

Pijn op de borst zonder obstructief coronairlijden

NVVC LEIDRAAD



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR CARDIOLOGIE

1 juni 2020

Opgesteld door: Werkgroep Gender

Pijn op de borst zonder obstructief coronairlijden

NVVC LEIDRAAD

Inhoud

LIJST VAN AFKORTINGEN	2
1. FOCUS VAN DIT DOCUMENT	3
1.1 WAAROM IS HET BELANGRIJK PATIËNTEN MET CORONAIRE VAATDYSFUNCTIE TE HERKENNEN?	3
2. ONDERLIGGENDE CORONAIRE PATHOFYSIOLOGIE	4
3. KLINISCHE PRESENTATIE	6
3.1 SYMPTOMEN	6
3.2 RISICOFACTOREN	6
4. HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE	7
4.1 ALTERNATIEVE DIAGNOSEN	7
4.2 DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR CORONAIRE VAATDYSFUNCTIE (CMD EN EPICARDIALE SPASMEN	7
4.3 HET AANTONEN VAN CORONAIRE VAATDYSFUNCTIE	9
4.3.1 WANNEER IS EEN INVASIEVE CORONAIRE FUNCTIETEST ZINVOL?	9
4.3.2 DE INVASIEVE CORONAIRE FUNCTIETEST	9
4.3.3 NON-INVASIEVE CFR METING BIJ PATIËNTEN MET VERDENKING OP CORONAIRE VAATDYSFUNCTIE ...	10
4.4 DIAGNOSTISCH ALGORITME VOOR HET AANTONEN VAN CORONAIRE VAATDYSFUNCTIE	11
5. BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN	12
5.1 CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT	12
5.2 ASPIRINE	12
5.3 ANTI-ANGINEUZE THERAPIE	13
5.4 LEEFSTIJL AANPASSINGEN	15
6. ZAKKAARTJE	16
7. REFERENTIES	17
8. COLOFON	22

LIJST VAN AFKORTINGEN

CAG	CoronairAngioGrafie
CFR	Coronaire Flow Reserve
CMD	Coronaire Microvasculaire Dysfunctie
CTA	Computed Tomography Angiography
FFR	Fractional Flow Reserve
iFR	instantaneous wave-Free Ratio
IMR	Index of Microvascular Resistance
INOCA	Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease
HMR	Hyperemic Microvascular Resistance
MVA	MicroVasculaire Angina pectoris
NO	Nitric Oxide (stikstofmonoxide)
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction

1. FOCUS VAN DIT DOCUMENT

Twee derde van de vrouwen en één derde van de mannen die een coronairangiogram ondergaat vanwege hartklachten heeft geen obstructief coronairlijden. [1-5] Bij de meerderheid (59-89%) van deze patiënten zijn de klachten gebaseerd op coronaire vaatdysfunctie. [6, 7] Onder coronaire vaatdysfunctie wordt verstaan: epicardiale vasospasmen en/of coronaire microvasculaire dysfunctie (CMD) dat microvasculaire coronairspasmen, een verhoogde microvasculaire weerstand en/of een verlaagde coronaire flow reserve (CFR) omvat. [8, 9] Deze aandoening komt belangrijk vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Een recente studie onder 1.379 patiënten met pijn op de borstklachten zonder obstructief coronairlijden toonde coronaire vaatdysfunctie in 70% van de vrouwen versus 43% van de mannen. [7] Vrouwen hebben vaker coronaire vaatdysfunctie zonder voorgeschiedenis van obstructief coronairlijden, terwijl mannen met deze aandoening vaker in het verleden een coronaire revascularisatie hebben ondergaan. [10] Omdat de standaard diagnostiek bij angineuze klachten gericht is op het evalueren van obstructief coronairlijden, wordt coronaire vaatdysfunctie als oorzaak van de klachten vaak niet meegenomen in de differentiaal diagnose. In de bestaande richtlijnen worden hier ook weinig handvatten voor gegeven. Deze leidraad is bedoeld voor cardiologen en gericht op het adequaat herkennen, diagnosticeren en behandelen van patiënten met (verdenking op) coronaire vaatdysfunctie.

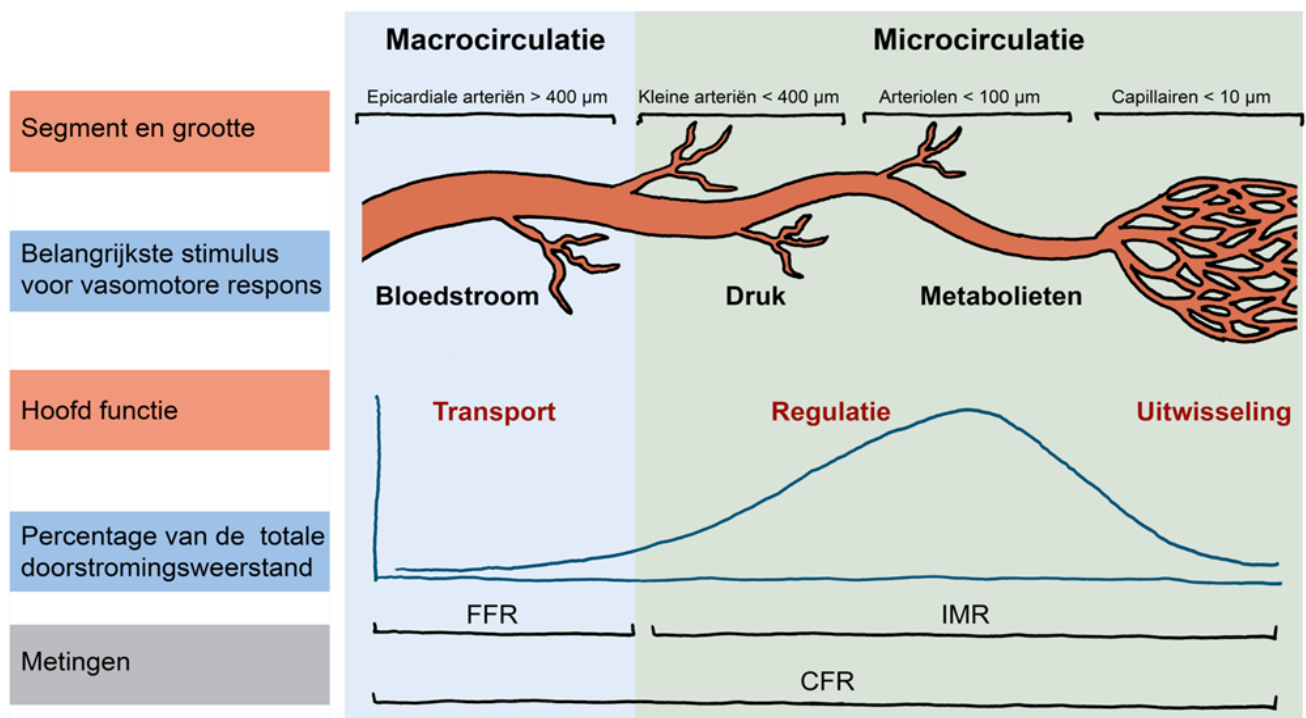
1.1 Waarom is het belangrijk patiënten met coronaire vaatdysfunctie te herkennen?

