

# Afwachten bij atypische angina pectoris en een negatief inspannings-elektrocardiogram gerechtvaardigd

MB Nienhuis, M van den Berge, NJGM Veeger, JW Viersma, JF May

## Inleiding

Om angina pectoris, een aandoening waarbij de patiënt zal moeten starten met medicatie en eventueel doorverwezen moet worden naar de cardioloog, uit te kunnen sluiten, dient bij pijn op de

## Samenvatting

Nienhuis MB, Van den Berge M, Veeger NJGM, Viersma JW, May JF. Afwachten bij atypische angina pectoris en een negatief inspanningselektrocardiogram gerechtvaardigd. *Huisarts Wet* 2002;45(7):346-8.

**Inleiding** Sinds enige jaren hebben huisartsen in de regio Groningen de mogelijkheid inspanningselektrocardiografisch onderzoek uit te laten voeren op het huisartsenlaboratorium. Bij patiënten met atypische pijn op de borst kan de huisarts van deze mogelijkheid gebruikmaken voor de vaststelling van een optimaal behandelingstraject. De vraag is of een waakzaam en afwachtend beleid of een directe doorverwijzing naar de cardioloog op zijn plaats is.

**Methode** Bij 262 patiënten, in de leeftijd van 40 tot 70 jaar, werd na gemiddeld bijna 2 jaar na het inspanningselektrocardiografisch onderzoek de cardiale uitkomst bepaald.

**Resultaten** Van de 262 patiënten hadden 172 patiënten een negatieve uitslag op het inspanningselektrocardiogram. Geen van deze patiënten had aan het eind van de onderzoeksperiode een ernstige cardiale gebeurtenis gehad (plotse dood, myocardinfarct, instabiele angina pectoris of revascularisatieprocedures); de negatief voorspellende waarde was 100%. Van de 90 patiënten met een positieve uitslag was bij 27 patiënten (30%) een ernstige cardiale gebeurtenis opgetreden.

**Conclusie** Bij patiënten met atypische pijn op de borst en een negatieve uitslag op inspanningselektrocardiografische diagnostiek is een waakzaam en afwachtend beleid in de eerstelijnszorg gerechtvaardigd.

Afdeling Cardiologie, Academisch ziekenhuis Groningen, Postbus 30001, 9700 RB Groningen: drs. M.B. Nienhuis, cardioloog-in-opleiding; drs. M. van den Berge, arts-onderzoeker, drs. N.J.G.M. Veeger, klinisch epidemioloog; dr. J.W. Viersma en dr. J.F. May, cardiologen.

Correspondentie: drs. M.B. Nienhuis, e-mail: marknienhuis@hotmail.com

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

borst in eerste instantie een goede anamnese en lichamelijk onderzoek verricht te worden.<sup>1</sup>

Angina pectoris (AP) kan worden onderverdeeld in 'typische' AP en 'atypische' AP. Typische AP heeft de volgende drie kenmerken:

- ▶ De lokalisatie van de klachten is retrosternaal.
- ▶ De klachten nemen toe bij inspanning en bij temperatuurovergangen (van warm naar koud).
- ▶ De klachten verminderen tijdens rust of bij gebruik van nitraten.

Als twee van deze drie kenmerken aanwezig zijn, spreken we van atypische AP.<sup>2</sup> Deze atypische AP doet menig praktiserend arts twijfelen aan de cardiale oorzaak van de klachten.

Een betrouwbare methode voor het aantonen van coronairlijden is het maken van een coronair-angiogram. Belangrijkste nadelen van deze methode zijn de invasiviteit en de hoge kosten.<sup>3,4</sup> Een niet-invasieve methode is het maken van een inspannings-ECG. Huisartsen kunnen in de regio Groningen sinds 1994 een inspannings-ECG laten maken bij het huisartsenlaboratorium in plaats van direct naar de cardioloog te verwijzen. Substitutie van zorg uit de tweede naar de eerste lijn brengt een reductie van de patiënteninstroom in het specialistische circuit tot stand, met kostenbesparing, kortere wachtlijsten en versterking van de diagnostiek van de huisarts als gevolg.<sup>5,6</sup>

Wij onderzochten wat de waarde is van een negatief inspannings-ECG bij patiënten met atypische AP in de huisartspraktijk.

## Methoden

Gedurende ruim twee jaar, van maart 1994 tot en met mei 1996, werden in de regio Groningen in principe alle patiënten van 40 tot 70 jaar met atypische pijn op de borst die langer dan twee weken bestond en een normaal rust-ECG doorverwezen naar het huisartsenlaboratorium voor een inspannings-ECG.

