

Angina pectoris

De bespreking van de NHG-Standaard Angina Pectoris¹ aan de hand van het beschikbare DKB-pakket heeft voor een aantal leden van onze huisartsgroep geresulteerd in aanzienlijke wijzigingen in het beleid. Patiënten die de eerste keer met angina-pectorisklachten op het spreekuur kwamen, werden in het verleden vaak beschouwd als patiënten met een dreigend infarct en derhalve meestal verwezen. De standaard biedt echter een duidelijke richtlijn voor de medicamenteuze behandeling van deze patiënten, terwijl onderbouwd wordt dat de (geringe) risico's van nieuw ontstane AP-klachten met betrekking tot het ontwikkelen van een infarct op korte termijn standaardverwijzing niet rechtvaardigen.

In onze huisartsgroep kwam ook het gebruik van acetylsalicylzuur bij stabiele angina pectoris ter sprake. Volgens de standaard bestaat hiervoor geen indicatie (in tegenstelling tot bij instabiele angina pectoris), waarbij wordt verwezen naar twee artikelen.^{2,3} In *Huisarts en Wetenschap* is echter periodiek reclame opgenomen waarin het gebruik van acetylsalicylzuur bij stabiele angina pectoris geadviseerd wordt. Deze reclame verwijst naar een van de artikelen die ook genoemd worden in de standaard.²

Bewust van het feit dat bij preventief beleid een weging van de voor- en nadelen van preventie moet plaatsvinden, en dat deze ook verschillend geïnterpreteerd kunnen worden, werden wij nieuwsgierig naar de inhoud het betreffende artikel. Het eventuele preventieve gebruik van acetylsalicylzuur zal bij deze patiëntencategorie ons inziens niet alleen gezien moeten worden in het kader van de preventie van myocardinfarcten. Tevens zal de invloed op overige (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit meegewogen moeten worden. Patiënten met stabiele angina pectoris zijn op te vatten als mensen met een verhoogd risico op cardiovasculaire alsook cerebrovasculaire aandoeningen.

In het onderzoek van *Juul-Moller et al.* met een mediane follow-up van 50 maanden werd bij patiënten met stabiele angina pectoris, behandeld met 75 mg aspirine, een reductie van de incidentie van myocardinfarcten en *sudden death* gevonden van 34 procent. Daarnaast werd een reductie van 22-32 procent van secundaire eindpunten, waaronder cardiale morbiditeit, CVA en totale mortaliteit gezien.

In eerste instantie hadden wij verwacht dat het tweede gerefereerde artikel géén klinisch relevant preventief effect van acetylsalicylzuur

naar voren zou brengen. De conclusie van de in dit artikel beschreven meta-analyse betreffende het preventieve nut van acetylsalicylzuur luidt echter: 'Significant benefit is evident not only among patients with unstable angina, suspected acute myocardial infarction, or a past history of myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack, but also among many other categories of high risk patients (such as those having vascular procedures and those with stable angina or peripheral vascular disease)'. Deze conclusie werd door de auteurs getrokken na toevoeging van de resultaten van de meer recente SAPAT-studie² en de United States Physicians health Study⁴ aan de oorspronkelijke meta-analyse van vijf onderzoeken. Er werd toen een significante reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van 33 procent gezien bij gebruik van acetylsalicylzuur door patiënten met stabiele angina pectoris.

In noot 30 van de standaard wordt gesteld dat niet met zekerheid is aangetoond dat het gebruik van acetosal, dat op theoretische gronden aanbevolen wordt, de sterfte doet dalen en dat er op zijn hoogst gesproken kan worden van afgeleide aanwijzingen. Wij zijn van mening dat vermindering van morbiditeit ook van belang is. Daarnaast is het onduidelijk op welke gronden de keuze om geen acetylsalicylzuur te adviseren tot stand is gekomen, aangezien deze keuze niet onderbouwd kan worden met de gerefereerde artikelen; eerder is het tegenovergestelde het geval.

Henk Jochems
Paul Zwietering
Huisartsgroep Elsloo/Geulle
Vakgroep Huisartsgeneeskunde RL

- 1 Rutten FH, Bohnen AM, Hufman P, et al. NHG-Standaard Angina Pectoris. Huisarts Wet 1994; 37: 398-406.
- 2 Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction of patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; ii: 1421-5.
- 3 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
- 4 Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1991; 114: 835-9.

Naschrift

Naar aanleiding van de brief van *Jochems & Zwietering* en de recente CBO-consensus over dit onderwerp heeft de werkgroep die de NHG-Standaard Angina Pectoris¹ heeft opgesteld, zich opnieuw over de beschikbare literatuur gebogen.

Er zijn op dit moment drie onderzoeksartikelen waarop de discussie zich toespitst.

- Het onderzoek van *Ridker et al.* is een subanalyse uit een groter onderzoek.² Naast aspirine werd placebo-gecontroleerd bèta-caroteen gegeven. De auteur geeft geen criteria voor stabiele angina pectoris. De onderzoekspopulatie omvatte 333 mannen, onder wie tevens patiënten die eerder percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) of coronaire angiobypass grafting (CABG) hadden ondergaan. Bij deze laatste groep is in ieder geval sprake geweest van een (tijdelijke) instabiliteit. Over sommige mogelijk bias veroorzakende factoren wordt niets vermeld. Zo wordt in het artikel niet duidelijk of er bij de start of in de loop van het onderzoek aanwijsbare medicatieverschillen waren. Ook wordt niets gezegd over uitvalers of eventuele (bloedings)complicaties.