Patiënten met symptomen en/of tekenen van myocardiale ischemie zonder obstructief coronairlijden, vallen onder de categorie INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease). Uit studies blijkt dat deze patiënten een verhoogd cardiovasculair risico hebben ten opzichte van personen zonder klachten. In 917 vrouwelijke patiënten met pijn op de borstklachten werd na 10 jaar follow-up een myocardinfarct of cardiovasculair overlijden gevonden in respectievelijk 6.7%, 12.8%, en 25.9% van de vrouwen zonder coronairlijden, met non-obstructief coronairlijden en obstructief coronairlijden. [11] Een meta-analyse in meer dan 35.000 patiënten met angina pectoris zonder obstructief coronairlijden bevestigt het verhoogde risico op een myocardinfarct en overlijden. Een slechtere prognose wordt gezien bij patiënten met aangetoonde ischemie versus geen ischemie en patiënten met non-obstructief coronairlijden versus "schone" coronairen. [12] Ook patiënten met bewezen coronaire vaatdysfunctie hebben een verhoogd risico op myocardinfarct, herseninfarct, hartfalen en (cardiovasculair) overlijden. [13, 14] Naast een slechtere cardiovasculaire prognose, gaat de ziekte vaak gepaard met chronische hartklachten, leidend tot onnodig herhaalde diagnostische onderzoeken gericht op obstructief coronairlijden, eerste harthulpbezoeken, opnames in het ziekenhuis, een slechtere kwaliteit van leven en verminderde arbeidsparticipatie. [3, 12, 15]

Er zijn diverse behandelingsmogelijkheden voor coronaire vaatdysfunctie. Een recent gerandomiseerd onderzoek in 150 patiënten, de CorMiCa-trial, laat zien dat gerichte behandeling na aantonen van coronaire vaatdysfunctie een belangrijke vermindering van angineuze klachten en verbetering van kwaliteit van leven geeft. [16] Behandelingsmogelijkheden zijn gericht op verlichting van klachten, verbeteren van het cardiovasculair risicoprofiel, kwaliteit van leven en prognose. Tijdige herkenning van dit ziektebeeld, en daarmee start van behandeling, is daarom van essentieel belang.

2. ONDERLIGGENDE CORONAIRE PATHOFYSIOLOGIE

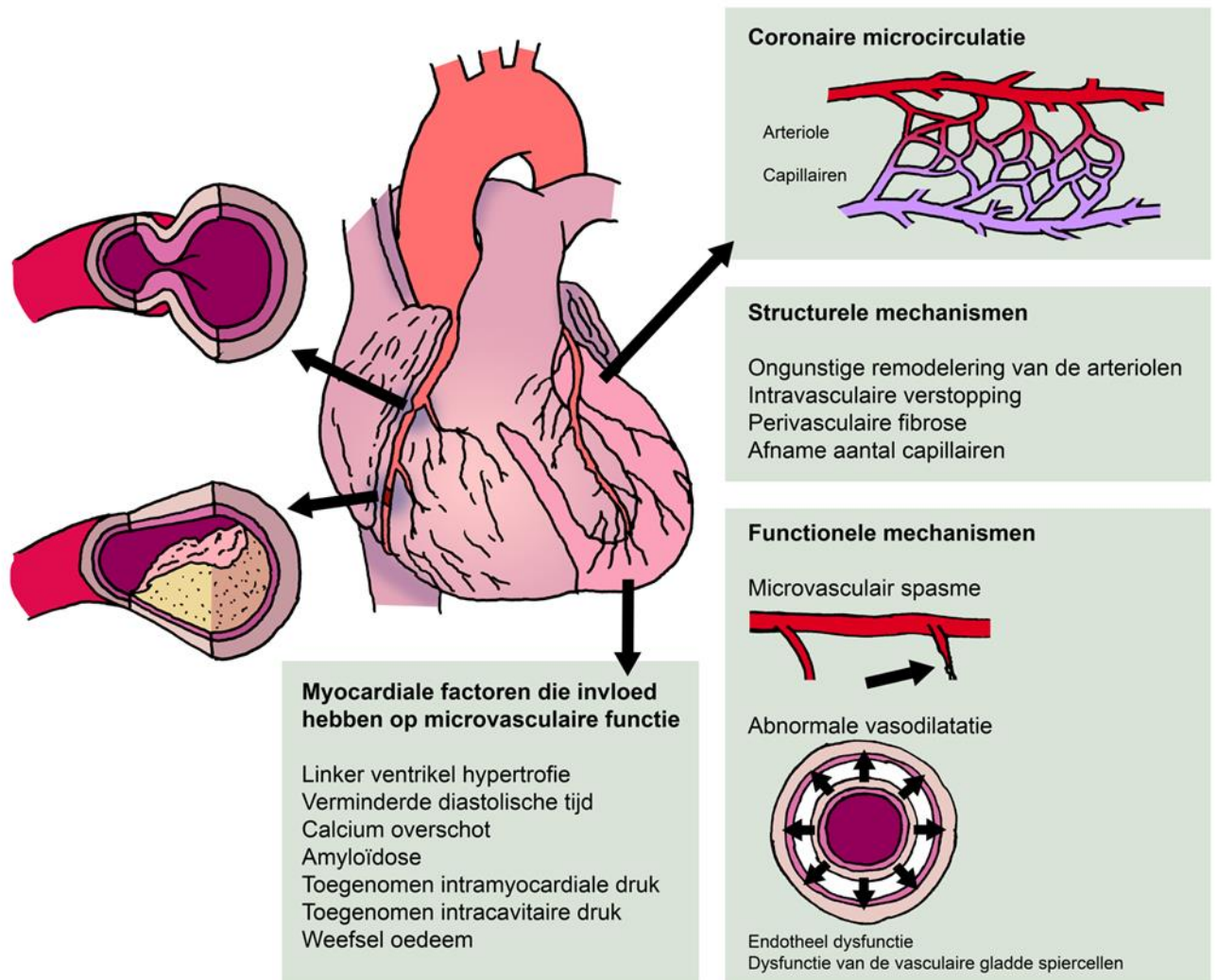
De coronaire microcirculatie is een adaptief systeem dat de myocardiale perfusie reguleert. [17] Terwijl de epicardiale coronairen (diameter > 400 μm) fungeren als transportvaten, bepalen pre-arteriolen en arteriolen in de coronaire microcirculatie vooral de weerstand. De autoregulatie van deze weerstand maakt het mogelijk om een constante bloedstroom te handhaven over een breed bereik van coronaire perfusiedrukken waardoor zuurstof en voedingsstoffen aan het weefsel worden geleverd en afvalproducten worden verwijderd. (Figuur 1) Bij deze autoregulatie spelen meerdere mechanismen een rol, te weten: myogene regulatie door de vasculaire gladde spiercellen, metabole controle door metabolieten uit aangrenzende myocardcellen, endotheel functie reagerend op veranderingen in de wandspanning van de vaatwand, de autonome innervatie en circulerende hormonen waaronder endotheel-afhankelijke relaxatiefactoren zoals stikstofmonoxide (NO) en prostaglandinen [17, 18] en vasoconstrictieve stoffen zoals histamine, noradrenaline en serotonine. [19]



Figuur 1: functie van de coronaire macro- en microvasculatuur

Coronaire vaatdysfunctie kan worden veroorzaakt door functionele en structurele afwijkingen. (Figuur 2) Functionele afwijkingen omvatten endotheel en niet-endotheel gerelateerde pathologie. [20] De functie van het endotheel kan worden getest door de reactie van de vaten op acetylcholine te evalueren. Wanneer na toediening van acetylcholine coronaire vaatverwijding optreedt, duidt dit op goed functionerend endotheel. Wanneer vasoconstrictie optreedt wijst dat op endotheeldysfunctie. Dit laatste wordt vaak aangetroffen in de vroege fase van atherosclerose. [17, 21] Niet-endotheel gemedieerde functionele afwijkingen zijn gerelateerd aan verminderde diastolische tijd, toegenomen intramyocardiale druk, toegenomen intracavitare druk, en/of weefsel oedeem. Structurele afwijkingen omvatten microvasculaire remodelering in arteriolen (intima verdikking, proliferatie van gladde spiercellen en perivasculaire fibrose) en een verminderde dichtheid van capillairen, resulterend in een verhoogde microvasculaire weerstand. Dit wordt onder andere gevonden bij linker ventrikelf hypertrofie, calcium overschot en amyloidose. [20] Eventuele dysfunctie op basis van niet-endotheel gemedieerde functionele en/of structurele afwijkingen van de

coronaire microcirculatie kan aangetoond worden met behulp van CFR en microvasculaire weerstandsmetingen. In hoofdstuk 4 wordt hier nader op ingegaan.