Uitgesloten van deelname aan dit retrospectieve onderzoek werden de patiënten bij wie het inspannings-ECG niet beoordeelbaar was, onder meer door medicijngebruik (bijvoorbeeld digitalis), de aanwezigheid van ritme- of geleidingsstoornissen of een abnormaal verloop van de bloeddruk gedurende het inspannings-ECG (een stijging van de systolische bloeddruk tot boven de 220 mmHg en/of een stijging van de diastolische bloeddruk tot boven de 100 mmHg). Na het inspannings-ECG werden de patiënten gedurende ten minste 1 jaar gevolgd. De geplande maximale follow-up bedroeg 3 jaar. Alle patiënten met een positief inspannings-ECG werden

geselecteerd. Uit de groep patiënten met een 'negatief' inspannings-ECG werden 100 mannen en 100 vrouwen geselecteerd. Deze selectie werd uitgevoerd met een geautomatiseerde *random number generator* in strata naar geslacht, dus zonder enige kennis omtrent het klinische beloop van de patiënten. Aan het einde van de follow-upfase van dit onderzoek werden de verwijzende huisartsen benaderd met het verzoek het cardiale beloop bij de geselecteerde groep van patiënten in kaart te brengen.

De inspannings-ECG's werden uitgevoerd door geroutineerde laboranten van het huisartsenlaboratorium. De beoordeling werd gedaan door twee ervaren cardiologen van het Academisch Ziekenhuis Groningen, bij wie ook de eindverantwoordelijkheid voor de uitvoering lag. De medische verantwoordelijkheid bleef bij de huisarts. Alle inspannings-ECG's werden op een standaard aanvraagformulier aangevraagd waarop, naast de reden van de aanvraag van het onderzoek (indicatie), ook de (cardiologische) voorgeschiedenis en het medicijngebruik van de patiënt moesten worden ingevuld.

De definitie van een afwijkend ('positief') inspannings-ECG was een daling van ten minste 0,1 mV van het ST-segment 80 ms. na het J-punt in een van de afleidingen van het ECG. Een inspannings-ECG werd als negatief beschouwd als ten minste 85% van de voorspelde maximale hartfrequentie was bereikt.

Het cardiale beloop werd beoordeeld op basis van het optreden van ernstige cardiale gebeurtenissen. Hiertoe werd het optreden van plotse dood, myocardinfarct, instabiele AP en/of revascularisatieprocedures (dotteren/bypass-chirurgie) door de behandelend huisarts geregistreerd. Ook een acceptatie voor een revascularisatieprocedure (wachlijst) werd daarbij meegenomen als ernstige cardiale gebeurtenis.

De huisarts legde tevens het medicatiegebruik met betrekking tot coronairlijden gedurende de follow-upperiode vast.

Bij de evaluatie van de vraagstelling van dit onderzoek is primair de negatief voorspellende waarde (NVW) geëvalueerd. Met andere woorden: hoe betrouwbaar is het inspannings-ECG als diagnostische test bij het beslissen tot een waakzaam en afwachtend beleid bij patiënten met een negatieve testuitslag?

## Resultaten

Gedurende de insluitingsfase van het onderzoek werden 1143 patiënten met atypische pijn op de borst doorverwezen naar het huisartsenlaboratorium voor aanvullende diagnostiek met behulp van een inspannings-ECG. Van deze 1143 werden er 425 (37%) uitgesloten, omdat zij niet aan de inclusiecriteria voldeden (tabel 1). Van de 718 patiënten geschikt voor de follow-upfase van het onderzoek, hadden 619 patiënten (86%) een negatieve testuitslag. Uit deze groep werden random 100 mannen en 100 vrouwen geselecteerd voor de evaluatie van het cardiale beloop, een aselechte steekproef van bijna 30%. Alle 99 patiënten met een positieve testuitslag (51 mannen en 48 vrouwen) werden geselecteerd voor het evalueren van het cardiale beloop.

Van de in totaal 299 geselecteerde patiënten vielen er 37 (12%) uit tijdens de follow-up. In de testpositieve groep waren dit er 9 (9%),

**Tabel 1** Redenen voor het niet kunnen beoordelen van een inspannings-ECG

	Aantal
85% van de geschatte maximale hartfrequentie niet bereikt	300
Abnormaal bloeddrukverloop	60
Ontstaan van:	
- linker bundeltakblok (LBTB)	15
- rechter bundeltakblok (RBTB)	15
- intraventriculaire geleidingsstoornis	25
- boezemfibrilleren	10
Totaal	425

in de testnegatieve groep 28 (14%). De redenen voor deze uitval waren het opzeggen van medewerking aan onderzoek door de behandeld huisarts of het onbekend zijn van het klinisch beloop van de patiënt bij de huisarts. Uiteindelijk konden wij dus 262 patiënten in dit onderzoek evalueren: 90 met een positieve testuitslag en 172 met een negatieve testuitslag. De gemiddelde follow-upduur van deze 262 patiënten bedroeg 1,8 jaar (sd 0,6; spreiding 0,9-3,0 jaar).

