

KLINISCHE LES

Microvasculaire angina pectoris bij vrouwen

EEN DIAGNOSTISCHE EN THERAPEUTISCHE UITDAGING

Suzette E. Elias-Smale, Menko Jan de Boer en Angela H.E.M. Maas

DAMES EN HEREN,

Pijn op de borst is bij vrouwen lastiger te interpreteren dan bij mannen. Naast geslachtsverschillen in communicatie zijn er verschillen in pathofysiologie. Bij mannen wordt het klassieke patroon van focaal, obstructief coronarialijden gezien. Vrouwen < 65 jaar hebben eerder een diffuus patroon van atherosclerose met initiële verwijding van de coronairarteriën ('outward remodeling') dat vaak niet zichtbaar is bij coronairangiografie (CAG). Dit leidt tot diagnostische en therapeutische vragen: wat mankeert deze vrouwen? En hoe kunnen we ze het best behandelen?

Naast de diffuse atherosclerose met verwijde coronairarteriën wordt een disfunctie van het microvasculaire coronaire vaatbed verantwoordelijk geacht voor de angineuze klachten bij de helft van de vrouwen op middelbare leeftijd.¹ In mindere mate speelt vasospasme van het epicardiale vaatbed (Prinzmetal-angina) een rol; dit geeft vooral pijn in rust. Naarmate vrouwen ouder worden (> 65 jaar) hebben zij vaker het 'mannelijke', obstructieve patroon van coronarialijden. Een belangrijke consequentie van het geslachtsverschil is dat bijna 80% van de vrouwen < 60 jaar met stabiele angina pectoris geen obstructief coronarialijden laat zien bij CAG.²

Op onze polikliniek Cardiologie zien wij veel van deze vrouwelijke patiënten. Vaak komen zij voor een second opinion en hebben zij al langdurig klachten. Wij beschrijven 2 vrouwen met pijn op de borst die wij recent op het spreekuur zagen.

Patiënt A, een 44-jarige vrouw, is eigenaar van een organisatiebureau. Ze heeft sinds 3 jaar een geleidelijk progressief drukkend gevoel op de borst met uitstraling naar de kaken. Deze klachten kunnen zowel optreden bij inspanning (haasten, stevig doorfietsen) als in rust. 's Avonds heeft zij vaak het gevoel dat er een strakke band om de borst zit en daarom doet zij haar bh uit. Ze wordt ook wel eens wakker van de druk op de borst en heeft daarbij het gevoel niet genoeg lucht te hebben. Zij heeft een jaar geleden een elektrische fiets aangeschaft omdat ze niet meer vooruitkwam bij het fietsen. Ze voelt zich vaak een 'oud wijf'.

De voorgeschiedenis vermeldt migraineklachten tot aan haar 2 zwangerschappen, die ongecompliceerd verliepen. Zij is 6 jaar geleden geopereerd aan benigne noduli van de schildklier en 3 jaar geleden heeft zij een uterusextir-

Radboudumc, afd. Cardiologie, Nijmegen.

Dr. S.E. Elias-Smale, prof.dr. M.J. de Boer en

prof.dr. A.H.E.M. Maas, cardiologen.

Contactpersoon: dr. S.E. Elias-Smale

(suzette.elias-smale@radboudumc.nl).

patie ondergaan wegens menorrhagie, waarbij de ovaria in situ zijn gebleven. Er is de afgelopen paar jaar 2 maal een CAG gedaan, waarbij geen coronaire afwijkingen te zien waren; het laatste CAG was een jaar geleden verricht. Zij heeft nooit gerookt en gebruikt geen medicatie. In haar familie komen aan moeders kant veel hart- en vaatziekten voor bij tweedegraadsverwanten jonger dan 65 jaar, aan vaders kant zijn er meer beroertes.

Bij lichamelijk onderzoek zien wij een niet-acuut zieke vrouw met een lengte van 1,78 m en een gewicht van 83 kg (BMI: 26,2 kg/m²). De bloeddruk is 128/75 mmHg liggend en 140/90 mmHg zittend. Bij auscultatie van het hart en de longen zijn er geen afwijkingen. Het laboratoriumonderzoek toont de volgende uitslagen: totaal cholesterol: 5,4 mmol/l; triglyceriden: 1,25 mmol/l; HDL-cholesterol: 1,2 mmol/l; LDL-cholesterol: 3,6 mmol/l; verder zijn er geen bijzonderheden. Het rust-ecg is niet-afwijkend; de hartfrequentie is 67 slagen/min.