Figuur 2: oorzaken van vasculaire dysfunctie

3. KLINISCHE PRESENTATIE

Coronaire vaatdysfunctie omvat CMD en/of epicardiale spasmen. Aangezien beide aandoeningen kunnen verschillen in klinische symptomen en risicofactoren, wordt in de volgende paragrafen waar relevant onderscheid gemaakt tussen beiden.

3.1 Symptomen

Angina pectoris is een belangrijk symptoom van coronaire vaatdysfunctie. Angina pectoris equivalenten zoals dyspneu d' effort en vermoeidheid kunnen ook een uiting zijn van deze aandoening. Microvasculaire angina (MVA) is lastig te onderscheiden van klassieke angina op basis van obstructief coronairlijden omdat beiden vaak inspanningsgerelateerd zijn. MVA is waarschijnlijker als de angina blijft doorzeuren na het staken van de inspanning, na inspanning begint en/of beperkt reageert op toediening van nitroglycerine. [22] Daarnaast wordt MVA vaker uitgelokt door hartkloppingen of mentale stress. [23] De intensiteit van klachten kan wisselen van dag tot dag en zelfs gedurende de dag. De klachten kunnen dermate ernstig zijn dat patiënten aanzienlijk belemmerd worden in het dagelijks leven. Angineuze klachten in rust komen vaak voor naast inspanningsgebonden klachten. [24] Dit berust waarschijnlijk op een vasospastische component van de coronaire vaatdysfunctie. [25] Pure vasospastische (Prinzmetal) angina treedt meestal op in rust, voornamelijk in de nacht en/of vroege ochtend. Echter, inspanningsgebonden klachten kunnen ook berusten op vasospasmen. [26, 27] Op grond van het klachtenpatroon alleen kan over het algemeen geen goed onderscheid worden gemaakt tussen coronaire vaatdysfunctie en obstructief coronairlijden. In de praktijk dient een significante obstructie dan ook uitgesloten te worden middels een coronairangiogram (CAG) of CT-scan van de coronairen.

3.2 Risicofactoren

Coronaire microvasculaire dysfunctie

Klassieke cardiovasculaire risicofactoren zoals leeftijd, hypertensie, diabetes, roken en vooral dyslipidemie en obesitas, spelen ook een rol in CMD. [28] Maar deze risicofactoren verklaren slechts een deel van het optreden van deze ziekte. [29] Niet-klassieke risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen zoals (premenopausale) migraine, reumatische ziekten of inflammatoire darmziekten zijn ook risicofactoren voor CMD. [30-32] Risicofactoren die bij vrouwen voorkomen, zoals pre-eclampsie, HELLP-syndroom, zwangerschapshypertensie en -diabetes, herhaalde spontane abortus en menopausale status, spelen mogelijk ook een rol. [33] Het is belangrijk om in de spreekkamer actief te vragen naar inflammatoire ziekten inclusief migraine en naar risicofactoren die bij vrouwen voorkomen zoals HELLP-syndroom en menopausale status.

Epicardiale vasospasmen

Met uitzondering van roken zijn klassieke risicofactoren zoals hypertensie, dyslipidemie en diabetes niet duidelijk gerelateerd aan vasospastische angina. Roken is niet alleen een risicofactor maar kan aanvallen van vasospasmen ook uitlokken. [8] Aanvallen kunnen ook worden uitgelokt door hyperventilatie, mentale stress, cocaïne gebruik [8, 34, 35] en β -blokkers (met name de niet-selectieve zoals propranolol). [36, 37] Vasospastische angina is waarschijnlijk gerelateerd aan andere vasospastische aandoeningen zoals migraine en het fenomeen van Raynaud of de behandeling daarvan. [38, 39]

4. HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE

In de diagnostische work-up van angina pectoris (equivalenten) zal obstructief coronairlijden moeten worden uitgesloten middels CT coronairen of coronairangiogram alvorens gedacht kan worden aan coronaire vaatdysfunctie. Daarnaast is een echocardiogram zinvol om andere cardiale oorzaken van de klachten te evalueren zoals diastolische dysfunctie of kleplijden. Ook moet nagedacht worden over niet cardiale alternatieve diagnoses.

4.1 Alternatieve Diagnosen

Bij pijn op de borst zonder obstructief coronairlijden is er niet altijd sprake van coronaire vaatdysfunctie. Differentiaal diagnosen kunnen worden onderverdeeld in drie groepen: 1) niet-cardiaal, 2) cardiaal niet-ischemisch en 3) cardiaal ischemisch. [40, 41] Er zijn meerdere oorzaken van niet-cardiale pijn op de borst, waaronder gastro-intestinale (met name gastro-oesophageale reflux), pulmonale (met name astma), musculoskeletale (met name costochondritis) en psychiatrische (met name angst/paniekstoornis). [42, 43] Cardiale niet-ischemische pijn kan het gevolg zijn van pericardiale pathologie (met name pericarditis), hartfalen (denk aan diastolisch hartfalen bij klachten van dyspnoe d' effort) en/of onjuiste pijnperceptie (nociceptie). [44] Onder de cardiale ischemische ethologiën valt, naast coronaire vaatdysfunctie, myocardiale bridging. [45]

Hypertensie verdient aparte aandacht. Patiënten met hypertensie ervaren vaak pijn op de borst ondanks de afwezigheid van obstructieve coronaire hartziekte. [46] Strikte behandeling van de bloeddruk (streefbloeddruk 120/70mmHg) leidt vaak tot verbetering van klachten van pijn op de borst en/of dyspnoe d' effort.

4.2 Diagnostische criteria voor coronaire vaatdysfunctie (CMD en epicardiale spasmen)

In 2017 zijn diagnostische criteria voor epicardiale spasmen gepubliceerd door de internationale "Coronary Vasomotor Disorders" (COVADIS) studie groep. (Tabel 1) [8]

Tabel 1: Diagnostische criteria voor epicardiale spasmen:

(1) Nitraat-responsieve angina—tijdens een spontane episode, met minimaal 1 van de volgende:

- (a) Rust angina—in het bijzonder optredend in de nacht en vroege ochtend;
- (b) Variatie in inspanningstolerantie over de dag—verminderd in de ochtenduren;
- (c) Hyperventilatie kan een episode uitlokken;
- (d) Calcium antagonisten (geen β -blokkers) onderdrukken episodes.

(2) Passagère ischemische ECG veranderingen—tijdens spontane episode, inclusief 1 van de volgende afwijkingen in ten minste twee aangrenzende afleidingen:

- (a) ST-segment elevatie ≥ 0.1 mV;
- (b) ST-segment depressie ≥ 0.1 mV;
- (c) Nieuwe negatieve U-golven.

(3) Coronair spasmen— gedefinieerd als passagère (sub)totale occlusie van een coronair arterie (>90% constrictie) met angina en ischemische ECG veranderingen, spontaan of na een provocatieve stimulus (acetylcholine, ergonovine of hyperventilatie).

