinig klinische studies gevonden over molsidomine. Dit is ondermeer te wijten aan het feit dat molsidomine slechts in een beperkt aantal landen gecommmercialiseerd is (bv. niet in GB, VS of Nederland).

Over het effect van molsidomine versus placebo werden in onze bronnen geen studies teruggevonden met het aantal angoraanvallen als eindpunt. Er bestaan wel enkele studies waarbij een positief effect op de inspanningstolerantie werd vastgesteld^{3e,a}. De hypothese dat geen tolerantie optreedt bij molsidomine, werd niet in klinische studies bevestigd^{3e}.

Langetermijnstudies met mortaliteit en morbiditeit als eindpunten werden evenmin teruggevonden.

- a. *Aangezien molsidomine in België beschikbaar is en ruim gebruikt wordt, werd ook buiten onze klassieke bronnen gezocht. We beperkten ons tot studies met een controlegroep. Via een Medline-search werd een aantal kleine, kortdurende studies gevonden die molsidomine vergelijken met placebo. Studies met alleen ECG eindpunten werden niet opgenomen. Op basis van de studies met klinische eindpunten (aantal angoraanvallen, inspanningstolerantie) is het moeilijk de juiste plaats van molsidomine te bepalen:*
 - *er blijkt een beperkt effect op het inspanningsvermogen (Eur J Clin Pharmacol 2003;59:227-32: n=28 gedurende 24u; Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1984;22:246-9: n= 59 gedurende 4 weken; Acta Cardiol 1982;37:23-30: n=5 gedurende 4 weken);*
 - *het optreden van tolerantie wordt in sommige studies wel gemeld (Eur Heart J 1991;12:994-9: n=10 gedurende 4 dagen; Jpn Circ J 1983;47:1398-405: n=8 gedurende 6 weken); in andere wordt dit niet gemeld (J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:271-6: n=90 gedurende 6 weken; J Cardiovasc Pharmacol 1995;25:558-63: n=50 gedurende 2 weken);*
 - *effecten op lange termijn worden nergens gemeld tenzij in 1 studie die na 1 jaar geen verschil vindt op vlak van morbiditeit en mortaliteit tussen placebo en mol-*

sidomine 3 x 8 mg (Dtsch Med Wochenschr 2003;128:1333-7: n=166 gedurende 6 maanden).

Ivabradine versus placebo

Ivabradine is sinds september 2007 beschikbaar in België. Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknop. Het is geen eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van stabiele angor. Ivabradine is immers niet doeltreffender dan atenolol of amlodipine, en leidt tot meer coronaire problemen of ritmestoornissen^a. Het is geïndiceerd wanneer beta-blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. De belangrijkste ongewenste effecten zijn bradycardie, eerste graads AV-blok en stoornissen ter hoogte van de retina⁴⁶.

- a. Twee studies waar het effect van ivabradine vergeleken werd met atenolol of amlodipine toonden geen beter anti-angineus effect van ivabradine over een periode van 1 jaar. Ernstige coronaire problemen (3,8% versus 1,5% atenolol) en ernstige ritmestoornissen (1,3% versus 0,7% atenolol; 0,6% versus 0,2% amlodipine) kwamen significant meer voor met ivabradine^{47,48}.

Trimetazidine versus placebo

Trimetazidine is afgeleid van piperazine en is verwant aan flunarizine. Het is niet beschikbaar op de Belgische markt (juni 2008). Het product heeft een beperkt effect op het aantal angoraanvallen. De invloed van trimetazidine op overleving of het optreden van een acuut myocardinfarct werd niet onderzocht⁴⁹.

Ranolazine versus placebo

Ranolazine behoort zoals trimetazidine tot de piperazines. Het is niet beschikbaar op de Belgische markt (juni 2008). Er werden geen placebo-gecontroleerde studies gevonden in monotherapie, wel in combinaties (zie p. 17). Het effect op mortaliteit of morbiditeit werd niet onderzocht.

Nicorandil versus placebo

Nicorandil is een kaliumkanaalopener. Het is niet beschikbaar op de Belgische markt (juni 2008). Nicorandil verlengt bij inspanningstest de tijd tot optreden van angor. Zoals met nitraten is tolerantie beschreven²².

Nicorandil vermindert de totale mortaliteit niet, maar zou wel het aantal cardiovasculaire complicaties verminderen^a.

- a. 1 RCT bij 5.126 patiënten; nicorandil 20 mg 2 maal per dag versus placebo; gemiddelde opvolging: 1,6 jaar. Nicorandil vermindert het aantal cardiovasculaire complicaties van 17% naar 14,7%²³. Men moet 43 patiënten behandelen gedurende 1,6 jaar om 1 complicatie te vermijden. Bij de geïncludeerde patiënten had 66% een acuut myocardinfarct doorgemaakt en slechts 57% werd behandeld met een β -blokker. 56% kreeg een statine en 30% een ACE-inhibitor.

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

β-blokkers onderling

Er zijn nauwelijks onderzoeken die β-blokkers onderling vergelijken in de behandeling van angina pectoris^a. Op basis van onrechtstreekse vergelijking wordt aanvaard dat er bij de symptoomcontrole geen verschil is tussen de β-blokkers onderling, welke ook hun bijkomende eigenschappen zijn (selectiviteit, intrinsiek sympaticomimetisme of ISA, vasodilaterend effect).

Omtrent het cardioprotectief effect na een acuut myocardinfarct is er geen verschil gevonden tussen β-blokkers met of zonder cardioselectiviteit. Er is wel onduidelijkheid over het cardioprotectief effect van β-blokkers met ISA in de secundaire preventie na AMI^b.

- a. *In de North of England Guidelines werd een systematische search uitgevoerd van de literatuur vanaf 1984 tot 1997. Er werd geen enkele studie gevonden die β-blokkers onderling vergeleek in angorthérapie¹³.*
- b. *Een aantal studies deed twijfels rijzen of β-blokkers met ISA wel evenveel winst gaven als andere β-blokkers; een latere studie met acebutolol gaf toch significante mortaliteitswinst na 1 jaar (6% mortaliteit versus 11% in de placebogroep)¹.*

Calciumantagonisten onderling

Voor wat betreft symptoomcontrole zijn er geen studies gevonden die ons helpen te kiezen tussen dihydropyridines onderling. Op fysiopathologische gronden wordt kortwerkend nifedipine vermeden bij angorpatiënten, gezien de bruske vasodilatatie kan leiden tot bloeddrukval met hypoperfusie, en/of tot reflectoire tachycardie.

Diltiazem is even doeltreffend als amlodipine voor wat betreft symptoomcontrole en inspanningstesten. Bij diltiazem ziet men wel minder oedeem^a.

- a. *Eén studie bij 67 patiënten met stabiele angor met diltiazem 360mg vertraagde vrijstelling en amlodipine (10mg) met een duur van 4 weken actieve therapie⁵⁰.*

Nitraten onderling

Isosorbidedinitraat en isosorbidemononitraat lijken in onderhoudsbehandeling even effectief voor symptoomreductie^{6,11}. Gebruik van nitroglycerinepleisters biedt geen voordelen ten opzichte van de orale vormen^{a,7}.

- a. *In een meta-analyse werd het effect van verschillende nitraten en/of verschillende toedieningsvormen vergeleken. Er werden geen significante verschillen vastgesteld²⁴.*

Calciumantagonisten versus β -blokkers

Het effect van β -blokkers op het aantal angoraanvallen blijkt iets groter dan dat van de calciumantagonisten^a. In de beschikbare studies werden de β -blokkers propranolol, atenolol en metoprolol vergeleken met nifedipine, amlodipine, verapamil of diltiazem²⁵.

In vergelijking met calciumantagonisten geven β -blokkers significant minder uitval omwille van ongewenste effecten^a.