Vanwege het vermoeden van microvasculaire angina pectoris stellen wij haar in op diltiazem 60 mg 2 dd. Daarnaast bespreken we leefstijladviezen met haar. We kiezen voor een pragmatische medicamenteuze behandeling en zien af van verdere diagnostiek, omdat de kans op obstructief coronariairlijden zeer laag is en er nu geen andere reden is voor aanvullende cardiale diagnostiek. Zij krijgt geen bètablokker voorgeschreven, omdat de polsslag rustig is bij een niet-afwijkende bloeddruk.

Na 2 maanden verhogen we de dosering van diltiazem naar 120 mg 2 dd, omdat patiënte nog niet geheel klachtenvrij is, maar het gaat al wel beter met haar.

Patiënt B, is een 59-jarige vrouw die voor een second opinion komt omdat zij sinds een jaar terugkerende pijn op de borst heeft. De pijn kan doortrekken naar de hals en de linker schouder, en blijft vaak zeurend tussen de schouderbladen hangen. De klachten treden vooral op in rust en patiënte wordt er ook vaak wakker van. Gebruik van een nitroglycerinespray helpt meestal goed. De klachten zijn niet progressief. Zij rookt al meer dan 35 jaar niet meer; haar vader kreeg op 50-jarige leeftijd een eerste myocardinfarct. Het lukt haar niet om af te vallen, haar conditie is slecht en ze brengt het niet op om te gaan sporten.

De voorgeschiedenis vermeldt astma in haar jeugd, insulineafhankelijke diabetes mellitus tijdens haar beide zwangerschappen, cholecystectomie, een whiplash 16 jaar geleden en sindsdien is ze bekend met hypertensie. Er was een spontane menopauze toen ze 42 jaar was. Vanwege verhoogde nuchtere-glucosewaarden volgt ze een dieet. Bij een cardioloog elders is de afgelopen jaren al 2 maal een CAG verricht, waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Patiënte gebruikt als medicatie irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/12,5 mg, bisoprolol

2,5 mg, carbasalaatcalcium 38 mg, amlodipine 5 mg, simvastatine 40 mg en pantoprazol 40 mg, alle 1 dd.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een niet-acuut zieke vrouw met een lengte van 1,72 m, een gewicht van 100 kg (BMI: 33,8 kg/m²), een bloeddruk van 140/87 mmHg liggend en van 165/100 mmHg zittend. De polsslag is regelmatig en euaal. Bij auscultatie van het hart en de longen zijn er geen bijzonderheden. Bij laboratoriumonderzoek worden de volgende uitslagen gezien: nuchter glucose: 8,2 mmol/l; totaal cholesterol: 4,6 mmol/l; HDL-cholesterol: 1,3 mmol/l; LDL-cholesterol: 2,7 mmol/l; triglyceriden: 1,17 (bij gebruik van een statine). Het ecg toont een sinusritme en een hartfrequentie van 79 slagen/min, een horizontale as, en diffuse aspecifieke repolarisatiestoornissen inferior en anterolateraal.

Patiënte heeft kenmerken van het metabole syndroom, een sterk verhoogd cardiovasculair risico en klachten die deels typisch en deels atypisch zijn voor angina pectoris. Daarbij had ze al 2 keer een 'negatief' CAG gehad. Dit maakt de diagnose 'microvasculaire angina pectoris' zeer aannemelijk. Als aanvullende diagnostiek wordt een echo verricht vanwege haar langer bestaande hypertensie. Daarbij worden geen afwijkingen gezien, met name geen tekenen van linkerventrikelhypertrofie of diastolische disfunctie. Met patiënte bespreken we leefstijladviezen. We zetten het gebruik van amlodipine om in diltiazem 120 mg 2 dd, waarmee haar hartfrequentie daalt naar 59 slagen/min, en continueren het gebruik van bisoprolol. Om eventuele interactie met diltiazem te vermijden verlagen we de dosering van simvastatine naar 20 mg 1 dd.

In de maanden daarna valt zij 8 kg af, maar de angineuze klachten blijven in mindere mate aanwezig. Omdat zij van het gebruik van orale nitraten veel hoofdpijn heeft, voegen we een nitroglycerinepleister toe aan de medicatie.

BESCHOUWING

Deze casussen zijn voorbeelden uit de dagelijkse cardiologische praktijk, waarin wij vaak relatief jonge vrouwelijke patiënten zien met persisterende deels typische en deels atypische klachten van angina pectoris, zonder dat daarvoor bij coronairangiografie een verklaring gevonden wordt. Naar schatting betreft dit in Nederland bijna 10.000 vrouwelijke patiënten per jaar. Dit leidt tot het onnodig herhalen van hartkatheterisaties, hoge behandelkosten, frequente ziekenhuisopnames, een verminderde kwaliteit van leven en verlies van productiviteit.