In 2018 heeft deze groep diagnostische criteria opgesteld voor CMD. (Tabel 2) [9]

Tabel 2: Klinische criteria voor coronaire microvasculaire disfunctie (CMD):

<p>1. Symptomen van myocardiale ischemie:</p> <p>a. Angina bij inspanning en/of rust.</p> <p>b. Angina equivalenten (zoals dyspnoe d' effort).</p>
<p>2. Afwezigheid van obstructief coronairlijden (<50% diameter reductie, IFR > 0.89 en/of FFR > 0.80) op:</p> <p>a. Coronaire CTA.</p> <p>b. Invasieve coronair angiografie.</p>
<p>3. Geobjectiveerde myocardiale ischemie:</p> <p>a. Ischemische ECG-veranderingen gedurende een episode van angina pectoris.</p> <p>b. Stress-geïnduceerde pijn op de borst en/of ischemische ECG veranderingen met of zonder passagère/reversibele abnormale myocardiale en/of wandbewegingsstoornissen.</p>
<p>4 Aangetoonde coronaire microvasculaire disfunctie:</p> <p>a. Verlaagde coronaire flow reserve (afhankelijk van de meetmethode tussen ≤ 2.0 - ≤ 2.5).</p> <p>b. Coronaire microvasculaire spasme, gedefinieerd als reproductie van symptomen, ischemische ECG veranderingen, zonder epicardiale coronair spasmen gedurende de acetylcholine test.</p> <p>c. Abnormale coronaire microvasculaire weerstand (bijv. IMR > 25).</p> <p>d. Coronaire slow flow fenomeen, gedefinieerd als TIMI-frame count < 25 bij coronairangiografie.</p>

Bij het voldoen aan 3 van de 4 criteria is de diagnose CMD waarschijnlijk. Bij het voldoen aan alle criteria is de diagnose met zekerheid te stellen.

Zoals zichtbaar in Tabel 2, leidt het hebben van symptomen zonder obstructief coronairlijden tezamen met geobjectiveerde ischemie tot een waarschijnlijke diagnose CMD. Hierbij valt op dat 'geobjectiveerde ischemie' in de criteria een ruim begrip is. Er moet dan ook worden opgemerkt dat meerdere onderzoeken hebben laten zien dat er geen goede correlatie is tussen aangetoonde ischemie middels een non-invasieve ischemie detectietest (fietsergometrie, stress MRI, SPECT, stress echocardiogram) en invasief bepaalde coronaire vaatdysfunctie. Mogelijk komt dit doordat coronaire vaatdysfunctie een heterogeen patroon van niet-transmurale ischemie veroorzaakt, dat niet zichtbaar is als regionaal perfusiedefect. [47, 48] Dit heeft als belangrijke implicatie dat een negatieve ischemie detectietest coronaire vaatdysfunctie niet uitsluit. Omdat het evalueren van coronaire vaatdysfunctie middels een invasieve coronaire functietest op dit moment nog zeer beperkt beschikbaar is, en dus bij de meerderheid van de patiënten niet haalbaar, is het naar de mening van de commissieleden toch zinvol om een stress test te doen, zeker bij patiënten met inspanningsgerelateerde klachten. Indien deze ischemie detectietest positief is, wordt de verdenking

op coronaire vaatdysfunctie gesterkt. De stress test kan een “eenvoudige” fietsergometrie zijn. Het voordeel daarvan is dat de inspanning fysiologisch is en dat de test makkelijk voorhanden en goedkoop is. Om de diagnose coronaire vaatdysfunctie met zekerheid te stellen dient de coronaire vaatdysfunctie daadwerkelijk aangetoond te worden. (Tabel 2, criterium 4)

4.3 Het aantonen van coronaire vaatdysfunctie

Een invasieve coronaire functietest is de enige test die alle componenten van de coronaire vaatfunctie integraal kan evalueren (de dilatatie capaciteit middels CFR meting, de microvasculaire weerstand middels IMR of HMR meting en de acetylcholinetest voor het evalueren van macro- en microvasculaire spasmen). Deze test wordt momenteel in Nederland, maar ook wereldwijd op slechts zeer beperkte schaal gedaan. In Nederland wordt het alleen uitgevoerd in het AmsterdamUMC, Radboudumc Nijmegen, Catharina ziekenhuis Eindhoven en Maasstad ziekenhuis Rotterdam. Niet-invasieve opties zijn met name gericht op het bepalen van de CFR (zie paragraaf 4.3.3), maar CFR is slechts één parameter van de coronaire vaatfunctie. Bovendien wordt een afwijkende CFR minder frequent gezien dan een afwijkende acetylcholine test.[48]

4.3.1 Wanneer is een invasieve coronaire functietest zinvol?

Hoewel de invasieve coronaire functietest de meest adequate test is voor evaluatie van coronaire vaatdysfunctie, kan met de huidige beschikbaarheid hiervan slechts een beperkt deel van de patiënten met verdenking coronaire vaatdysfunctie een dergelijke test ondergaan. De commissie raadt een invasieve test met name in de volgende gevallen aan:

- 1) Indien het voor de patiënt belangrijk is dat er een definitieve diagnose wordt gesteld. Bijvoorbeeld ter bevordering van acceptatie van de ziekte of om meer duidelijkheid te verschaffen omtrent de cardiale diagnose in een arbeids(on)geschiktheidstraject.
- 2) Indien het voor de cardioloog van belang is een definitieve diagnose te hebben. Bijvoorbeeld omdat de medicamenteuze behandeling niet goed aanslaat of om coronaire vaatdysfunctie met zekerheid uit te kunnen sluiten.

Bij de meerderheid van de patiënten kan onder de werkdiagnose coronaire vaatdysfunctie gestart worden met medicatie en leefstijladviezen (zie paragraaf “behandelmogelijkheden”). De recente CorMiCa-trial heeft in 150 patiënten met verdenking coronaire vaatdysfunctie echter wel aangetoond dat medicamenteuze therapie gebaseerd op de uitkomst van een invasieve coronaire functietest leidt tot significante vermindering van angineuze klachten en verbetering van de kwaliteit van leven ten opzichte van de controlegroep bij wie de therapie niet werd gegeven op basis van de uitslag van de functietest. [16]

4.3.2 De invasieve coronaire functietest

Bij een coronair angiogram met coronaire functietesten wordt, na het uitsluiten van obstructief coronairlijden, een opklimmende dosis (meestal 2, 20, 100, en 200 µg) acetylcholine gegeven in het linker coronair systeem onder voortdurende monitoring van klachten en 12-kanaals ECG. Een alternatief voor acetylcholine is ergonovine, maar dat is minder effectief, met name bij vrouwen. [49] De acetylcholine test is, zoals genoemd in de tabel 1 en 2, positief voor epicardiale spasmen indien er herkenbare klachten optreden, gepaard gaande met ischemische ECG-veranderingen en een > 90% reductie van het coronaire lumen. Indien er herkenbare klachten en ischemische ECG-veranderingen zijn, maar ≤ 90% lumen-reductie, wordt de diagnose microvasculaire spasmen gesteld. De acetylcholinetest eindigt altijd met het toedienen van nitroglycerine (en eventueel atropine) om er voor te zorgen dat er volledige vasorelaxatie is van de coronairen en dat de patiënt klachtenvrij is voordat wordt overgegaan tot naar de testen met adenosine.

Aansluitend wordt de coronaire flow reserve (CFR) bepaald, gedefinieerd als de ratio tussen hyperemische coronaire flow (middels systemische infusie van adenosine) versus de rust flow. Dit kan middels thermodilutie of Doppler. [50] Een invasief gemeten CFR < 2 wordt over het algemeen aangehouden als afkapwaarde voor het aantonen van CMD. De basis hiervoor vormt de bevinding dat CFR < 2, gemeten met PET/CT, gerelateerd is aan een duidelijk slechtere cardiovasculaire prognose. [51, 52] CFR >2.5 wordt beschouwd als normaal. CFR waarden tussen 2-2.5 vormen een grijs gebied.

In dezelfde sessie wordt de microvasculaire weerstand gemeten: indien thermodilutie wordt gebruikt, wordt de index van microvasculaire weerstand (IMR) bepaald, indien de evaluatie met Doppler plaatsvindt, wordt de hyperemische microvasculaire weerstand (HMR) bepaald. [53] IMR > 25 U is diagnostisch voor CMD. (Tabel 2) Voor HMR wordt 2.5 mmHg/cm/s vaak gebruikt als afkapwaarde voor de diagnose microvasculair coronairlijden. [52, 54] Het merendeel van de patiënten met coronaire vaatdysfunctie heeft een afwijkende acetylcholine test. [48, 55] Omdat patiënten daarnaast een afwijkende CFR of microvasculaire weerstand kunnen hebben, raden wij aan om bij alle patiënten die een invasieve test ondergaan een volledige coronaire functietest uit te voeren waarbij zowel acetylcholine als adenosine wordt gegeven.