In studies waarin angorpatiënten zowel met als zonder infarct in de voorgeschiedenis waren geïncorporeerd, bleek er geen verschil in mortaliteit of optreden van acuut myocardinfarct tussen calciumantagonisten en β -blokkers. Dit geldt echter niet voor de periode onmiddellijk na het infarct: tijdens die periode zijn calciumantagonisten tegenaangewezen. Ook bij het afzonderlijk analyseren van de studies met nifedipine zag men geen verschil met β -blokkers^a. De meeste studies waren van korte duur, maar ook in twee langerdurende studies^{b,c} zag men geen verschil in cardiale mortaliteit en myocardinfarct.

a. In een grote meta-analyse werd het effect van β -blokkers, calciumantagonisten en nitraten vergeleken. Propranolol werd gebruikt in 27 studies, atenolol in 19 studies, metoprolol in 13 studies en nifedipine in 26 studies. Van de studies die β -blokkers vergelijken met calciumantagonisten, zijn er 32 (2.234 patiënten) die het aantal angoraanvallen evalueren.

De behandelingsduur in de studies bedraagt gemiddeld 9 weken; 35% van de patiënten had een acuut myocardinfarct in de voorgeschiedenis²⁵. In deze meta-analyse worden zowel symptoomcontrole, ongewenste effecten, cardiale mortaliteit als acuut myocardinfarct geëvalueerd. Er werd nog één RCT gepubliceerd na deze meta-analyse met dezelfde conclusies³⁹.

β -blokkers geven 0,31 minder angina-episodes per week dan calciumantagonisten (95% betrouwbaarheidsinterval van -0,62 tot 0; $p=0,05$). Dit leidt niet tot significant minder gebruik van kortwerkende nitraten bij de patiënten met β -blokkers²⁵.

In een bijkomende RCT met 127 angorpatiënten met minstens drie angoraanvallen per week blijkt amlodipine even doeltreffend als metoprolol⁵⁰.

b. De APSIS-studie: 809 patiënten (> 70 jaar) met stabiele angor. Metoprolol 200 mg 1 maal per dag wordt vergeleken met langerwerkend verapamil 240 mg 2 maal per dag. De patiënten werden 6 tot 75 maanden opgevolgd^{13,26}.

c. De TIBET-studie: 682 patiënten met stabiele angor; follow-up van gemiddeld 2 jaar. Atenolol 50 mg 2 maal per dag wordt vergeleken met nifedipine 20 mg met vertraagde vrijstelling 2 maal per dag²⁷.

β -blokkers versus langwerkende nitraten

Er zijn slechts enkele kleine kortdurende studies die β -blokkers vergelijken met nitraten. In die studies hadden nitraten hetzelfde effect als β -blokkers op vlak van aantal angoraanvallen, gebruik van sublinguale nitraten en uitval omwille van on-

gewenste effecten^a. De studies zijn echter te klein om conclusies te kunnen trekken³⁹. Er werden geen lange termijnstudies gevonden die β -blokkers en nitraten vergelijken op vlak van mortaliteit en morbiditeit.

- a. *Meta-analyse van 6 RCT's (directe vergelijkingen) met in totaal 258 patiënten; 39% van de patiënten heeft voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct; de gemiddelde behandelingsduur in de studies bedraagt slechts 5 weken²⁵.*

Calciumantagonisten versus nitraten

Ook hier zijn slechts kortlopende studies beschikbaar. Voor de symptoomcontrole zouden nitraten even effectief zijn als calciumantagonisten, zonder verschil in het aantal angoraanvallen, het gebruik van sublinguale nitraten en uitval omwille van ongewenste effecten^a. De omvang van de studies is weliswaar te gering om betrouwbare conclusies te kunnen trekken³⁹.

Eén studie die het effect van amlodipine (5 à 10 mg) vergelijkt met dat van langwerkende nitraten bij stabiele angor, toont dat de inspanningsduur meer verlengt met amlodipine dan met langwerkende nitraten^b. Vergelijkende studies over morbiditeit en mortaliteit werden niet gevonden.

- a. *Meta-analyse van 12 RCT's met vergelijking tussen calciumantagonisten en nitraten, met in totaal 843 patiënten. 46% van de patiënten maakte eerder een acuut myocardinfarct door. De gemiddelde behandelingsduur in de studies bedraagt 3 weken²⁵.*
b. *Studie van 28 weken bij 97 bejaarden met stabiele angor met amlodipine (5 à 10 mg) en isosorbidedimonitraat 25 à 50 mg per dag⁵⁰.*

Molsidomine versus andere anti-anginosa

Er werden in onze bronnen geen studies gevonden die molsidomine vergelijken met andere anti-anginosa^a.

- a. *Aangezien molsidomine in België beschikbaar is en ruim gebruikt wordt, werd buiten onze klassieke bronnen via Medline gezocht naar studies waarbij molsidomine rechtstreeks werd vergeleken met een ander anti-anginosum.*
- *Molsidomine versus isosorbidedinitraat*
Bij 10 patiënten zag men bij inspanningstesten hetzelfde effect met isosorbidedinitraat 40 mg of molsidomine 8 mg; na 4 dagen zag men tolerantie ontstaan voor beide producten (Eur Heart J 1991;12:994-9). In een enkel-blind onderzoek bij 59 patiënten zag men bij 2 weken behandeling met isosorbidedinitraat 40 mg per dag, na 4 weken geen effect meer; bij molsidomine 8 mg per dag was er wel nog een merkbaar effect op het inspannings-ECG (Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1984;22:246-9).
 - *Molsidomine versus β -blokkers*
Bij 39 patiënten behandeld gedurende 4 weken, zag men geen verschil in aantal angoraanvallen, maar significant minder gebruik van sublinguale nitraten in de propranololgroep (Eur Heart J 1983;4:655-81).

Nicorandil versus isosorbidedemononitraat

Nicorandil is minder werkzaam dan isosorbidedemononitraat voor het verminderen van het aantal angoraanvallen²².

Voor morbiditeit en mortaliteit werden geen vergelijkende studies gevonden.

Trimetazidine versus β -blokkers of nitraten

Trimetazidine is niet effectiever dan propranolol voor het verminderen van het aantal angoraanvallen^a. Over andere eindpunten zijn er geen gegevens.

- a. 1 studie bij 149 mannen; 3 maanden behandeling met trimetazidine (20 mg 3 maal per dag) of propranolol (40 mg 3 maal per dag)^{3f}.

◆ COMBINATIES VAN ANTI-ANGINOSA

Combinatie nifedipine + andere anti-anginosa

Het toevoegen van langwerkend nifedipine bij patiënten die reeds andere anti-anginosa nemen, geeft geen voordeel op harde eindpunten als mortaliteit, AMI en refractaire angor bij patiënten die reeds andere anti-anginosa nemen^a. De studie toont anderzijds wel aan dat deze langwerkende calciumantagonist ook na bijna 5 jaar veilig is bij patiënten met stabiele angor; de mortaliteit is niet toegenomen.

- a. Zestig mg/d langwerkend nifedipine bij 3.825 patiënten versus 3.840 patiënten behandeld met placebo gedurende 4,9 jaar. Tachtig procent kreeg een basisbehandeling met β -blokkers en 60% met nitraten. Tachtig procent nam acetylsalicylzuur, 63% statines en 20% een ACE-inhibitor. 52% van de patiënten had een acuut myocardinfarct in de voorgeschiedenis⁵¹.

Combinatie β -blokkers + calciumantagonisten

De best onderbouwde associatie betreft het toevoegen van een dihydropyridine of diltiazem aan een onderhoudsbehandeling met een β -blokker^a. Bij de combinatie met diltiazem moet men rekening houden met de kans op ernstige bradycardie en AV-blok. De combinatie van verapamil en β -blokkers moet vermeden worden^{1,3d,3c}.

- a. In the North of England Guidelines¹³ werden 6 studies gevonden die de associatie van een dihydropyridine aan β -blokkers onderbouwen, meestal op basis van lichte verbetering van de inspanningstesten. De auteurs rapporteren echter ook 3 studies die geen additief effect toonden, o.a. de langlopende TIBET-studie. In La Revue Prescrire vermelden de auteurs gegevens over de combinatie van β -blokkers met felodipine^{3a}, amlodipine^{3b} en nifedipine met vertraagde vrijstelling^{3c}. Deze studies onderbouwen de doeltreffendheid van deze combinaties. Een combinatie van een β -blokker met nifedipine gaf betere resultaten dan een combinatie van β -blokkers met isosorbidedinitraat.