Daarnaast blijkt – in tegenstelling tot wat we vroeger dachten – dat vrouwen met persisterende klachten van pijn op de borst zonder obstructief coronariairlijden een duidelijk hoger risico hebben op hart- en vaatziekten ver-

geleken met vrouwen zonder deze persisterende klachten: het 6-jaarsrisico op cardiovasculaire aandoeningen bestaande uit hartinfarct, hartfalen, herseninfarct of cardiovasculair overlijden is 16,6 versus 5,1% ($p < 0,03$).³

MICROVASCULAIRE CORONAIRE DISFUNCTIE

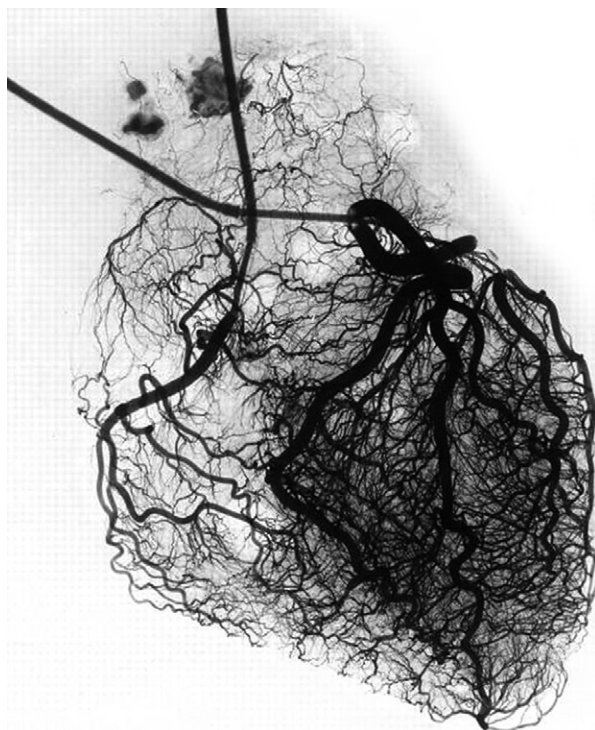
Vrouwen met persisterende klachten van pijn op de borst zonder obstructief coronarialijden vertegenwoordigen een heterogene groep, waarbij bij sommigen wel ischemie aantoonbaar is (klassieke syndroom X) maar bij anderen niet.¹ Ongeveer de helft van deze vrouwen blijkt een disfunctie te hebben van de microvasculatuur van het hart die niet zichtbaar gemaakt kan worden met CAG.⁴ De microvasculatuur regelt de afstemming van de vraag en het aanbod van zuurstofrijk bloed door de hartspier (figuur). Microvasculaire coronaire disfunctie (MCD) wordt beschouwd als een vroege uiting van een wanverhouding tussen vraag en aanbod. Een toename van deze wanverhouding zal uiteindelijk leiden tot ischemie.¹ Angina pectoris die optreedt als gevolg van MCD wordt ook wel microvasculaire angina pectoris genoemd. MCD kan daarom beschouwd worden als een ischemische hartziekte, niet door epicardiaal coronarialijden maar door disfunctie van de kleine vaatjes van het hart. Hoewel over de onderliggende mechanismen nog weinig bekend is, lijkt MCD een aparte en vaak ook eerste uiting van atherosclerose.¹ MCD is gerelateerd aan de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren, zoals bij patiënt A en B,⁶ aan niet-obstructief coronarialijden in de grotere epicardiale coronairarteriën,⁷ en aan cardiale, maar ook extracardiale gevolgen van atherosclerose zoals een hart- of herseninfarct.³

MCD komt meestal tot uiting bij vrouwen op middelbare leeftijd wanneer de vaatverwijdende effecten van de endogene oestrogenen verdwijnen. Vrouwspecifieke risicofactoren, zoals pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes en een premature menopauze, bevorderen de endotheel-disfunctie bij vrouwen op jonge leeftijd en staan vaak vermeld in hun voorgeschiedenis, zoals bij patiënt B.⁸

DIAGNOSTIEK

Karakteristiek voor microvasculaire angina pectoris is het deels typische (inspanningsgebonden, radiatie naar de hals en kaken) en deels atypische karakter van de klachten (doorzeuren na inspanning, ontstaan in rust). In de richtlijnen uit 2013 over stabiele angina pectoris van de European Society of Cardiology (ESC) is microvasculaire angina pectoris een belangrijk thema geworden.⁹ In de huidige praktijk staat de diagnostiek en behandeling van dit syndroom echter nog in de kinderschoenen.