Bij 27 patiënten was er sprake van een ernstige cardiale gebeurtenis gedurende de follow-up. Daarnaast werden 16 patiënten zonder een ernstige cardiale gebeurtenis behandeld met medicatie voor de indicatie coronairlijden.

Tabel 2 laat een overzicht zien van ernstige cardiale gebeurtenissen binnen de patiëntengroepen met een positief en negatief inspannings-ECG. Tevens is het medicatiegebruik per groep weer gegeven. Alle 27 ernstige cardiale gebeurtenissen waren opgetreden in de groep van 90 patiënten met een positieve testuitslag.

**Tabel 2** Voorkomen van ernstige cardiale gebeurtenissen en medicatiegebruik voor coronairlijden bij positief en negatief inspannings-ECG

	positieve uitslag	negatieve uitslag
Ernstige cardiale gebeurtenissen	27	0
- plotse dood	0	0
- myocardinfarct	3	0
- PTCA/CABG	16	0
- instabiele AP	8	0
Medicatie tegen coronairlijden zonder ernstige cardiale gebeurtenis	13	3

De positief voorspellende waarde (PVW) van het inspannings-ECG voor het optreden van een ernstige gebeurtenis was daarmee 30%. Bij de 172 patiënten met een negatief inspannings-ECG waren geen ernstige cardiale gebeurtenissen opgetreden. De NVW van het inspannings-ECG komt binnen dit onderzoek daarmee op 100%. Binnen deze groep gebruikten slechts 3 patiënten (2%) medicatie voor coronairlijden gedurende de follow-upperiode. In de groep met een positieve uitslag was dit het geval bij 40 patiënten (44%), waarvan bij 13 patiënten zonder een ernstige cardiale gebeurtenis.

## Beschouwing

Dit retrospectieve onderzoek laat zien dat bij patiënten met atypische AP het voeren van een afwachtend beleid na een negatief inspannings-ECG veilig lijkt.

Bij geen van de 172 patiënten met een negatieve test had zich een ernstige cardiale gebeurtenis voorgedaan (inclusief een acceptatie voor revascularisatie); de NVW van het inspannings-ECG was 100%. Slechts 3 (2%) van deze patiënten gebruikte na 2 jaar medicatie voor coronairlijden, de overige 169 patiënten niet.

Bij de patiënten met een positieve testuitslag lag het gebruik van medicatie tegen coronairlijden hoger. Veertig van de 90 patiënten – inclusief de 27 patiënten met een ernstige cardiale gebeurtenis – gebruikte medicatie in de follow-upperiode.

Het inspannings-ECG heeft een sensitiviteit van gemiddeld 68% en een specificiteit van gemiddeld 77%. De gehanteerde gouden standaard hierbij is dan het coronairangiogram.<sup>7</sup> Voor de clinicus zijn bij het gebruik van een test de voorspellende waarden van meer belang. In een patiëntenpopulatie met een lage voorafkans op coronairlijden, zoals een jonge asymptomatische patiëntengroep, is de PVW van het inspannings-ECG laag door een hoog percentage foutpositieve testen. Bij patiënten met een hoge voorafkans op coronairlijden, zoals oude mannen met typische AP, komen meer foutnegatieve testen voor met als gevolg een slechte NVW. Het inspannings-ECG is daarom niet geschikt als screeningsmethode voor coronairlijden bij patiënten met ofwel een heel hoge, ofwel een heel lage voorafkans op coronairlijden.<sup>8-10</sup>

Manca et al. onderzochten al de voorspellende waarde van het inspannings-ECG voor het optreden van een myocardinfarct of plotse dood bij patiënten met atypische AP.<sup>11</sup> Over een follow-upperiode van 5,2 jaar bedroeg de NVW van het inspannings-ECG respectievelijk 98,1% voor mannen en 99,7% voor vrouwen, terwijl de PVW respectievelijk 18,3% voor mannen en 4,6% voor vrouwen bedroeg. De in ons onderzoek gevonden NVW van 100% is vergelijkbaar met het resultaat van Manca et al.