In één studie werd voor de associatie van diltiazem aan een bestaande therapie met β -blokkers een daling gezien van het aantal angoraanvallen en een betere inspanningstolerantie¹³.

Combinatie β -blokkers + nitraten

Er zijn beperkte gegevens over symptoomverbetering bij de combinatie van β -blokkers met nitraten; omtrent de combinatie van β -blokkers met nitraatpleisters zijn de gegevens weinig overtuigend^a.

- a. *In the North of England Guidelines¹³ werden 2 studies gevonden met isosorbidedimonittraat toegevoegd aan β -blokkers, waarbij de nood aan sublinguale nitroglycerine verminderde. Voor nitroglycerinepleisters toegevoegd aan een β -blokker vonden de auteurs één studie die een verbeterde inspanningstest gaf, zonder vermindering van het aantal angoraanvallen of van het nitroglycerinegebruik. In de ACC/AHA-richtlijnen¹⁸ worden 2 studies vermeld die bij chronische behandeling met propranolol, een verbeterde inspanningstolerantie tonen na eenmalige toediening van isosorbidedinitraat.*

Combinatie calciumantagonisten + nitraten

Deze combinatie wordt gebruikt, maar studies die een gunstig effect tonen, werden niet gevonden^{a,13,18}.

- a. *Via de referenties van de ACC/AHA-richtlijn werd 1 studie gevonden waarbij het toevoegen van isosorbidedimonittraat aan een behandeling met diltiazem na 2 weken behandeling geen effect had¹⁸.*

Combinatie molsidomine + β -blokkers

In onze bronnen werden geen studies gevonden over deze associatie. Via een Medline-search konden hierover twee studies met een controlegroep opgespoord worden. De resultaten zijn niet overtuigend^a.

- a. *Bij 12 patiënten op een β -blokker gaf een eenmalige toediening van 8 mg molsidomine een lichte verbetering van de inspanningstolerantie (Am Heart J 1985;109:678-81). Na 2 weken zag men bij 31 patiënten met ernstige angor onder behandeling van metoprolol een niet-significante toename van de inspanningscapaciteit met molsidomine (Eur J Clin Pharmacol 1985;28:109-11).*

Varia

Associatie van trimetazidine aan een β -blokker (metoprolol) geeft hooguit een extra vermindering van 1 angoraanval per week^{3h}. De associatie van trimetazidine met propranolol werd vergeleken met de associatie van isosorbidedinitraat met propranolol. Het is niet duidelijk of er werkelijk een verschil is tussen beide groepen in gebruik van nitroglycerine^a. Het associëren van trimetazidine aan diltiazem zou resulteren in verdere reductie van het aantal angoraanvallen^{3f}.

- a. 1 studie bij 53 patiënten, met onvoldoende verbetering door propranolol (120 mg per dag); behandeling gedurende 2 maanden met propranolol (120 mg per dag) met ofwel trimetazidine (60 mg per dag) of isosorbidedinitraat (30 mg per dag). De verminderte nood aan nitroglycerine die gevonden werd met trimetazidine is betwistbaar omdat bij trimetazidine de maximale dosis gebruikt werd, terwijl dit niet het geval was voor isosorbidedinitraat^{3f}.

Ranolazine, toegevoegd aan atenolol, geeft 1 angoraanval per week minder ($p < 0.02$). Ranolazine, toegevoegd aan amlodipine of diltiazem, geeft 1 angoraanval per week minder ($p < 0.02$)²⁸.

Bij angorpatiënten met normale linkerventrikelfunctie die een optimale therapie met een β -blokker krijgen, heeft het toevoegen van een ACE-inhibitor een positief effect op de inspanningstolerantie. Enalapril verhoogt de ischemiedrempel¹⁸.

5.2. Invasieve behandeling

Percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) blijkt meer symptomatische winst te geven dan medicamenteuze behandeling. Voor coronaire chirurgie zijn weinig of geen gegevens over de symptoomcontrole. Wat betreft overleving en morbiditeit is een voordeel van coronaire chirurgie in vergelijking met medicamenteuze behandeling slechts duidelijk bij patiënten jonger dan 65 met ernstig twee- of drietakslijden; voor PTCA is daaromtrent geen conclusie mogelijk. Over de juiste waarde van **stents** (en "drug eluting stents") dienen de resultaten van langer durende studies, die ook een controlegroep includeren, te worden afgewacht.

PTCA versus enkel medicatie

De vraag is of onmiddellijke PTCA de prognose op lange termijn verbetert bij patiënten met stabiele coronaire aandoeningen die optimaal medisch begeleid worden.

Patiënten met stabiel coronairlijden, waarvan de meeste een infarct hadden doorgemaakt, hebben na een PTCA minder angor dan patiënten die enkel medicatie krijgen^a. Anderzijds is bij patiënten die een PTCA ondergaan, vaker (spoed) coronaire chirurgie nodig en is er tijdens en kort na de PTCA een verhoogd risico van acuut myocardinfarct. Er is geen verschil in mortaliteit en morbiditeit^{a,b}.

Specifiek bij bejaarden met stabiele angor vindt men na 4 jaar geen effect van een vroege invasieve therapie op mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, ernst van de angorklachten en levenskwaliteit. Wel daalt het aantal hospitalisaties voor cardiale problemen^c.

- a. *Meta-analyse van 6 RCT's; 1.904 patiënten, waarvan 59% met voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct; follow-up van 6 tot 57 maanden¹. De RCT's uit deze meta-analyse dateren van 1992 tot 1999. Drie studies includeren ook patiënten zonder symptomatische angor. Na PTCA heeft 53% angor versus 70% met medicatie (NNT=6; 95% betrouwbaarheidsinterval van 3 tot 637)^{4b}. Er is geen significant verschil tussen PTCA en medicatie in globale morbiditeit en mortaliteit (mortaliteit: relatief risico=1,32; 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,65 tot 2,70; acuut myocardinfarct: relatief risico=1,42; 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,90 tot 2,25)¹.*
- b. *In de later verschenen COURAGE-studie werden 2.287 patiënten met coronairlijden, met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar, asymptomatisch of met stabiele angor, opgevolgd gedurende 5 jaar. Minstens 94% kreeg acetylsalicylzuur, 92% statines, 84% een β -blokker en 72% een ACEI of sartaan. De stenosegraad bij asymptomatische patiënten met bewezen coronaire ischemie moest minimaal 70% bedragen en bij patiënten met angorklachten minimaal 80%. Vergeleken met optimale medische begeleiding (medicatie en aanpassing leefstijl) verlaagde PTCA (al dan niet met stent, meestal bare metal-stents) de mortaliteit en het aantal myocardinfarcten niet. De mortaliteit in deze studie bedroeg 1,7% in beide groepen. Patiënten die enkel medische begeleiding kregen, hadden wel meer nood aan revascularisatie (31% vs 21%) wegens verergering van de klachten. Specifiek bij angorpatiënten was de symptoomcontrole iets beter met PTCA vergeleken met een medische aanpak. In de totale groep zag men enkel de eerste 3 jaar een matige verbetering van de klachten, na 5 jaar waren de klachten in beide groepen gelijk⁵².*
- c. *Opvolging na 4 jaar van de TIME-studie bij 282 bejaarden tussen 75 en 91 jaar, bij wie in de invasieve groep 54% PTCA en 20% coronaire chirurgie onderging. Na 4 jaar wordt geen effect gevonden van een vroege invasieve therapie op mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, ernst van de angorklachten en levenskwaliteit bij oudere patiënten. Wel daalt het aantal hospitalisaties voor cardiale problemen significant van 45% naar 12%. Er moeten 4 patiënten een invasieve behandeling krijgen om één hospitalisatie te vermijden bij een follow-up van 4 jaar. Het gemiddelde gebruik van anti-anginosa blijft lager na 4 jaar in de invasief behandelde groep⁵³.*

Coronaire chirurgie (CABG) versus medicatie

De invloed op de angorklachten en de levenskwaliteit wordt zelden gerapporteerd. In de studies werden vooral patiënten met twee- of drietaklijden jonger dan 65 jaar geïnccludeerd. In deze groep blijkt dat CABG in vergelijking met enkel medicatie de mortaliteit na 5 jaar vermindert met 40% en na 10 jaar met ongeveer 20%. Op korte termijn (na 30 dagen en na 1 jaar) is de mortaliteit na CABG echter hoger dan met enkel medicatie. Van de patiënten die aanvankelijk enkel medicatie kregen, onderging 40% een CABG over een periode van 10 jaar^a.