Omdat slechts een deel van de patiënten met MCD aantoonbare myocardiale ischemie heeft, sluit een negatieve



FIGUUR Ex-vivo-arteriogram van de macro- en microvasculatuur van het hart (aangepast figuur van Berry et al.⁵).

uitslag van de ischemiedetectietest MCD niet uit. MCD kan invasief aangetoond worden door het meten van de coronaire 'flow'-reserve (CFR). De CFR is de toename van bloedtoevoer in de coronairarteriën nadat de vaten maximaal verwijd zijn door adenosine. Een CFR $< 2,5$ is zeer suggestief voor MCD. Door het invasieve en specialistische karakter van de CFR-metingen is het onderzoek minder geschikt voor de dagelijkse cardiologische praktijk.

Alternatieven hiervoor zijn het meten van de CFR met transthoracale Doppler-echocardiografie, een onderzoek dat in Nederland nog nauwelijks wordt toegepast, of met PET, een nucleair onderzoek dat slechts in een klein aantal ziekenhuizen beschikbaar is en waarvoor de radioactieve tracers nog niet optimaal zijn.¹⁰ Vooral nog wordt de diagnose 'microvasculaire angina pectoris' voornamelijk gesteld op basis van de aard van de klachten in combinatie met de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren en de afwezigheid van obstructief coronarialijden. Een positieve ischemiedetectietestuitslag bevestigt de diagnose.

BEHANDELING

Op dit moment ontbreekt het niet alleen aan eenvoudige testen om MCD aan te tonen maar ook aan effectieve

LEERPUNTEN

- Er zijn belangrijke geslachtsverschillen in de pathofysiologie van hart- en vaatziekten.
- Bijna 80% van de vrouwen < 60 jaar met stabiele angina pectoris laat geen obstructief coronarialijden bij coronairangiografie (CAG) zien.
- Het feit dat deze vrouwen geen obstructief coronarialijden hebben bij CAG blijkt geen garantie voor een goede cardiovasculaire prognose.
- Ongeveer de helft van deze vrouwen heeft microvasculaire coronaire disfunctie.
- In de huidige praktijk staan de diagnostische en therapeutische mogelijkheden voor deze patiëntengroep nog in de kinderschoenen, maar behandeling van de aanwezige cardiovasculaire risicofactoren en antiangineuze therapie zijn aangewezen.

behandelopties.^{10,11} In de recente ESC-richtlijnen over stabiele angina pectoris wordt voor de behandeling van microvasculaire angina pectoris de behandeling van de risicofactoren aanbevolen, naast het geven van leefstijladvies. In kleine studies zijn gunstige effecten op de CFR aangetoond van het gebruik van non-dihydropyridine-antagonisten (diltiazem, verapamil), ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, bètablokkers met alfa-blokkerende werking (nebivolol, carvedilol) en statines. Stoppen met roken en gewichtsreductie bij obesitas geven ook een verbetering van de CFR.

Daarnaast wordt dezelfde symptomatische antiangineuze therapie voorgesteld als voor patiënten met angi-

neuze klachten door obstructief coronarialijden. Gebruik van bètablokkers als metoprolol en atenolol verminderen angineuze klachten. De effecten van nitroglycerine zijn echter erg wisselend.¹¹ Bij verdenking op een vasospastische component – als er dus klachten in rust zijn – kunnen calciumantagonisten worden overwogen. De effectiviteit van acetylsalicylzuur is tot op heden niet aangetoond. Zowel de medicus practicus als de patiënte dienen zich te realiseren dat de huidige behandelopties de klachten vaak verlichten, maar zeker niet altijd wegnemen.

Dames en Heren, in deze klinische les bespraken wij de diagnostische en therapeutische uitdagingen bij jonge vrouwen met klachten van stabiele angina pectoris. Het feit dat zij geen obstructief coronarialijden hebben bij coronairangiografie blijkt geen garantie voor een goede cardiovasculaire prognose. In de huidige praktijk staan de diagnostische en therapeutische mogelijkheden nog in de kinderschoenen. Behandeling van aanwezige cardiovasculaire risicofactoren en antiangineuze therapie zijn aangewezen voor deze patiëntengroep, al hebben de huidige medicamenten een wisselend effect.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 31 maart 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A7185

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1561-75.
- 2 Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J.* 2011;32:1331-6.
- 3 Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J.* 2006;27:1408-15.
- 4 Wei J, Mehta PK, Johnson BD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:646-53.
- 5 Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, Lespérance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2007;28:278-91.
- 6 Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40.
- 7 Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol.* 2010;23:511-9.
- 8 Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG.* 2003;110:1029-31.
- 9 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
- 10 Lanza GA, Camici PG, Galiuto L, et al. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14:1-18.
- 11 Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36:291-318.