

Myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of instabiele angor bij 80-plussers: conservatieve of invasieve aanpak?

Referentie

Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057-65.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij 80-plussers met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor het nut van een invasieve aanpak versus een conservatieve aanpak op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen of sterfte?

Achtergrond

Een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI - *non ST elevation myocardial infarction* - of instabiele angor) is de meest frequente aanwijzing van een cardiale ischemische pathologie bij 80-plussers. De Europese richtlijnen bevelen routinematig een invasieve therapeutische aanpak aan bij patiënten met risico van recidief (1), zonder onderscheid te maken tussen zeer oude patiënten (ondervetegenwoordigd in studies) en jongere patiënten. Zeer oude patiënten krijgen in de praktijk minder vaak de aanbevolen invasieve en medicamenteuze behandeling dan jongere patiënten (2,3). De hier besproken studie evalueert beide therapeutische opties specifiek bij 80-plussers.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten van minstens 80 jaar oud die zich aanboden in een ziekenhuis in Noorwegen met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor
- exclusiecriteria: klinisch onstabiele patiënten met persisterende pijn op de borst of andere ischemische symptomen of tekenen, cardiogene shock, persisterende bloedingsproblemen, korte levensverwachting (<12 maanden) omwille van ernstige co-morbiditeit, ernstige mentale problemen waardoor de patiënt het protocol niet kan volgen
- inclusie van 457 patiënten in 16 lokale ziekenhuizen; gemiddelde leeftijd van 84,8 jaar; 49% mannen; 43% van de patiënten met voorgeschiedenis van myocardinfarct en 52% met voorgeschiedenis van angor; 59% met hypertensie, 17% met diabetes, 22% met voorkamerfibrillatie en 93% met een verhoogd troponinegehalte.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, open label, **multicenter studie**
- invasieve aanpak (n=229): vroegtijdige coronaire angiografie (90% via de radiale arterie) in het universitair ziekenhuis van Oslo binnen de 2 dagen na opname; onmiddellijke keuzemogelijkheid voor percutane coronaire interventie (47%) of bypassoperatie (3%) en optimale medicamenteuze behandeling; 4 tot 18 uur na de invasieve ingreep keerden de patiënten terug naar het lokale ziekenhuis
- conservatieve aanpak (n=228): alleen optimale medicamenteuze behandeling

- alle patiënten kregen optimale medicamenteuze behandeling: bij ontslag uit het ziekenhuis kregen in de invasieve en in de conservatieve groep resp. 95 en 93% van de patiënten aspirine, 72 en 73% clopidogrel, 4 en 4% ticagrelor, 22 en 14% warfarine, <1 en 3% dabigatran, 1 en 1% rivaroxaban, 86 en 85% een bèta-blokker, 91 en 84% een statine, 52 en 54% een ACE-inhibitor of een sartan, 24 en 23% een calciumantagonist en 34 en 48% een nitraat.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomstmaat van myocardinfarct, nood aan dringende revascularisatie, CVA en overlijden
- secundaire uitkomstmaat: overlijden door eender welke oorzaak
- veiligheid: bloedingen en andere ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- mediane opvolging van 1,53 jaar (tussen december 2010 en november 2014)
- studie-uitval: 5 patiënten in de groep met invasieve aanpak en 1 patiënt in de groep met conservatieve aanpak
- primaire uitkomstmaat: 93 patiënten (40,6%) in de groep met invasieve aanpak versus 140 (61,4%) in de groep met conservatieve aanpak: **HR** van 0,53 met 95% **BI** van 0,41 tot 0,69 en $p=0,0001$; 2 componenten van de samengestelde uitkomstmaat gaven een statistisch significant verschil: myocardinfarct en nood aan dringende revascularisatie
- een analyse in functie van de leeftijd toonde aan dat het voordeel progressief daalt naarmate de leeftijd verhoogt (zelfs bij correctie voor het creatininegehalte)
- secundaire uitkomstmaat (globale mortaliteit): 25% in de groep met invasieve aanpak versus 27% in de groep met conservatieve aanpak: **HR** 0,89 met 95% **BI** van 0,62 tot 1,28 en $p=0,5340$
- veiligheid: majeure bloedingen: 1,7% in de groep met invasieve aanpak versus 1,8% in de groep met conservatieve aanpak; mineure bloedingen: 10% in de groep met invasieve aanpak versus 7% in de groep met conservatieve aanpak.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij 80-plussers met myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor een invasieve aanpak superieur is aan een conservatieve aanpak voor de vermindering van het geheel van gebeurtenissen. De werkzaamheid van de invasieve strategie vermindert bij een hogere leeftijd (na correctie voor creatinine en effectverandering bij patiënten ouder dan 90 jaar). Op het vlak van bloedingscomplicaties is er geen verschil tussen beide opties.

Financiering van de studie

Norwegian Health Association (ExtraStiftelsen) en Inger and John Fredriksen Heart Foundation die in geen enkel stadium van de studie of van de publicatie zijn tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur ontving subsidies van de sponsor; de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT is correct: de auteurs randomiseerden in blokken met **geheimhouding van de toewijzing**. De basiskennmerken in beide groepen waren gelijklopend, maar in de groep met invasieve aanpak waren meer mannen opgenomen.

De studie was niet geblindeerd voor artsen en patiënten, maar dat lijkt geen invloed gehad te hebben op de resultaten. De medicamenteuze behandeling was in beide groepen dezelfde, behalve voor

warfarine en nitraten. De primaire uitkomstmaat is een samenstelling van ‘objectieve’ criteria, behalve gedeeltelijk voor de nood aan dringende revascularisatie die beoordeeld werd door de cardioloog van de lokale ziekenhuizen (verergering van symptomen van angor ondanks optimale medische behandeling met of zonder wijzigingen op ECG).