- a. *Eén systematische review (7 RCT's, 2.649 patiënten, waarvan 60% met voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct). Slechts weinig patiënten behoorden tot een hoog-risicocategorie. Op het ogenblik van inclusie in de studie kreeg slechts 50% een behandeling met β -blokkers en slechts 3% een onderhoudsbehandeling met acetylsalicylzuur. Het relatief risico van dood na chirurgie versus na enkel medicatie bedraagt na 5 jaar 0,61 (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,48 tot 0,77) en na 10 jaar 0,83 (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,70 tot 0,98)¹.*

PTCA met stent vs PTCA zonder stent

PTCA met stent vermindert het risico van restenose in vergelijking met PTCA zonder stent. Men vindt geen verschil in mortaliteit of voorkomen van AMI^a.

- a. *Meta-analyse (29 studies, 9.918 patiënten); odds ratio voor PTCA + stent versus PTCA zonder stent wat betreft restenose= 0,59 (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,50 tot 0,68); odds ratio voor de nood aan herhaling van revascularisatie-procedure= 0,59 (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,50 tot 0,68). De studies zijn niet blind uitgevoerd, waardoor het effect mogelijk overschat werd³⁰.*

Vergelijkende studies tussen stents onderling

Met stents die sirolimus (een immunosuppressivum) of paclitaxel (een antitumoraal middel) vrijstellen, vond men in vergelijking met klassieke stents een daling van het risico van restenose^{a,54-57}.

Het effect op mortaliteit en morbiditeit op lange termijn blijft af te wachten⁵⁸. Steeds meer wordt melding gemaakt van ongewenste effecten, o.a. trombose en plotse dood⁵⁹. Vergeleken met een bare metal-stent (BMS) vermindert een drug eluting-stent (DES) het risico op overlijden niet⁶⁰. De gegevens over veiligheid, o.a. stenttrombose, blijven tegenstrijdig. Uit cohortonderzoek blijkt dat een DES-stent een beperkte winst geeft mbt. revascularisatie (15,2 vs. 16,5%; ARR 1,3%). Deze gegevens komen niet overeen met de bevindingen uit RCT's, waaruit blijkt dat het aantal revascularisaties met DES-stent beduidend lager is (7,5 tot 15%). Het betreft hier echter grotendeels asymptomatische restenosen die vastgesteld werden bij routinematig angiografisch onderzoek, dat deel uitmaakt van het studieprotocol⁶¹. Of er relevante verschillen zijn tussen paclitaxel stents en sirolimus stents is niet duidelijk^b.

- a. *Kleinschalige studies met een relatief korte opvolgperiode. Ze leveren geen informatie over het gebruik van "drug eluting stents" bij hoogrisicopatiënten zoals diabetici en patiënten die reeds een acuut myocardinfarct doormaakten³¹⁻³⁴.*
- b. *Volgens een meta-analyse van 6 RCT's bij 3.669 patiënten met coronair hartlijden blijken sirolimus stents minder restenose te geven (9,3%) dan paclitaxel stents (13,1%) op korte termijn (6-9 maanden); andere eindpunten geven geen significante verschillen. In de REALTY Trial bij 1.386 patiënten, waarvan meer dan 50% met stabiele angor, vindt men daarentegen geen verschil in restenose of ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten na 8 maanden tussen sirolimus en paclitaxel stents⁶²⁻⁶⁴. Er was geen verschil voor de uitkomsten thrombose, mortaliteit en myocard infarct.*

Combinatie van stents met medicatie

Na het plaatsen van een stent wordt meestal tijdelijk een anti-aggregerende behandeling ingesteld met clopidogrel en acetylsalicylzuur. Wanneer men clopidogrel 6 maanden na het plaatsen van een stent stopzet, ziet men meer cardiale mortaliteit en acute myocardinfarcten in de groep die een drug eluting-stent (DES) kreeg,

dan in de groep met een bare metal-stent (BMS)^a. Bij toevoeging van clopidogrel aan de DES-stent gedurende 12 maanden is het risico van mortaliteit verminderd^b. Daarom wordt in sommige richtlijnen de combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel gedurende 12 maanden aangeraden na het plaatsen van een DES-stent. Men moet hierbij wel het toegenomen risico op bloedingen goed afwegen⁶⁵.

- a. De NNH voor cardiale mortaliteit en acuut myocardiinfarct bedroeg in een observationele studie 28 (95% BI van 17 tot 112)⁶⁶.
- b. Een observationele studie met methodologische beperkingen toonde in de groep die een DES-stent kreeg vermindering van de mortaliteit bij toevoeging van clopidogrel. In een studie van 24 maanden met in totaal 4.666 patiënten, zag men op het eind van de studie een daling van de mortaliteit (-3,5%; 95% BI van -5,9 tot -1,1) bij de patiënten met een DES-stent die 12 maanden clopidogrel gebruikt hadden^{67,68}. In de BMS-groep werd geen winst gevonden bij toevoeging van clopidogrel.

6. Effect van cardiovasculaire profylaxie bij angorpatiënten

Niet-medicamenteus

- Rookstop
- Dieet
- Oefentherapie
- Stressmanagement

Medicamenteus

- Anti-aggregantia:
 - acetylsalicylzuur
 - clopidogrel
 - ticlopidine
 - dipyridamol
- Vitamine K-antagonisten
- ACE-inhibitoren
- Cholesterolverlagende middelen

Een aantal basisbehandelingen van angor heeft bewezen de lange termijnmortaliteit of morbiditeit te beïnvloeden (β -blokkers, calciumantagonisten en invasieve technieken: zie hoger). Bij angorpatiënten met hun globaal verhoogd cardiovasculair risico, worden ook geneesmiddelen aangeraden die geen effect hebben op de angorklachten maar wel op het cardiovasculaire risico. Hierover bestaan slechts weinig studies die uitsluitend angorpatiënten includeren: deze studies worden hier besproken. Anderzijds werden in interventiestudies rond cardiovasculair risico vaak ook angorpatiënten opgenomen, naast patiënten met andere risicofactoren: ook deze studies worden hier besproken. Waar mogelijk worden relevante gegevens over angor-patiënten specifiek toegelicht, maar afzonderlijke analyses voor deze subgroep zijn zelden beschikbaar.

6.1. Niet-medicamenteuze aanpak

Rookstop, een (indo-)mediterraan dieet en oefentherapie hebben bij angorpatiënten (en bij patiënten met antecedenten van acuut myocardinfarct) een duidelijk positief effect op de mortaliteit en de morbiditeit. De impact van deze niet-medicamenteuze interventies lijkt minstens even groot als de impact van de medicamenteuze interventies, maar vergelijkend onderzoek ontbreekt.

Effect van rookstop

Zoals bij alle patiënten met cardiovasculair lijden, is rookstop ook bij angorpatiënten absolute prioriteit. Na 8 jaar daalt de totale mortaliteit van 25% naar 14%. Het aantal gevallen van plotse dood daalt zeer vlug^a.