Veiligheid van de invasieve coronaire functietest

Recente, grote studies hebben laten zien dat dergelijke coronaire functietesten, uitgevoerd door ervaren personeel, veilige testen zijn. Er worden complicatie risico's van 0-0.7% gevonden voor het optreden van ernstige complicaties als myocardinfarct, ventrikelfibrilleren of overlijden. Dit is vergelijkbaar met een coronairangiogram met FFR meting. [21, 56] Zoals genoemd in de inleiding, wordt bij de meerderheid van de patiënten met pijn op de borst zonder obstructief coronairlijden (59-89%) coronaire vaatdysfunctie gevonden bij invasieve coronaire functietest. [6, 7]

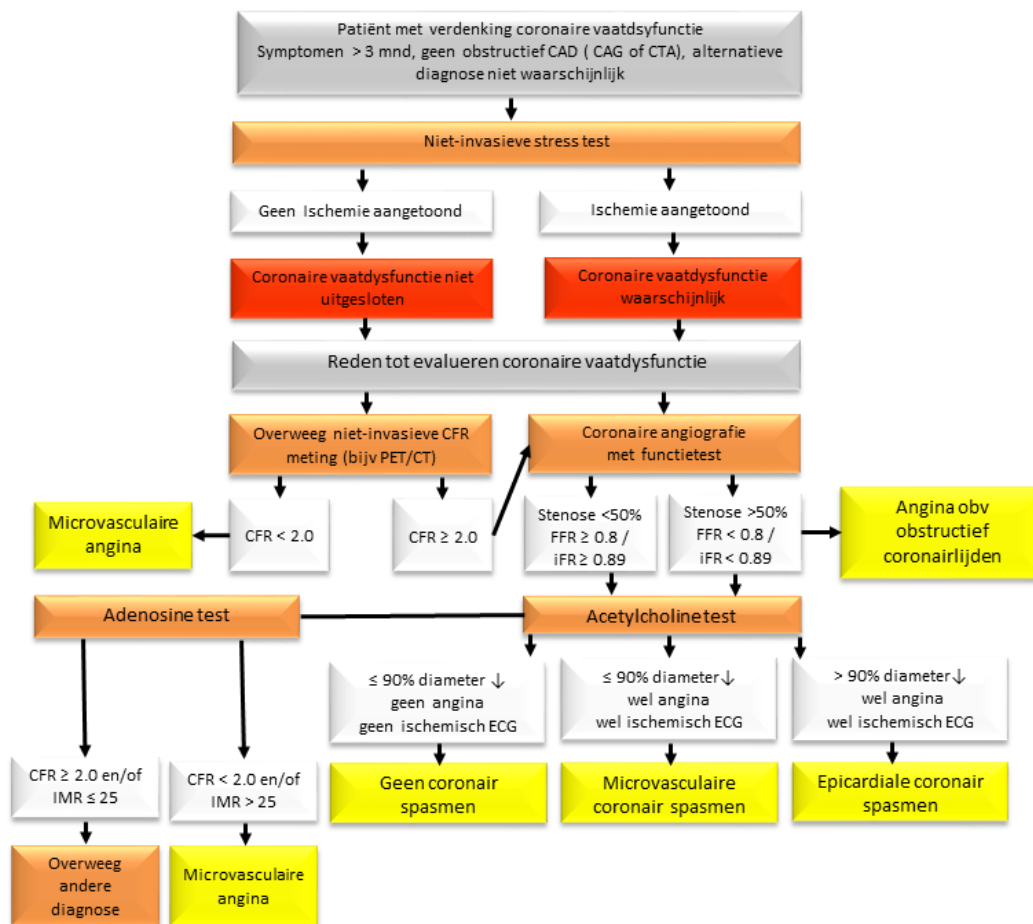
4.3.3 Non-invasieve CFR meting bij patiënten met verdenking op coronaire vaatdysfunctie

CFR kan ook non-invasief worden gemeten met verschillende beeldvormende technieken. Alle methoden evalueren coronaire flow (snelheid) of perfusie tijdens hyperemie middels adenosine versus rust. Cardiale PET/CT wordt beschouwd als de meest betrouwbare methode waarbij de tracers ¹⁵O-water, ¹³N-ammonia, of ⁸²rubidium gebruikt kunnen worden. [51] Voor CFR met PET worden dezelfde afkapwaarden gebruikt als bij invasieve CFR meting (zie alinea hierboven). Met cardiale MRI kan de myocardiale perfusie index (MPRI) worden bepaald, al wordt voornamelijk in onderzoeksverband toegepast. Een MPRI van < 1.4 is gecorreleerd aan een invasief gemeten IMR > 25. [57] Zowel PET als MRI zijn beperkt voorhanden en duur. Met transthoracale echo Doppler kan de CFR worden bepaald in de linker anterior descenderende coronair. Bij deze techniek wordt een afkapwaarde aangehouden van 2.5. Hoewel echocardiografie makkelijk voorhanden en goedkoop is, wordt deze methode zeer beperkt toegepast omdat het expertise vereist van de echocardiografist en niet alle patiënten een geschikt echovenster hebben. [58, 59]

Een belangrijke beperking van het non-invasief bepalen van de CFR is dat uitkomsten van invasieve coronaire functietesten laten zien dat een pathologische CFR veel minder vaak wordt gezien dan een afwijkende acetylcholine test. [48] Coronair spasme kan non-invasief worden geëvalueerd met een cold pressor test, bijvoorbeeld met behulp van een PET scan. Een cold pressor test correleert echter matig met invasieve spasme testen met acetylcholine. [60] Een ander belangrijk nadeel van de cold pressor test is dat het optreden van een spasme tijdens de test lastiger is te couperen dan tijdens een invasieve coronaire functietest.

In de praktijk komt het erop neer dat het evalueren van coronaire vaatdysfunctie middels niet-invasieve diagnostiek inferieur is aan een invasieve bepaling en dat de diagnose coronaire vaatdysfunctie makkelijk gemist wordt met niet-invasieve diagnostiek.

4.4 Diagnostisch algoritme voor het aantonen van coronaire vaatdysfunctie



Figuur 3: Mogelijk diagnostisch algoritme voor patiënten met verdenking coronaire vaatdysfunctie

5. Behandelingsmogelijkheden

Aanbevelingen voor medicamenteuze behandeling van coronaire vaatdysfunctie zijn vooral gebaseerd op kleine studies omdat grote uitkomst trials tot op heden ontbreken. [61] Wel heeft de recente CorMiCa trial laten zien dat gestratificeerde behandeling op basis van uitkomsten van een invasieve coronaire functietest angineuze klachten vermindert en de kwaliteit van leven verbetert. [16] In de literatuur worden aanbevelingen gedaan voor zowel CMD als epicardiale spasmen. Omdat bij patiënten met verdenking op coronaire vaatdysfunctie het exacte onderliggende mechanisme meestal onbekend is, is dit onderscheid in de praktijk niet zo strikt. De keuze van de medicatie en de dosering zal per patiënt verschillen, niet alleen op grond van het mogelijk onderliggend pathofysiologisch mechanisme, maar ook op basis van parameters als hartslag en bloeddruk en het optreden van bijwerkingen.