Het risico op myocardinfarct lag in de aspirinegroep 87 procent lager (7/178 aspirinegroep versus 20/155 placebogroep). Dit werd aangehaald door *Bonnier* in zijn commentaar op de NHG-Standaard Angina Pectoris.³ De kans op een CVA steeg echter met een factor 5,4 (11/178 aspirinegroep versus 2/155 placebogroep). Als men bij analyse de totale vasculaire morbiditeit en mortaliteit betrof, bleken de verschillen in uitkomst niet significant.

- De meta-analyse van de Antiplatelet Trialists' Collaboration is gebaseerd op acht artikelen, waarvan er vijf volledige data hadden.⁴ Deze vijf studies hadden samen betrekking op 278 patiënten behandeld met aspirine (of een andere plaatjesaggregatieremmer) en 273 patiënten in de placebogroep. Het grootste deel van deze patiënten – 185 in de aspirine- en 185 in de placebogroep – kwamen uit een studie van *Chesebro et al.*⁵ Deze patiënten zijn 54 maanden vervolgd; in de vier andere studies was dat 1-18 maanden. De meta-analyse was dus met betrekking tot stabiele angina pectoris nagevoeg alleen gebaseerd op de studie van *Chesebro et al.* De onderzoeken van *Ridker et al.* en *Juul-Moller et al.*⁶ zijn niet gebruikt, omdat de dataverzameling tot 1990 liep. De studie van *Juul-Moller et al.* is echter wel in de appendix vermeld.

Met betrekking tot de vasculaire eindpunten (myocardinfarct, CVA of vasculaire dood) van

de vijf studies was er een reductie van 37 procent (27/278 in de aspirinegroep versus 42/273 in de placebogroep). Bij een $p < 0,01$ is dit resultaat niet significant. In het abstract staat echter dat het resultaat wél significant is. Het kan zijn dat hier een andere p -waarde is gehanteerd, of dat het in de appendix vermelde artikel van *Juul-Moller et al.* nu wel bij de beoordeling betrokken is. Het artikel maakt dit echter niet duidelijk.

- Het enige onderzoek dat meer duidelijkheid biedt, is de SAPAT-studie. Dit is een goed opgezette placebo-gecontroleerde studie bij 2035 patiënten met chronische stabiele angina pectoris in eerstelijnscentra in Zweden, met een follow-up van 50 maanden. Zowel de placebogroep als de aspirinegroep kregen sotalol, een bètablokker met tevens klasse III anti-aritmische activiteit. Per 1000 patiëntjaren werden 11,8 (waarvan 5,8 fatale) vasculaire gebeurtenissen voorkomen ten koste van 1 fatale bloeding. Dit betreft:

- 26 procent reductie in vasculaire mortaliteit (51/1009 aspirinegroep versus 70/1026 placebogroep, niet-significant), waarvan fataal myocardinfarct (15/1009 aspirinegroep en 15/1026 placebogroep);
- 22 procent reductie in totale mortaliteit (82/1009 aspirinegroep versus 106/1026 placebogroep, niet-significant);
- 32 procent reductie in vasculaire morbiditeit (myocardinfarct, CVA, etc.) 108/1009 aspirinegroep versus 161/1026 placebogroep, significant $p < 0,001$, inbegrepen 39 procent reductie in niet-fataal myocardinfarct (47/1009 aspirinegroep versus 78/1026 placebogroep, significant $p = 0,006$).

Het bezwaar van deze studie is dat aspirine gecombineerd werd met sotalol, zodat een synergetisch effect niet uit te sluiten is. Studies waarin het effect van alleen aspirine werd onderzocht ontbreken.

Deze gegevens uit de SAPAT-studie werd tijdens de ontwikkeling van de NHG-Standaard Angina Pectoris door de deelnemende huisartsen van onvoldoende bewijskracht geacht om behandeling met aspirine als standaard preventieve therapie bij stabiele angina pectoris in te voeren. Het rendement werd daarvoor te gering geacht. Bij discussie in de CBO-consensuswerkgroep bleek dat men het over dit punt niet eens kon worden. De huisartsen hebben hun standpunt bijgesteld, toen bleek dat het preventieve effect van aspirine in de SAPAT studie in dezelfde orde van grootte lag als bij de toepassing van aspirine ter preventie van vasculaire complicaties na TIA's. Deze laatste

behandeling is inmiddels algemeen geaccepteerd.

Het advies in de NHG-Standaard wordt dan: als de diagnose stabiele angina pectoris is gesteld, wordt de patiënt 1 dd 80 mg acetylsalicylzuur voorgeschreven, met inachtneming van de contra-indicaties.

F.H. Rutten
J.R. van der Laan
S. Thomas

- 1 Rutten FH, Bohnen AM, Hufman P, et al. NHG-Standaard Angina Pectoris. Huisarts Wet 1994; 37: 398-406.
- 2 Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 1124: 835-9.
- 3 Bonnier JRM. De NHG-Standaard Angina Pectoris. *Hartbulletin* 1995; 26: 132-4.
- 4 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
- 5 Chesebro JH, Webster MW, Smith HC, Frye RL, Holmes DR, Reeder GS, et al. Antiplatelet therapy in coronary disease progression reduced infarction and new lesion formation. *Circulation* 1989; 80 (Suppl II): 266.
- 6 Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction of patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; ii: 1421-5.