- a. *Eén studie: 3.122 patiënten, waarvan ongeveer 80% met voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct; < 40% kreeg een β -blokker, <14% een ACE-inhibitor en 58% tot 72% antithrombotische middelen; gemiddelde opvolging van 8,2 jaar³⁵.*

Dieet

Ook dieetmaatregelen zijn belangrijk bij patiënten met angor en met recent acuut myocardinfarct. Na een recent AMI verlaagt een mediterraan dieet na 2 jaar significant de mortaliteit vergeleken met een controlegroep. Als men 25 patiënten een mediterraan dieet geeft, sterft er 1 patiënt minder na 2 jaar^{a,b}.

Bij patiënten met coronairlijden of met hoog risico van coronairlijden is er minder plotse cardiale dood (NNT= 50) en niet-fataal AMI (NNT= 23) wanneer zij gedurende minimaal 2 jaar een indo-mediterraan dieet^a volgen in vergelijking met een standaardcholesterolverlagend dieet. De meeste patiënten in deze studie maakten reeds eerder een acuut myocardinfarct door^c.

- a. *Een mediterraan dieet is rijk aan brood, fruit, groenten, vis, olijfolie en raapzaadolie. Inname van vlees en verzadigde vetten wordt beperkt. In het indo-mediterraan dieet worden vis, raapzaadolie en olijfolie van het mediterraan dieet vervangen door mostaardolie en soja-olie.*
- b. *RCT: 605 personen van middelbare leeftijd; na 27 maanden werd deze studie stopgezet omwille van een significant betere uitkomst in de interventiegroep: 2,6% mortaliteit bij interventie en 6,6% bij gewoon dieet (NNT=25 over 27 maanden met 95% betrouwbaarheidsinterval van 14 tot 299)¹.*
- c. *Enkelblinde gerandomiseerde studie: 1.000 Indiërs; patiënten met angina pectoris of na myocardinfarct of met minstens 1 risicofactor voor coronairsclerose; 90% mannen met een gemiddelde leeftijd van 48,5 jaar; follow-up: 98%. De controlegroep kreeg een klassiek cholesterol- en vetarm dieet^{4a,36}.*

Oefentherapie

Oefentherapie geeft in vergelijking met een controlegroep 27% daling van de totale mortaliteit bij patiënten met stabiele coronaire aandoeningen of acuut myocardinfarct in het verleden^a.

- a. *Meta-analyse van 8.440 patiënten met coronaire aandoeningen (o.a. angorpatiënten); minimale follow-up van 6 maanden. Patiënten met hartfalen werden niet in deze studies opgenomen. Bij 7.683 patiënten wordt mortaliteit geëvalueerd. De odds ratio voor totale mortaliteit bedraagt 0,73 (95% betrouwbaarheidsinterval van 0,54 tot 0,98). De cardiale mortaliteit daalt met 31% (de odds ratio bedraagt 0,69; 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,51 tot 0,94)^{1,29}.*

Bij niet-rokers met stabiele angor en een goede linkerventrikelfunctie geeft oefentherapie een hogere inspanningscapaciteit. Oefentherapie is even doeltreffend als PTCA met stent voor wat betreft inspanningstolerantie. Na 12 maanden blijft 88% van de patiënten met oefentherapie vrij van "cardiovascular events", versus 70% van de patiënten met PTCA^a.

- a. *Gerandomiseerde studie bij 101 mannen jonger dan 70 jaar; 40 tot 50% van de patiënten heeft een voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct; meer dan 70% van de patiënten kreeg ACE-inhibitoren, β -blokkers, statines en acetylsalicylzuur. De oefentherapie bestond uit 20 minuten fietsen per dag (tot 70% van de hartfrequentie waarbij symptomen optreden) en eenmaal per week aërobe oefeningen gedurende 60 minuten. Een "cardiovascular event" werd gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, CVA, CABG, angioplastie, acuut myocardinfarct of opname voor ernstige toename van de angorklachten. Patiënten met een linker hoofdstamletsel > 25%, met een hooggradige stenose van de LAD of met een ejectie-fractie < 40%, werden uitgesloten. Na 12 maanden blijft 88% van de patiënten met oefentherapie vrij van "cardiovascular events" versus 70% van de patiënten met PTCA (de odds ratio bedraagt 0,33; $p=0,02$)³⁷.*

Effect van stressmanagement bij patiënten met CHD (coronary heart disease)

Stressmanagement bij patiënten met coronaire aandoeningen verlaagt de totale of cardiale mortaliteit niet. Wel zou dit het risico van acuut myocardinfarct verlagen en wordt een kleine reductie van angst en depressie vastgesteld. De studies zijn echter van lage methodologische kwaliteit^a.

- a. *Meta-analyse van 36 studies met 12.841 patiënten. Er is significante heterogeniteit en significante publicatiebias^{2b}.*

6.2. Medicamenteuze aanpak

Bij angorpatiënten vermindert acetylsalicylzuur significant de sterfte en het aantal infarcten. Andere anti-aggregantia geven geen betere resultaten dan acetylsalicylzuur; clopidogrel kan aangewezen zijn bij contra-indicaties of intolerantie voor acetylsalicylzuur. Voor andere medicamenteuze maatregelen zijn er geen grootschalige studies die specifiek bij patiënten met angina pectoris werden uitgevoerd. In grote studies met ACE-inhibitoren en statines bij cardiaal hoogrisicopatiënten, waren ook angorpatiënten geïnccludeerd. Bij de totale populatie wordt (beperkte) winst vastgesteld.

Anti-aggregantia

Acetylsalicylzuur versus placebo

Het is duidelijk aangetoond dat toediening van acetylsalicylzuur aan angorpatiënten, de mortaliteit en de morbiditeit doet dalen. De dosis die effectief bleek, varieert van 75 tot 150 mg. In vergelijking met placebo vermindert acetylsalicylzuur bij cardiaal hoogrisicopatiënten het aantal hart- en vaatproblemen van 14,1% naar 9,9%³⁸. Het aantal intracraniële bloedingen (vaak ernstig en levensbedreigend) neemt door de behandeling wel toe met 1 tot 2 per 1.000 patiënten per jaar. Het aantal extracraniële bloedingen (vooral gastro-intestinaal en niet levensbedreigend) neemt eveneens toe met 1 tot 2 per 1.000 patiënten per jaar^a.

- a. *Meta-analyse van studies bij een totaal van 140.000 hoogrisicopersonen: ernstige vasculaire problemen namelijk AMI, CVA of dood door een vasculaire aandoening, worden vermeden bij 22 tot 38 per 1.000 patiënten na een behandelingsduur van gemiddeld 1 tot 29 maand. Een subgroep van 2.920 patiënten heeft stabiele angor. De conclusies van deze subgroep zijn vooral gebaseerd op één grote Zweedse studie (2.035 angorpatiënten behandeld met 75 mg acetylsalicylzuur die allen een onderhoudstherapie met sotalol kregen). De mediane behandelingsduur was 50 maanden. Deze patiënten hadden geen voorgeschiedenis van infarct. Na 6 jaar was het aantal infarcten en overlijdens verminderd van 12% in de placebogroep naar 8% in de acetylsalicylzuurgroep; NNT= 25^{1,38,39}.*

Ticlopidine of clopidogrel versus placebo

Over het effect van ticlopidine of clopidogrel specifiek bij patiënten met angor werden geen studies gevonden met klinisch relevante eindpunten.

Dipyridamol versus placebo

Over het effect van dipyridamol bij patiënten met stabiele angor werden geen studies gevonden met klinisch relevante eindpunten.

Anti-aggregantia onderling en associaties

- Acetylsalicylzuur versus ticlopidine/clopidogrel

Clopidogrel^a en ticlopidine³⁸ blijken even effectief te zijn als acetylsalicylzuur wat betreft de reductie van cardiovasculaire accidenten en van totale mortaliteit. Geen enkele studie beperkte zich tot patiënten met stabiele angor. De meeste patiënten hadden een voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct of van CVA¹. Ticlopidine verhoogt de kans op neutropenie. Clopidogrel en ticlopidine gaven significant minder gastro-intestinale bloedingen en gastro-intestinale klachten dan acetylsalicylzuur, maar het aantal gevallen van huidrash verdubbelde met ticlopidine en nam met één derde toe bij clopidogrel.

a. 1 RCT (CAPRIE): 19.185 patiënten met voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct, CVA of perifere arterieel lijden; clopidogrel 75 mg per dag versus acetylsalicylzuur 325 mg per dag⁴⁰.