5.1 Cardiovasculair risicomanagement

Omdat klassieke cardiovasculaire risicofactoren ook een rol spelen bij CMD en epicardiale spasmen wordt geadviseerd deze goed te reguleren middels statines, antihypertensiva, anti-diabetische therapie en leefstijlaanpassingen zoals gewichtsreductie en stoppen met roken. [22, 62, 63] Benadrukt moet worden dat bloeddruk regulatie is (streeftensie 120/70mmHg). Dit is niet alleen van belang in het kader van het verlagen van het cardiovasculaire risico, maar vaak geeft strikte bloeddruk een duidelijke klachten verlichting. Statines worden, naast hun cholesterolverlagende werking [64] aanbevolen vanwege hun gunstige effect op de endotheelfunctie. [65] Daarnaast hebben meerdere studies een gunstig effect laten zien van statines ter preventie van aanvallen van coronairspasmen. [66] Bij verdenking op epicardiale spasmen moeten triggers zoals (mee)roken en drugsgebruik (o.a. cocaïne of amphetamines) sterk ontraden worden. [67] ACE-remmers en angiotensine-II antagonist zijn niet alleen effectief in het verlagen van de bloeddruk, maar verbeteren ook de endotheelfunctie en hebben een gunstig effect op zowel CMD als epicardiale vasospasmen. [36, 68, 69]

5.2 Aspirine

De rol van aspirine in de behandeling van CMD is niet eenduidig. De 2013 ESC richtlijn stabiele angina pectoris raadt aspirine aan voor alle patiënten met microvasculaire angina pectoris. [22] De nieuwe ESC richtlijn chronische coronaire syndromen (2019) geeft hierover geen duidelijk advies. [63] Uiteraard is aspirine geïndiceerd in patiënten met een eerder doorgemaakt cardiovasculair event. [70] Voor patiënten zonder cardiovasculair event, is deze aanbeveling echter niet gebaseerd op wetenschappelijke studies. In de klinische praktijk wordt aspirine gegeven naar eigen inzicht van de behandelend cardioloog. Sommige experts op het gebied van coronaire vaatdysfunctie geven geen aspirine omdat 3 recente, grote klinische trials hebben aangetoond dat primaire preventie met aspirine niet zinvol is, zelfs niet in hoog-risico populaties. [71] Anderen zijn liberaler in het geven van aspirine, vooral bij patiënten met evident, maar niet obstructieve atherosclerose bij CAG, een hoge calcium score en/of niet-calcificeerde plaque bij CT coronairangiografie en/of een positieve ischemie detectietest.

Bij epicardiale coronairspasmen wordt hoge dosis aspirine (zoals gegeven wordt bij pericarditis) afgeraden omdat de blokkade van de prostacycline productie de spasmen kan verergeren. [72] Het gebruik van lage dosis aspirine (80-100mg per dag) bij patiënten zonder concomitant obstructief coronairlijden staat nog steeds ter discussie omdat robuuste uitkomstdata ontbreken. Derhalve wordt aspirine niet routinematig gegeven bij patiënten met coronair spasmen zonder obstructief coronairlijden. [66] Uiteraard kan daar in individuele gevallen vanaf geweken worden, bijvoorbeeld

bij patiënten met niet-obstructieve atherosclerose met focale epicardiale spasmen ter plaatse van coronaire plaques.

5.3 Anti-Angineuze therapie

Medicatie	Coronaire Microvasculaire Dysfunctie	Coronair spasme
Eerstelijns	Calciumantagonist (Diltiazem, Nifedipine retard) β-blokker (Nebivolol, Atenolol, Carvedilol, Labetalol) Kortwerkend nitraat	Calciumantagonist (Diltiazem, Nifedipine retard) Kortwerkend nitraat
Tweedelijns	Langwerkend nitraat Nicorandil Ranolazine	Langwerkend nitraat Nicorandil
Derdelijns	Imipramine	

Tabel 3. Medicamenteuze behandelopties voor CMD en coronair spasme

CMD

Eerstelijns therapie

Bij patiënten met overwegend klachten in rust worden calciumantagonisten aangeraden omdat deze effectief bleken bij zowel epicardiale spasmen als CMD. [36, 61, 73] Zowel non-dihydropiridinen (bijv. Diltiazem) als dihydropiridinen (bijv. Nifedipine retard) calcium antagonisten kunnen worden gegeven.

β-blokkers worden aangeraden bij patiënten met overwegend inspanningsgerelateerde klachten.

[22] Qua keuze van β-blokker worden met name Atenolol en Nebivolol aangeraden. [36] Atenolol verbetert inspanningscapaciteit en angineuze klachten. [74] Nebivolol is niet alleen een selectieve β-1 receptor blokker, maar heeft ook vasodilatatoire effecten via productie van NO. Meerdere kleine studies toonden een beter effect van Nebivolol dan Metoprolol. [75, 76] Naast Nebivolol worden Carvedilol en Labetalol (β-blokkers met zowel alpha1- en β-adrenergic receptor antagonist eigenschappen) aangeraden voor CMD vanwege hun vasodilatatoire effect. [77] Propranolol geeft geen verbetering van symptomen en wordt derhalve afgeraden. [78] Kortwerkende nitraten worden aanbevolen voor het couperen van aanvallen van angina pectoris, al zal dit niet bij alle patiënten klachtenverlichting geven. [22, 36, 65]

Tweedelijns therapie

Bij patiënten met refractaire symptomen en/of intolerantie voor de eerstelijns medicatie kunnen andere anti-angineuze medicijnen worden gegeven zoals langwerkende nitraten of Ranolazine. [22]

Deze kunnen naast de eerstelijns therapie worden gebruikt. [36] In de praktijk werkt Nicorandil vaak beter dan andere langwerkende nitraten, omdat het naast het effect op NO-productie een gunstig effect heeft op de gladde spiercellen rond de vaatwand. [36, 79] Langwerkende nitraten verlichten klachten in ongeveer de helft van de patiënten met verdenking CMD. [22, 36, 80] Ranolazine is een natrium-kanaalblokker die intracellulair calcium reduceert in cardiomyocyten leidend tot verbeterde intraventriculaire relaxatie, waardoor het potentieel de microcirculatie verbetert. Studies zijn niet eenduidig over het effect van dit medicijn, al liet een recente gerandomiseerde trial in 81 patiënten zien dat Ranolazine verbetering van klachten en myocardiale perfusie geeft bij patiënten met de CFR < 2.5. [81] Op dit moment wordt Ranolazine nog niet vergoed in Nederland.

Derdelijns therapie

Bij onvoldoende klachtenverlichting op eerste en tweedelijns therapie, dient overwogen te worden om de diagnose met zekerheid vast te stellen of uit te sluiten indien dit nog niet is gedaan (zie ook paragraaf 4 over diagnostiek). Daarnaast kan het zinvol zijn om de mening van een multidisciplinair expertiseteam in een van de expertise centra in Nederland te vragen alvorens over te gaan op derdelijns behandelmethoden. Wat betreft medicatie kan gestart worden met een lage dosis imipramine, een tricyclisch antidepressivum, dat dient als pijnstiller. [36]

Epicardiale/microvasculaire spasmen

Eerstelijns therapie

Eerstelijns therapie bestaat uit een (non-)dihydropiridine calciumantagonist en voor het couperen van aanvallen van vasospasmen een kortwerkend nitraat. [63, 67] β -blokkers, met name de niet-selectieve zoals propranolol dienen vermeden te worden indien er sprake is van (een verdenking op) coronairspasmen, omdat deze spasmen kunnen uitlokken. [36, 37]

Tweedelijns therapie

Indien onvoldoende effect op de klachten van eerstelijns behandeling kan een langwerkend nitraat worden bijgegeven. [67] Ook kan worden overwogen om een non-dihydropyridine met een dihydropyridine calcium antagonist te combineren, al geeft deze combinatie frequent bijwerkingen zoals oedeemvorming. [82] Nicorandil is ook een gebleken effectief middel voor epicardiale spasmen en kan worden toegevoegd indien de klachten onvoldoende onder controle te krijgen zijn. [73]