Binnen onze patiëntengroep met een positieve testuitslag ontwikkelde 30% een ernstige cardiale gebeurtenis. Hiermee ligt de PVW zoals door ons gevonden beduidend hoger dan eerder gerapporteerd. Misschien kan dit worden verklaard doordat wij ook instabiele AP en revascularisatieprocedures binnen de definitie van cardiale gebeurtenissen lieten vallen.

Bij de bepaling van de NVW kan de beschikbaarheid van gegevens van grote invloed zijn. Daarnaast speelt de gehanteerde definitie van het klinische eindpunt (gouden standaard) een belangrijke rol. Het aantal patiënten met ontbrekende gegevens bedroeg 37 (12%). De belangrijkste reden hiervoor was het opzeggen van de medewerking aan het onderzoek door de behandelende huisarts. Deze uitval van patiënten was onafhankelijk van de status van de patiënt. Het percentage uitval in de 'testnegatieve' groep verschilde niet van die van de 'testpositieve' groep (14% versus 9%,  $p=0,23$ ).

Criterium bij de beoordeling van het cardiale beloop in ons onderzoek was het optreden van ernstige cardiale gebeurtenissen. Wanneer wij een andere definitie hadden gebruikt, zouden wij wellicht tot een andere beoordeling van de status van de patiënt zijn gekomen. Zo kan niet uitgesloten worden dat bij het

gebruik van een coronairangiogram wel degelijk coronairlijden aangetoond zou zijn, ondanks de afwezigheid van ernstige cardiale gebeurtenissen. Dit zou de NVW aanzienlijk kunnen verlagen. Omdat wij in ons onderzoek alleen wilden onderzoeken of het verantwoord was niet direct door te verwijzen naar de cardioloog, is de beoordeling van de eindstatus van de patiënt op basis van ernstige cardiale gebeurtenissen gedurende een voldoende lange follow-up op zijn plaats.

In ons onderzoek was bij geen van de testnegatieve patiënten gedurende een gemiddelde follow-up van 1,8 jaar een ernstige cardiale gebeurtenis opgetreden. Bij een negatieve uitslag van een inspannings-ECG is een afwachtend beleid van de huisarts op zijn plaats en hoeft de patiënt niet doorgestuurd te worden. Als het inspannings-ECG positief is, dient gestart te worden met medicatie en is eventueel een verwijzing naar een cardioloog geïndiceerd. Op deze wijze heeft aanvullende diagnostiek verricht op het huisartsenlaboratorium, diverse voordelen. Ten eerste is het voordeel voor de huisarts dat de drempel voor het aanvragen van een inspannings-ECG lager ligt dan wanneer hij de patiënt naar een cardioloog had doorgestuurd. Ten tweede ziet de cardioloog meer daadwerkelijke cardiale pathologie op zijn spreekuur. De patiënt ten slotte heeft de meeste baat: hij wordt minder vaak onnodig naar het ziekenhuis doorgestuurd, zal vaker (terecht) gerustgesteld zijn en ernstige pathologie zal niet vaker gemist worden met deze werkwijze.

#### Literatuur

- 1 Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90.
- 2 NHG-Standaard Angina Pectoris. In: Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma Tj, redactie. *NHG-Standaarden voor de huisarts*, deel 2. Utrecht: NHG, 1996.
- 3 Pohler E, Gunther H, Diekmann M, Eggeling T. Outpatient coronary angiography—safety and feasibility. *Cardiology* 1994;84:305-9.
- 4 Ayanian JZ, Landrum MB, Normand SL, Guadagnoli E, McNeil BJ. Rating the appropriateness of coronary angiography—do practicing physicians agree with an expert panel and with each other? *N Engl J Med* 1998;338:1896-904.
- 5 Remkes PAJ, Thomas K, Bongers FJM, et al. Cardiale diagnostiek door de huisarts in samenwerking met de cardioloog. *Medisch Contact* 1994;49:574-6.
- 6 Beenakker AWT, Van der Does E, Jonker JJC. Het functioneren van een inspannings-elektrocardiografische service voor huisartsen; een beschrijving van 498 patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;31:1515-9.
- 7 Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
- 8 Detrano R, Froelicher VF. Exercise testing. Uses and limitations considering recent studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:173-204.
- 9 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
- 10 Laarman GJ, De Feyter PJ, Deckers JW, Ascoop CAPL. Kanttekeningen bij het gebruik van inspanningselektrocardiografie voor de opsporing van kransvatafwijkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:366-9.
- 11 Manca C, Dei Cas L, Albertini D, Baldi G, Visioli O. Different prognostic value of exercise electrocardiogram in men and women. *Cardiology* 1978;63:312-9.