- Associaties

Bij een subgroep van patiënten met bewezen cardiovasculaire aandoeningen (14% had stabiele angor) levert de associatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel beperkte winst op t.o.v. acetylsalicylzuur alleen^b. De incidentie van matig ernstige tot ernstige bloedingen is wel hoger in de clopidogrelgroep^{69,70}.

b. In deze subgroepanalyse van de CHARISMA-studie was er bij behandeling van 100 patiënten gedurende 28 maanden met de combinatie, één samengesteld eindpunt (AMI, CVA of cardiovasculaire mortaliteit) minder dan bij de behandeling met alleen acetylsalicylzuur (AR 6,9% versus 7,9%; RR= 0,88; 95% BI van 0,77 tot 0,998; $p=0,046$)^{69,70}.

- Toevoegen van perorale anticoagulantia aan acetylsalicylzuur

Bij patiënten met coronair hartlijden geeft toevoeging van anticoagulantia met een INR >2 een vermindering in het composiet eindpunt mortaliteit, myocardinfarct of CVA, maar verhoogt ook het risico van majeure bloedingen. Bij een INR < 2 wordt geen winst gevonden van anticoagulantia^a.

a. *Clinical Evidence* bespreekt een meta-analyse van 7 RCT's (n=12.333) bij patiënten met coronair hartlijden; bij een INR > 2 is het composiet eindpunt verminderd met de combinatie anticoagulantia + acetylsalicylzuur (OR= 0,88; 95% BI 0,80 tot 0,97) in vergelijking met enkel acetylsalicylzuur. Drie RCT's (n=8.435) met een INR < 2 vinden geen significante vermindering van het composiet eindpunt bij toediening van de combinatie (OR=0,91; 95% BI 0,79 tot 1,06)⁷⁷.

ACE-inhibitoren

ACE-inhibitoren versus placebo

Bij hoogrisicopatiënten met bewezen coronaire aandoeningen (CAD) verminderen ACE-inhibitoren over een gemiddelde opvolgperiode van 4,4 jaar de totale en cardiovasculaire sterfte en de kans op AMI, CVA en hartstilstand. Ze hebben geen invloed op het aantal hospitalisaties omwille van instabiele angor^a.

- a. *In deze meta-analyse werden 7 studies geïncludeerd met 33.960 hoogrisico patiënten met bewezen coronaire aandoeningen (CAD) zonder hartfalen of linker ventrikeldysfunctie. Ongeveer de helft had een infarct doorgemaakt. Het aantal patiënten met stabiele angor is niet vermeld. 26-77% nam een β -blokker, 73-95% een antiaggregans en statinegebruik wordt niet gerapporteerd. De onderzochte ACE-inhibitoren zijn enalapril, perindopril, quinapril, ramipril en trandolapril. 80% van de geïncludeerde patiënten zijn mannen. Er wordt geen informatie gegeven over niet-fatale ongewenste effecten. De OR voor totale mortaliteit bedraagt 0,86 (95% BI van 0,79 tot 0,93), voor AMI 0,82 (95% BI van 0,75 tot 0,89) en voor CVA 0,77 (95% BI van 0,66 tot 0,88). De auteurs vermelden in hun commentaar dat er geen duidelijk verband aanwezig is tussen de graad van de bloeddrukdaling en het optreden van cardiovasculaire events in de studies⁷¹.*

Cholesterolverlagende middelen

Statines versus placebo

Bij patiënten die een infarct hebben doorgemaakt, is er een duidelijke winst met statines. Bij stabiele angor is de plaats van statines niet zo duidelijk^a.

- a. *In een meta-analyse van alle RCT's met statines (14 studies met een totaal van 90.056 patiënten) toont men aan dat statines na gemiddeld 5 jaar de totale mortaliteit en ernstige cardiovasculaire aandoeningen verminderen. Een subgroepanalyse bij patiënten met coronaire aandoeningen of met een voorgeschiedenis van een acuut myocardinfarct geeft dezelfde relatieve winst; er werd geen analyse specifiek bij angorpatiënten uitgevoerd. Er zijn geen argumenten dat het aantal of het type maligne aandoeningen beïnvloed wordt door statines⁷².*

Een hoge dosis statines heeft in vergelijking met een lage dosis geen invloed op de totale of cardiale mortaliteit, maar wel een beperkt effect op de morbiditeit^a.

- a. *Meta-analyse van 4 studies met een totaal van 27.548 patiënten met stabiel coronair lijden of een acuut coronair syndroom. Twee studies vergeleken verschillende doses van hetzelfde product en twee studies vergeleken verschillende statines, aan verschillende dosis. Men zag geen verschil in cardiale of totale mortaliteit met een hoge dosis*

statines in vergelijking met een lage dosis statines. Het primair eindpunt, combinatie van niet-fataal AMI en coronaire mortaliteit, was lager met een hoge dosis statines dan met een lage dosis (NNT van 73 na 5 jaar, 95% BI van 51 tot 130)⁷³.

Voedingssupplementen

Supplementen met foliumzuur en vitamine B6 en B12 verminderen na 5 jaar het aantal ernstige cardiovasculaire incidenten niet bij patiënten met gekende vasculaire aandoeningen (59% van de patiënten heeft stabiele angor)⁷⁴.

Bij een Japanse patiëntenpopulatie met hypercholesterolemie verlagen essentiële vetzuren het aantal coronaire events wanneer ze toegevoegd worden aan een therapie met een lage dosis statines^a.

- a. *Open-label gerandomiseerde studie die 18.645 patiënten includeerde (15% had angor) met een totaal cholesterol van 6,5 mmol/L; allen kregen pravastatine (10-20 mg) of simvastatine (5-10 mg). Suppletie van eicosapentaeenzuur (EPA: 600 mg 3x per dag) verlaagde het aantal majeure cardiale events van 10,7% naar 8,7% (p=0,48) over een periode van 4,6 jaar⁷⁵.*

Anti-infectieuze middelen

Clarithromycine is onderzocht bij patiënten met coronaire hartziekten, in het kader van de hypothese dat *Chlamydia pneumoniae* aan de basis zou liggen van atherosclerose. Behandeling met clarithromycine verhoogt volgens één gerandomiseerde studie de cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met stabiele coronaire aandoeningen. Het aantal patiënten met stabiele angor is niet nader gespecificeerd⁷⁶.

7. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties *

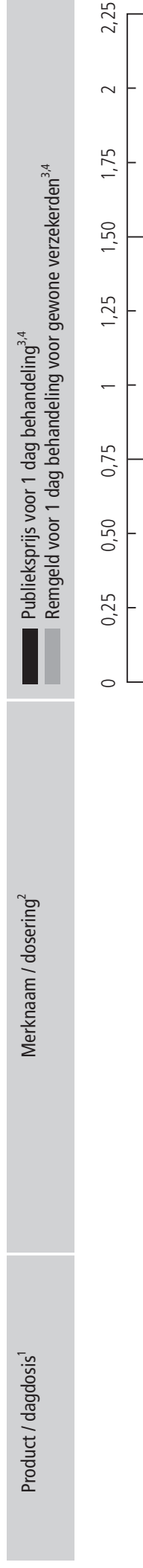
	Ongewenste effecten	Contra-indicaties	Interacties
Nitraten/ molsidomine	frequent hoofdpijn, duizeligheid, syncope, tolerantie, huidreacties bij pleisters	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ernstige hypotensie ▪ gebruik van sildenafil, tadalafil, vardenafil ▪ alcohol, antihypertensiva: hypotensie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sildenafil, tadalafil, vardenafil: levensbedreigende hypotensie
β-blokkers	<p>frequent vermoeidheid, bradycardie, hypotensie, bronchospasme, hartfalen, koude extremiteiten</p> <p>zeldzaam maar ernstig ernstige angor en plotse dood bij plots onderbreken van chronische behandeling bij coronaire patiënten</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma /COPD ▪ onstabiel hartfalen ▪ sinusale bradycardie, tweede en derdegraads AV-blok 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niet-dihydropyridine calciumantagonisten: bradycardie, AV-blok en hartfalen ▪ verergering van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica en maskeren van de symptomen van een aanval
Dihydropyridine- calciumantagonisten	frequent enkeloedeem, flush, hoofdpijn, moeheid, reflexorische tachycardie, gingivahypertrofie, verergering hartfalen, tijdelijke verergering van angor bij therapiestart	<ul style="list-style-type: none"> ▪ onstabiele angor/ acuut MI ▪ sick sinus syndroom 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitoren van CYP3A4 verhogen, en inductoren van CYP3A4 verlagen de plasmaconcentraties *
Diltiazem / vérapamil	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hartfalen ▪ constipatie (verapamil) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tweede of derdegraads AV-blokbradycardie ▪ sick sinus syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitoren van CYP3A4 verhogen, en inductoren van CYP3A4 verlagen de plasmaconcentraties * ▪ β-blokkers: bradycardie ▪ digoxine concentratie stijgt
Ivabradine	<p>frequent</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bradycardie, eerste graads AV-blok ▪ stoornissen ter hoogte van de retina (fosfenen) ▪ ventriculaire extrasystolen ▪ hoofdpijn, duizeligheid 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bradycardie ▪ onstabiele angor / acuut MI ▪ cardiogene shock ▪ ernstige hypotensie ▪ sick sinus syndroom, sino-atriaal blok, 3e graads AV-blok ▪ hartfalen NYHA III-IV ▪ ernstige leverinsufficiëntie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitoren van CYP3A4 verhogen, en inductoren van CYP3A4 verlagen de plasmaconcentraties * ▪ gelijktijdig gebruik van middelen die het QT-interval verlengen wordt afgeraden

De tabel beperkt zich tot de vaak voorkomende of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale.














* Voornaamste substraten, inhibitoren en induceerders van het CYP3A4: zie inleiding Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.

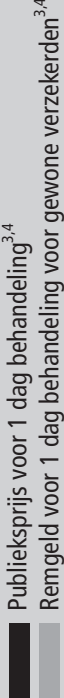






8. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen bij de onderhoudsbehandeling van angor



BETA-BLOKKERS

acebutolol	400 mg	Acebutolol Teva 1 compr. (deelb.) à 400 mg	0,25	0,10
		Sectral 1 compr. (deelb.) à 400 mg	0,40	0,15
atenolol	50 mg	Atenolol Kela, Atenolol-Ratiopharm, Atenolol Teva, Atenolol EG, Merck-Atenolol, Docateno, Atenolol Sandoz 1 compr. à 50 mg	0,15	0,05
		Tenormin 1 compr. Mitis à 50 mg	0,20	0,08
		Atenolol-Ratiopharm, Atenotop, Docateno, Atenolol Teva, Atenolol Sandoz 0,5 compr. (deelb.) à 100 mg	0,15	0,05
		Kerlone 1 compr. (deelb.) à 20 mg	0,40	0,10
bisoprolol	5 mg	Bisoprolol-Ratiopharm, Bisoprolol EG, Bisoprolol Teva, Bisoprolol Sandoz, Merck-Bisoprolol, Isoten, Docbisopro, Bisoprotop, Emconcor 1 compr. à 5 mg	0,15	0,05
		Bisoprolol-Ratiopharm, Bisoprolol EG, Merck-Bisoprolol, Isoten, Bisoprotop, Docbisopro, Emconcor 0,5 compr. à 10 mg	0,15	0,05
carvedilol	25 mg	Carvedilol Teva, Carvedilol EG, Carvedilol Sandoz, Carvedilol-Ratiopharm, Merck-Carvedilol, Dimitone, Doc Carvedilol, Kredex 1 compr. à 25 mg	0,45	0,15
		Carvedilol Sandoz 0,5 compr. (deelb.) à 50 mg	0,40	0,10

Product / dagdosis ¹	Merknaam / dosering ²	Publieksprijs voor 1 dag behandeling ^{3,4} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden ^{3,4}
celiprolol	200 mg Merck-Celiprolol	
	200 mg Selectol	
	400 mg Merck-Celiprolol	
metoprolol	95 mg Selozok	
	190 mg Selozok	
	100 mg Metoprolol Teva	
	100 mg Seloken, Lopresor	
	200 mg Lopresor	
nadolol	80 mg Corgard	
pindolol	15 mg Visken	
propranolol	80 mg Inderal	
	40 mg Propranolol EG	
	40 mg Inderal	

Product / dagdosis ¹	Merknaam / dosering ²	 Publieksprijs voor 1 dag behandeling ^{3,4} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden ^{3,4}
CALCIUMANTAGONISTEN		
dihydropyridines amlodipine 5 mg	Amlodipine EG, Amlodipine Sandoz, Amlodipine Topgen, Merck-Amlodipine, Amlodipine-Ratiopharm, Doc Amlodipine, Amlor 1 compr. à 5 mg Amlodipine EG, Amlodipine Sandoz, Amlogal, Amlodipine-Ratiopharm, Merck-Amlodipine, Doc Amlodipine 0,5 compr. (deelb.) à 10 mg	
felodipine 5 mg	Felodipine Sandoz, Felodipine-Ratiopharm, Felodipine EG, Merck-Felodipine 1 compr. (vertr. vrijst.) à 5 mg Plendil, Renedil 1 compr. (vertr. vrijst.) à 5 mg	
nifedipine 30-40 mg	Doc Nifedipine, Adalat Oros 1 compr. (vertr. vrijst.) à 30 mg Adalat Retard 2 compr. Retard (vertr. vrijst.) à 20 mg Hypan 1 compr. (vertr. vrijst.) à 40 mg	
nisoldipine 20 mg	Sular 1 compr. (vertr. vrijst.) à 20 mg Syscor 1 compr. (vertr. vrijst.) à 20 mg	
Niet-dihydropyridines diltiazem 180 mg	Diltiazem Teva, Diltiazem-Ratiopharm, Progor 3 compr. à 60 mg Tildiem 3 compr. à 60 mg	
verapamil 200 mg	Tildiem 1 caps. Retard (vertr. vrijst.) à 200 mg	
verapamil 360 mg	Isoptine 3 compr. à 120 mg	

Product / dagdosis ¹	Merknaam / dosering ²	Publieksprijs voor 1 dag behandeling ^{3,4}	Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden ^{3,4}
ANDERE ANTI-ANGINOSA			
ivabradine	Procoralan 10 mg 2 compr. (deelb.) à 5 mg		
molsidomine	Coruno 16 mg 1 compr. (vert.vrijst.) à 16 mg		
NITRATEN			
Isosorbidedinitraat	Cedocard 30 mg 3 compr. (oraal, deelb.) à 10 mg		
	Cedocard 1,5 compr. (oraal, deelb.) à 20 mg		
nitroglycerine	Nysconitrine 7,5 mg 3 caps. (oraal, vertr.vrijst.) à 2,5 mg		
	Willong 3 caps. (oraal, vertr.vrijst.) à 2,5 mg		
	Nitroderm 5 mg per 24 u 1 transdermaal systeem à 5 mg		
	Diafusor 1 transdermaal systeem à 5 mg		
	Deponit 1 transdermaal systeem à 5 mg		
	Minitran 1 transdermaal systeem à 5 mg		
	Trinipatch 1 transdermaal systeem à 5 mg		

1. Dosis zoals vermeld in het Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008.

2. De prijsvergelijkingstabel bevat de producten met angor als indicatie in de Belgische bijsluiter. Enkel de vormen die geschikt zijn voor de aanbevolen dagdosis werden behouden.

3. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.

Voor de producten waarvoor meerdere specialiteiten bestaan, wordt telkens het gemiddelde gegeven van de 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en van de 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"': De indeling 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"' is gebaseerd op de gegevens op de website www.bcfi.be (situatie 1 april 2008). Voor meer uitleg over "goedkope" geneesmiddelen, zie website BCFI, rubriek "Goed om weten" oktober 2005.

4. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen april 2008)

REFERENTIES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group, Issue 10. December 2003.
2. The Cochrane Library, issue 2, 2004.
 - 2a. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 - 2b. Rees K, Bennett P, West R, Davey Smith G, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. La Revue Prescrire
 - 3a. Félodipine: 1996;16:424-6;
 - 3b. Amlodipine: 1997;17:475-8.
 - 3c. Nifédipine à libération prolongée: 1998;18:165-8.
 - 3d. Hypotensions et accidents coronaires sous nifédipine: 1998;18:122-4.
 - 3e. Corvasal en 1989: 1989;9:13.
 - 3f. Trimétazidine, guère mieux qu'un placebo: 1999;19:502-5.
 - 3g. Angor stable: quel médicament antiangoreux choisir? 2000;20:297-8.
 - 3h. Trimétazidine: quelle efficacité dans l'angor stable? 2003;23:396-1.
4. Evidence-Based Medicine
 - 4a. An Indo-Mediterranean diet was more effective than a control diet in primary and secondary coronary artery disease prevention (abstract). Evidence-Based Medicine 2003 May-Jun;8:76. Abstract of: Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. Lancet 2000;360:1455-61.
 - 4b. Bates ER. Commentary on "Percutaneous coronary angioplasty is associated with less angina but more coronary artery bypass grafting in patients with non-acute coronary artery disease than is medical treatment". Evidence-Based Medicine 2001 January-February;6:13. Comment on: Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2000;321:73-7.
 - 4c. Carruthers SG. Commentary on "Nicorandil reduced coronary events in stable angina". Evidence-Based Medicine 2002 November-December;7:169. Comment on: The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002;359:1269-75.
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation médico-économique de l'angioplastie transluminale percutanée et du pontage aorto-coronarien dans la prise en charge du coronarien hors infarctus du myocarde. Décembre 2000.
6. Prodigy Guidance Angina. Practical Support for Clinical Governance. Last revisited in april 2003.

7. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, Popping MDA, Bouma M. NHG-Standaard Stabiele angor pectoris. *Huisarts Wet* 2004;47:83-95.
8. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, Bushnell AC, Chandra-Strobos N. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979-86.
9. Hemingway H, Shipley M, Britton A, Page M, Macfarlane P, Marmot M. Prognosis of angina with and without a diagnosis: 11 year follow up in the Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:895-8.
10. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock Luc, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2001.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Stable angina. April 2001.
12. O'Toole L, Grech ED. ABC of interventional cardiology. Chronic stable angina: treatment options. *BMJ* 2003;326:1185-8.
13. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of stable angina. Centre for Health Services Research University of Newcastle upon Tyne. Report No 98.
14. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Eng J Med* 1998;338:520-31.
15. Anonymous. Review and update 1996. *Therapeutics Letter* 16, November/December 1996.
16. Anonymous. Glyceryl Trinitrate for angina: tablet or spray? *Drug and Therapeutics Bulletin* 1992;30:93-5.
17. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC 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.
18. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 guidelines for the management of patients with chronic stable angina).
19. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Brussel 2004.
20. McNeil JJ. Calcium channel blockers: the continuing controversy. *Aust Prescr* 1999;22:2-3.
21. Jollis JG, Simpson RJ, Chowdhury MK, Cascio WE, Crouse JR, Massing MW, Smith SC. Calcium channel blockers and mortality in elderly patients with myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999;159:2341-8.
22. Anonymous. Nicorandil bei angina pectoris? *Arznei-telegramm* 2002;3:19.
23. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
24. Perras C. The use of nitrates in chronic stable angina. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1996.

25. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hgan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing β -blockers, Calcium Antagonists, and Nitrates for Stable Angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
26. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol versus verapamil in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
27. Dargie HJ, Ford 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;17:104-12.
28. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal MJ, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA, for the combination assessment of ranolazine in stable angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA* 2004;291:309-16.
29. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, Eeckhout E, Kuster G, Moccetti T, Naegeli B, Rickenbacher P, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. *JAMA* 2003;289:1117-23.
30. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-86.
31. Bhargava B, Karthikeyan G, Abizaid AS, Mehran R. New approaches to preventing restenosis. *BMJ* 2003;327:274-9.
32. Anonymous. Flashes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:34.
33. NICE. Appraisal Consultation Document: Coronary artery stents. April 2004.
34. NICE. Coronary artery stents: a systematic review & economic evaluation. Addendum A.
35. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matezky S, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H, for the Bezafibrate Prevention Study Group. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2301-5.
36. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455-61.
37. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:1371-8.
38. 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.
39. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Smrensén S, Omblus R et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
40. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.

41. Best PJM, Berger PB. Commentary on: Perindopril reduced cardiac events in stable coronary artery disease. 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;362:782-8. Comment in *ACP Journal Club* 2004;31.
42. Kerst AJFA. Preventie van cardiovasculaire recidieven door ACE-remming (EUROPA-onderzoek). *Geneesmiddelenbulletin* 2004;4:29-31.
43. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. 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;362:782-8.
44. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
45. Hurley E. Assessing the statins. *Aust Prescr* 1999;22:114-7.
46. Anonymous. Recente informatie. *Folia Farmacotherapeutica*. Oktober 2007. www.bcfi.be
47. Anonymous. Ivabradine. Angor stable: mieux vaut s'en passer. *La Revue Prescrire* 2006;278:806.
48. Anonymous. Ivabradin (Procoralan) bei chronisch stabiler Angina pectoris. *Arznei-Telegramm* 2006;37:17-9.
49. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. DOI:10.1002/14651858.CD003614.pub2.
50. Anonymous. Management of stable angina. Draft for National Meeting – 16th september 2005. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk
51. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwam B et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
52. Boden WE, O' Rourke RA, Teo KK, et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
53. Borzak S. An early invasive strategy improved long-term freedom from major adverse cardiac events in older patients with angina. Comment on: Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.
54. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. for the SES-SMART investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries. A randomized trial. *JAMA* 2004;292:2727-34.
55. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. for the BASKET investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.

56. Stone GW, Ellis SG, Cannon L et al. for the TAXUS V investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1215-23.
57. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al for the ISAR-DESIRE study investigators. 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. *JAMA* 2005;293:165-71.
58. Hill L, Bagust A, Bakhai A. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; Vol 8:No. 35.
59. Shuhman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006; 355: 1949-52.
60. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
61. Anonymous. Langzeitsicherheit von beschichteten Stents zweifelhaft. *Arznei-Telegramm* 2007;38:28-9.
62. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions. The REALITY Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895-904.
63. Kastrati A, Dibra A, Eberle S et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;294:819-25.
64. Windecker S, Remondino A, Eberli FR. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-62.
65. Mitka M. Heart Groups Issue Advisories for Reducing Drug-Eluting Stent Risk. *JAMA* 2007; 297: 797-8.
66. Bates ER. Drug-eluting stents increased risk for late cardiac death or myocardial infarction more than bare-metal stents. *ACP Journal Club* 2007;146:67. Comment on: Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-91.
67. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
68. Kereiakes DJ. Does clopidogrel each day keep stent thrombosis away? *JAMA* 2007;297:209-11.
69. Anonymous. Preventie van cardiovasculaire accidenten: biedt het associëren van een ander anti-aggregans aan acetylsalicylzuur een voordeel? *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:64-5.
70. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

71. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction. An overview of long-term randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787-96.
72. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366: 1267-78.
73. Newby LK. Review: high dose statins reduce risk of non-fatal cardiovascular events more than standard dose statins. *EBM* 2007;12:42. Commentary on: Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
74. TheHeartOutcomesPreventionEvaluation(HOPE)2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
75. Yokoyama M. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
76. CLARICOR Trial Group. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-4.
77. Gami A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *BMJ Clinical Evidence*. [online] 2007 [cited March] www.bmjclinicalevidence.com