Experimentele therapie voor coronaire vaatdysfunctie

Een aantal medicijnen is veelbelovend, zoals de rho-kinase remmer Fasudil, welke effectief is gebleken in het voorkomen van acetylcholine geïnduceerde vasospasmen. Andere potentieel effectieve middelen zijn onder andere type 3 en type 5 fosfodiësteraseremmers (respectievelijk Cilostazol en Sildenafil), Ivabradine en xhantine derivaten. Voor verdere verdieping wordt verwezen naar een recent overzichtsartikel hierover. [83]

Niet medicamenteuze therapie voor coronaire vaatdysfunctie

Bij ernstig invaliderende klachten kan niet-medicamenteuze pijntherapie zoals een TENS-(transcutaneous electrical nerve stimulation) worden overwogen. [30] Studies rapporteren echter wisselende resultaten van deze therapie op angina pectoris bij CMD patiënten. [84] Een andere optie ter verlichting van klachten en verbetering van kwaliteit van leven is "spinal cord stimulation", dat nociceptieve signalen moduleert en ischemie reduceert door het anti-adrenerge effect. Daarnaast werd ook klachtenverlichting gerapporteerd met "enhanced external counter pulsation (EECP)", een behandeling waarbij opblaasbare manchetten worden geplaatst om de benen en billen welke middels continue inflatie en deflatie de terugstroom van bloed naar het hart te stimuleren. [85]

5.4 Leefstijl aanpassingen

Veel patiënten met coronaire vaatdysfunctie worden in hun dagelijks leven beperkt door hun klachten. Omdat het veelal vrouwen van middelbare leeftijd betreft, die werken en/of een gezin hebben met opgroeiende kinderen, heeft de ziekte vaak een grote impact op het dagelijks leven. Er is weinig wetenschappelijke literatuur voorhanden over de invloed van leefstijlaanpassingen op klachten, maar in het Radboudumc Nijmegen is er al bijna 5 jaar ervaring met het begeleiden van deze patiënten door een verpleegkundig specialist. De hier volgende adviezen zijn op deze ervaring gebaseerd. Omdat het merendeel van de cardiologische klinieken niet beschikt over een verpleegkundig specialist, hebben we de adviezen zo geformuleerd dat ze algemeen toepasbaar zijn.

Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging helpt in het reduceren van klachten en het verbeteren van de inspanningstolerantie. [86] Een regulier hartrevalidatietraject is voor patiënten met ernstige klachten vaak te zwaar. Deze mensen kan worden aangeraden om twee maal per week te trainen, eventueel onder begeleiding van een fysiotherapeut. Uit ervaring blijkt dat indien patiënten te intensief sporten, ze veel klachten krijgen of de dag erna erg vermoeid zijn. Hoewel niet bekend is wat de beste manier van trainen is, raden wij patiënten aan rustig te sporten en niet over hun grenzen te gaan, ook al houden ze de sport op die manier maar 5-10 minuten vol. Wandelen of fietsen, liefst in de natuur voor de ontspanning, is een goede start.

Vermoeidheid

De meeste patiënten hebben last van vermoeidheid. Dit is vaak een multifactorieel probleem waarin het omgaan met chronische pijnklachten en/of de medicatie een rol spelen. Deze vermoeidheid kan ook leiden tot concentratieproblemen. Een ergotherapeut kan praktische hulp bieden bij het verdelen van energie over de dag en aanpassingen in de leefstijl om dagelijkse activiteiten vol te kunnen houden en het functieverlies te beperken.

Mentale stress

Mentale stress of overprikkeling kan klachten uitlokken, waarschijnlijk gerelateerd aan vasospasmen. [35] Het is daarom belangrijk patiënten te leren omgaan met stress / overprikkeling. Mogelijke interventies zijn o.a. mindfulness, yoga, Tai Chi, of wandelen in de natuur. Voor patiënten met ernstig beperkende klachten is acceptatie van de ziekte erg lastig. Hierin kan psychologische begeleiding hulp bieden. Patiënten ervaren vaak veel mentale stress in een arbeidsongeschiktheidstraject waardoor klachten verergeren. Arbeidsdeskundige hulp of hulp van een bedrijfsarts kan dan veel goed doen.

Overgangsconsulent

Indien de klachten samen lijken te hangen met de overgang, zoals bijvoorbeeld bij angineuze klachten welke worden uitgelokt door overgangsgelateerde toename van palpitations, is het aan te raden om patiënten te verwijzen naar een overgangsconsulent voor aanvullende tips en interventies.

6. Zakkaartje

Pijn op de borst zonder obstructief coronairlijden

©Werkgroep Gender NVVC
versie juni 2020

Componenten coronaire vaatsdysfunctie

- Microvasculair coronairlijden (CMD):
 - microvasculaire coronairspasmen
 - verhoogde microcirculatoire weerstand (IMR) en/of
 - verlaagde coronaire flow reserve (CFR)
- Epicardiale coronairspasmen

Risicofactoren Coronaire vaatsdysfunctie

- *Klassieke cardiovasculaire risicofactoren*
- *Inflammatoire ziekten* reumatische aandoeningen, inflammatoire darmziekten, migraine
- *Vrouw-specifieke risicofactoren* zoals pre-eclampsie, HELLP-syndroom, zwangerschapshypertensie en -diabetes

Symptomen Coronaire vaatsdysfunctie

- Angina pectoris en/of equivalenten als dyspneu en vermoeidheid
- Microvasculaire angina pectoris (MVA) waarschijnlijker als klachten blijven bestaan na staken van inspanning, na inspanning beginnen en/of matige reactie op nitroglycerine
- MVA vaker uitgelokt door hartkloppingen of mentale stress
- Intensiteit van klachten wisselen per dag / gedurende de dag
- Vaak klachten in rust naast inspanning gebonden klachten (waarschijnlijk vasospastische component)
- Pure vasospastische / variant angina treedt meestal op in rust, voornamelijk in de vroege ochtend.

Oorzaak coronaire vasculaire dysfunctie

Structurele afwijkingen:

- *microvasculaire remodelering* in arteriolen (intimale verdikking, proliferatie van gladde spiercellen en perivasculaire fibrose)
- *afname aantal capillairen*, resulterend in verhoogde microvasculaire weerstand.

Functionele afwijkingen:

- *endothel dysfunctie* resulterend in abnormale vasomotore tonus als abnormale reactie op cholinerge vasodilatoren (bijv. ACH)

Noodzaak voor herkenning/erkenning

- slechtere cardiovasculaire prognose
- vaak gepaard met chronische invaliderende hartklachten
- behandeling: ↓ risicofactoren, ↓ klachten en ↑ kwaliteit van leven

Diagnostische work-up voor symptomatische patiënten

- Uitsluiten obstructief coronairlijden (CTA/CAG)
- Uitsluiten alternatieve diagnosen
- Ischemie detectietest positief voor ischemie: start behandeling
- Ischemie detectietest negatief voor ischemie: coronaire vaatsdysfunctie niet uitgesloten: start behandeling, overweeg aantonen coronaire vaatsdysfunctie
- Aantonen coronaire vaatsdysfunctie:
 - Non-invasieve coronaire flow reserve (CFR) meting (bijv. met PET)
 - Invasieve coronaire functietest:
 - Acetylcholine test*: aantonen macro/microvasculaire spasmen
 - Adenosine test*: coronaire flowreserve (CFR) < 2 en/of microcirculatoire weerstand (IMR) > 25

Anti-angineus	Microvasculaire Dysfunctie	Coronair spasme
Eerstelijns	Calciumantagonist Beta-blokker (Nebivolol, Atenolol, Carvedilol, Labetalol) Kortwerkend nitraat	Calciumantagonist Kortwerkend nitraat
Tweedelijns	Langwerkend nitraat Nicorandil Ranolazine	Langwerkend nitraat Nicorandil
Derdelijns	Imipramine	

