



Acuut coronair syndroom: al dan niet vroege invasieve behandeling?

Referentie

Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al; FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:1903-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31276-4

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

De moeilijkheden om een acuut coronair syndroom aan te tonen of uit te sluiten, vooral in de huisartspraktijk, kwam in 2016 aan bod in Minerva (1,2).

Sinds 2006 heeft Minerva verschillende besprekingen gepubliceerd over de medicamenteuze behandeling na een acuut coronair syndroom (3-12). Het nut van een vroege invasieve behandeling versus een niet-invasieve behandeling kwam echter nog niet aan bod.

Wallentin et al. publiceerden in 2016 de resultaten van 15 jaar follow-up van de FRISC-II-studie die het effect van een vroege invasieve behandeling vergeleek met een niet-invasieve behandeling bij patiënten (in de Scandinavische landen) met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentelevatie (13). In 1999 was de FRISC-II-studie de eerste RCT die een gunstig effect aantoonde van een vroege invasieve behandeling versus een niet-invasieve behandeling op een samengestelde uitkomstmaat van sterfte of myocardinfarct (14). In de groep met vroege invasieve behandeling waren 1 222 patiënten opgenomen en opgevolgd gedurende 6 maanden versus 1 235 patiënten in de groep zonder invasieve behandeling. In 2016 publiceerden de auteurs de resultaten van de follow-up na 15 jaar met de gegevens van 99% van de oorspronkelijke gerandomiseerde populatie. Een vroege invasieve behandeling stelde overlijden of myocardinfarct (primaire **samengestelde uitkomstmaat**) uit met gemiddeld 549 dagen (95% BI van 204 tot 888; p=0,002). Het effect was groter bij niet-rokers met een gemiddeld uitstel van 809 dagen (95% BI van 402 tot 1 175) en bij patiënten met verhoogde troponine T-concentraties (teken van myocardi necrose) met een gemiddeld uitstel van 778 dagen (95% BI van 357 tot 1 165). Het is vooral het uitstel van myocardinfarct dat de resultaten beïnvloedt. Het gunstige effect dat men tot 2 jaar na de interventie vaststelde op sterfte, verdween immers op langere termijn. De mortaliteit over 15 jaar follow-up bedroeg 40% en had grotendeels een niet-cardiale oorzaak.

Deze bevindingen bevestigden de resultaten van 2 eerder gepubliceerde meta-analyses die een gunstig effect aantoonde van een vroege invasieve behandeling (15,16). De eerste meta-analyse includeerde 7 RCT's met 8 375 patiënten (15) en de tweede includeerde 8 RCT's met 3 075 vrouwen en 7 075 mannen (16).

In 2015 werden ook de resultaten gepubliceerd van een RCT (1 810 patiënten) met follow-up over 10 jaar (17). Een vroege invasieve behandeling had een gunstig effect op mortaliteit na 5 jaar, maar niet meer na 10 jaar.

Wallentin et al. stellen voor om deze bevindingen te interpreteren in het licht van 2 aspecten: de vastgestelde mortaliteit was grotendeels te wijten aan een niet-cardiale oorzaak en de geringe cardiale mortaliteit op lange termijn kon verklaard worden door de nieuwe invasieve procedures (in beide groepen) bij patiënten met een nieuw ischemisch myocardinfarct.

Besluit

Een follow-up gedurende 15 jaar van een RCT over het effect van een vroege invasieve behandeling versus een niet-invasieve behandeling bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentelevatie, toont aan dat een vroege invasieve behandeling een voordeel biedt door de incidentie van een samengestelde uitkomstmaat van sterfte of myocardinfarct uit te stellen.

Voor de praktijk

De richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC 2015) beveelt met een sterk niveau van bewijskracht een snelle (*zie verder voor specificatie*) invasieve aanpak aan bij patiënten met een myocardinfarct zonder ST-segment-

elevatie met recidiverende symptomen en bij patiënten met minstens 1 hoogrisicofactor (sterk niveau van bewijskracht) (18). De richtlijn maakt geen onderscheid in leeftijd. De invasieve behandeling dient te starten binnen de 24 uur bij patiënten met 1 van volgende hoogrisicofactoren: relevante verandering van de troponine-concentratie, dynamische verandering van ST-segment of T-golven (symptomatisch of silentieus) of GRACE-score >140. Bij patiënten met 1 van volgende hoogrisicofactoren dient de invasieve behandeling te starten binnen de 72 uur: type 2-diabetes, eGFR <60 ml/min/1,73 m², linkerventrieklejectiefraction <40%, angina vroeg na een infarct, recente percutane coronaire interventie, coronaire bypass in de voorgeschiedenis of GRACE-score van 109 tot 140. In een vroegere bespreking besloten we dat deze aanbeveling ook verdedigbaar is bij zorgvuldig geselecteerde 80-plussers (19,20). De resultaten van de hier besproken RCT met follow-up over 15 jaar bevestigen deze aanbevelingen.

Referenties

1. Bruyninckx R. Wat is de waarde van anamnese, klinisch onderzoek, ECG-bevindingen, troponine-concentratie en klinische scoresystemen voor de diagnose van acuut coronair syndroom? *Minerva* bondig 15/07/2016.
2. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2015;314:1955-65. DOI: 10.1001/jama.2015.12735
3. Van Cleemput J. Warfarine plus aspirine na acuut coronair syndroom. *Minerva* 2006;5(7):106-8.
4. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-50. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005
5. Chevalier P. Associatie van clopidogrel en aspirine: niets nieuws. *Minerva* 2008;7(1):16.
6. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub2
7. Chevalier P. Nieuwe anticoagulantia en anti-aggregantia na acuut coronair syndroom. *Minerva* bondig 28/05/2012.
8. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
9. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113
10. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
11. Chevalier P. Post acuut coronair syndroom: ezetimibe toevoegen aan simvastatine? *Minerva* 2016;15(5):110-3.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
13. Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al; FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:1903-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31276-4
14. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07349-3
15. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.050
16. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80. DOI: 10.1001/jama.300.1.71
17. Henderson RA, Jarvis C, Clayton T, et al. 10-year mortality outcome of a routine invasive strategy versus a selective invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA-3 Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:511-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.051
18. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
19. Chevalier P. Myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of instabiele angor bij 80-plussers: conservatieve of invasieve aanpak? *Minerva* 2016;15(7):180-3.
20. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6