De resultaten zijn correct uitgetekend op curves die de overleving zonder gebeurtenissen weergeven in functie van de tijd (**Kaplan-Meier**). Bij de evaluatie van eventuele versturende factoren stelden de auteurs vast dat het creatininegehalte een vertekend effect had. Ze analyseerden de studieresultaten ook in functie van de leeftijd van de patiënten.

Het stroomdiagram met de rekrutering en inclusie van patiënten is zeer informatief. De auteurs zijn vertrokken van 4 187 80-plussers met myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of instabiele angor. 2 214 van deze patiënten (53%) werden geëxcludeerd op basis van de vooraf vastgelegde criteria en 1 516 patiënten werden niet opgenomen om andere redenen (overwegend wegens logistieke redenen, weigering tot deelname bij ongeveer 10% van de patiënten,...). De auteurs konden dus slechts 11% van de potentiële deelnemers randomiseren.

Resultaten in perspectief

Het voordeel van een invasieve aanpak bij 80-plussers is al aangetoond in observationeel onderzoek (4,5), maar nog niet in RCT's. Damman et al. publiceerden in 2012 een meta-analyse met individuele patiëntgegevens uit 3 studies en stelden vast dat een invasieve aanpak een gunstig effect had bij 75-plussers (6). Voor 80-plussers waren er in deze meta-analyse geen gegevens beschikbaar.

In een RCT met een ander protocol includeerden Savonitto et al. 313 75-plussers (gemiddelde leeftijd van 82 jaar) (7). Deze auteurs konden geen statistisch significant voordeel van een invasieve aanpak vaststellen, hoogstwaarschijnlijk omdat deze studie te weinig power had.

De hier besproken studie toont een meerwaarde aan van de invasieve aanpak door een reductie van het (recidief)risico van myocardinfarct en van de nood aan dringende revascularisatie. Zoals hoger vermeld waren echter heel wat patiënten uitgesloten, vooral op basis van de vooraf vastgelegde exclusiecriteria. We kunnen de resultaten van deze studie dus zeker niet veralgemenen naar de algemene populatie van 80-plussers met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (93% van de patiënten in de hier besproken studie) of instabiele angor. De globale mortaliteit is niet significant gedaald, maar mogelijk was de power onvoldoende voor deze uitkomstmaat. De auteurs stelden ook vast dat het voordeel van een invasieve aanpak daalt bij een hogere leeftijd na correctie voor het creatininegehalte dat een versturende factor bleek te zijn. Het effect kan zelfs omkeren bij een hogere leeftijd, maar het aantal patiënten ouder dan 90 jaar was te klein (n=34) om hierover een uitspraak te doen.

In een editoriaal bij de hier besproken studie vermelden Psaltis et al. dat, in vergelijking met vroegere studies, contrastgeïnduceerde nefropathie en majeure bloedingen in de groep met een invasieve aanpak van deze RCT veel minder frequent waren en dat heeft bijgedragen aan de positieve resultaten van de invasieve aanpak (8). Volgens hen hebben de strikte exclusiecriteria, het niet toedienen van glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren (abciximab, eptifibatide en tirofiban) en een coronaire angiografie via de radiale arterie bij 90% van de patiënten, zeker ook bijgedragen aan de meer gunstige resultaten. De optimale medicamenteuze behandeling van deze pathologie is in evolutie: nieuwere antiaggregantia voor deze indicatie (prasugrel, ticagrelor), krachtiger statines of andere nieuwe hypolipemiërende middelen (PCSK9-remmers) moeten nog geëvalueerd worden.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een invasieve aanpak samen met een optimale medicamenteuze behandeling gunstiger is dan alleen een optimale medicamenteuze behandeling voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij een zeer geselecteerde populatie van klinisch stabiele 80-plussers met myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI) of met instabiele angor (veel minder frequent in deze studie).

Voor de praktijk

De richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) (1) raden aan, met een sterk niveau van aanbeveling en zonder specificatie van de leeftijd, om binnen de 72 uur een invasieve strategie toe te passen bij patiënten met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie met recidiverende symptomen en bij patiënten met minstens 1 hoogrisicofactor. Volgens de ESC-richtlijn zijn de volgende hoogrisicofactoren een indicatie voor een invasieve aanpak: relevante stijging of daling van de troponineconcentratie, dynamische verandering van ST-segment of T-golven (symptomatisch of silenteus), diabetes, eGFR <60 ml/min/1,73 m², linkerventriek-ejectiefractie <40%, angina post infarct in de voorgeschiedenis, recente percutane coronaire interventie, coronaire bypass in de voorgeschiedenis, intermediaire tot hoge **GRACE**-risicoscore.

Uit de hier besproken RCT blijkt dat we deze aanbeveling ook kunnen toepassen voor tachtigers als ze zorgvuldig geselecteerd worden zoals in deze studie (voor negentigers is er geen bewijs). Als clinicus moeten we dus de tijd nemen om voor iedere patiënt zo correct mogelijk de balans op te maken van de mogelijke voordelen en de risico's.

Referenties

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
2. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
3. Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA, et al. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:1530-6.
4. Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;29:1275-82.
5. Kolte D, Khera S, Palaniswamy C, et al. Early invasive versus initial conservative treatment strategies in octogenarians with UA/NSTEMI. *Am J Med* 2013;126:1076-83.
6. Damman P, Clayton T, Wallentin L, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 2012;98:207-13.
7. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:906-16.
8. Psaltis PJ, Nicholls SJ. Management of acute coronary syndrome in the very elderly. *Lancet* 2016;387:1029-30.