Cardiovasculair risicofactor management

- Klassieke risicofactoren reguleren middels statines, antihypertensiva, anti-diabetische therapie, niet roken en gewichtsreductie.
- Bij verdenking op spasme triggers vermijden; bv (mee)roken, stress en drugs gebruik (o.a. cocaine of amphetamines)
- ACE-remmers en angiotensine-II blokkers verbeteren ook endotheelfunctie

7. Referenties

1. Gulati, M., et al., *Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: A report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James Women Take Heart Project*. Arch Intern Med, 2009. **169**(9): p. 843-850.
2. Jespersen, L., et al., *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. Eur Heart J, 2012. **33**(6): p. 734-44.
3. Johnson, B.D., et al., *Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. Circulation, 2004. **109**(24): p. 2993-9.
4. Maddox, T.M., et al., *Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction*. JAMA, 2014. **312**(17): p. 1754-63.
5. Patel, M.R., et al., *Low diagnostic yield of elective coronary angiography*. N Engl J Med, 2010. **362**(10): p. 886-95.
6. Taqueti, V.R., *Coronary Microvascular Dysfunction in Vasospastic Angina: Provocative Role for the Microcirculation in Macrovascular Disease Prognosis*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(19): p. 2361-2364.
7. Aziz, A., et al., *Sex-Related Differences in Vasomotor Function in Patients With Angina and Unobstructed Coronary Arteries*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(19): p. 2349-2358.
8. Beltrame, J.F., et al., *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina*. Eur Heart J, 2017. **38**(33): p. 2565-2568.
9. Ong, P., et al., *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int J Cardiol, 2018. **250**: p. 16-20.
10. Taqueti, V.R., et al., *Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease*. Circulation, 2017. **135**(6): p. 566-577.
11. Sharaf, B., et al., *Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory*. Am Heart J, 2013. **166**(1): p. 134-41.
12. Radico, F., et al., *Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J, 2018. **39**(23): p. 2135-2146.
13. AlBadri, A., et al., *Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(6): p. 684-693.
14. Brainin, P., D. Frestad, and E. Prescott, *The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis*. Int J Cardiol, 2018. **254**: p. 1-9.
15. Jespersen, L., et al., *Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(8): p. 571-81.
16. Ford, T.J., et al., *Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(23 Pt A): p. 2841-2855.

17. Duncker, D.J., et al., *Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease*. Prog Cardiovasc Dis, 2015. **57**(5): p. 409-22.
18. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
19. Pries, A.R., et al., *Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation*. Eur Heart J, 2015. **36**(45): p. 3134-46.
20. Kaski, J.C., et al., *Reappraisal of Ischemic Heart Disease*. Circulation, 2018. **138**(14): p. 1463-1480.
21. Ong, P., et al., *High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries)*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(7): p. 655-62.
22. Task Force, M., 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**(38): p. 2949-3003.
23. Gulati, M., L.J. Shaw, and C.N. Bairey Merz, *Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study*. Clin Cardiol, 2012. **35**(3): p. 141-8.
24. Cosin-Sales, J., et al., *C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(9): p. 1468-74.
25. Ong, P., et al., *Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X)*. Clin Res Cardiol, 2012. **101**(8): p. 673-81.
26. Matsuda, Y., et al., *Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina*. Am Heart J, 1983. **106**(3): p. 509-15.
27. Minoda, K., et al., *Comparison of the distribution of myocardial blood flow between exercise-induced and hyperventilation-induced attacks of coronary spasm: a study with thallium-201 myocardial scintigraphy*. Am Heart J, 1994. **127**(6): p. 1474-80.
28. Bairey Merz, C.N., et al., *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade*. Circulation, 2017. **135**(11): p. 1075-1092.
29. Wessel, T.R., et al., *Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. Clin Cardiol, 2007. **30**(2): p. 69-74.
30. Crea, F., P.G. Camici, and C.N. Bairey Merz, *Coronary microvascular dysfunction: an update*. Eur Heart J, 2014. **35**(17): p. 1101-11.
31. Agarwal, M., et al., *Cardiac risk factors and myocardial perfusion reserve in women with microvascular coronary dysfunction*. Cardiovasc Diagn Ther, 2013. **3**(3): p. 146-52.
32. Chen, C., et al., *Coronary Microvascular Dysfunction- Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy*. Circ J, 2016. **81**(1): p. 3-11.
33. Suhrs, H.E., et al., *Coronary microvascular dysfunction is not associated with a history of reproductive risk factors in women with angina pectoris-An iPOWER substudy*. Maturitas, 2018. **107**: p. 110-115.

34. Talarico, G.P., et al., *Cocaine and coronary artery diseases: a systematic review of the literature*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017. **18**(5): p. 291-294.
35. Hammadah, M., et al., *Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: Determinants of myocardial ischemia during mental stress*. Int J Cardiol, 2017. **243**: p. 47-53.
36. Ong, P., A. Athanasiadis, and U. Sechtem, *Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction*. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2015. **1**(1): p. 65-71.
37. Robertson, R.M., et al., *Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol*. Circulation, 1982. **65**(2): p. 281-5.
38. Rosamond, W., *Are migraine and coronary heart disease associated? An epidemiologic review*. Headache, 2004. **44 Suppl 1**: p. S5-12.
39. Nakamura, Y., et al., *Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina*. Jpn Circ J, 2000. **64**(4): p. 239-42.
40. Fruergaard, P., et al., *The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction*. Eur Heart J, 1996. **17**(7): p. 1028-34.
41. Kaski, J.C. and P.M. Elliott, *Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics*. Am J Cardiol, 1995. **76**(13): p. 35D-42D.
42. Cheng, V.Y., et al., *Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM)*. Circulation, 2011. **124**(22): p. 2423-32, 1-8.
43. Phan, A., C. Shufelt, and C.N. Merz, *Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease*. JAMA, 2009. **301**(14): p. 1468-74.
44. Hollander, J.E., M. Than, and C. Mueller, *State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes*. Circulation, 2016. **134**(7): p. 547-64.
45. Ford, T.J., D. Corcoran, and C. Berry, *Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need*. Heart, 2018. **104**(4): p. 284-292.
46. Brush, J.E., Jr., et al., *Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy*. N Engl J Med, 1988. **319**(20): p. 1302-7.
47. Cassar, A., et al., *Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease*. Circ Cardiovasc Interv, 2009. **2**(3): p. 237-44.
48. Sara, J.D., et al., *Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(11): p. 1445-53.
49. Sueda, S., et al., *Gender differences in sensitivity of acetylcholine and ergonovine to coronary spasm provocation test*. Heart Vessels, 2016. **31**(3): p. 322-9.
50. Everaars, H., et al., *Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [(15)O]H2O PET*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(20): p. 2044-2054.
51. Taqueti, V.R. and M.F. Di Carli, *Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease*. Curr Opin Cardiol, 2016. **31**(6): p. 662-669.

52. Ford, T.J. and C. Berry, *How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial*. *Interv Cardiol*, 2019. **14**(2): p. 76-82.
53. Williams, R.P., et al., *Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris*. *Am J Cardiol*, 2018. **121**(1): p. 1-8.
54. Rahman, H., et al., *Physiological Stratification of Patients With Angina Due to Coronary Microvascular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **75**(20): p. 2538-2549.
55. Suda, A., et al., *Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **74**(19): p. 2350-2360.
56. Wei, J., 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**(6): p. 646-53.
57. Liu, A., et al., *Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(9): p. 969-979.
58. Michelsen, M.M., et al., *Coronary Flow Velocity Reserve Assessed by Transthoracic Doppler: The iPOWER Study: Factors Influencing Feasibility and Quality*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. **29**(7): p. 709-16.
59. Olsen, R.H., et al., *Coronary flow velocity reserve by echocardiography: feasibility, reproducibility and agreement with PET in overweight and obese patients with stable and revascularized coronary artery disease*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2016. **14**(1): p. 22.
60. AlBadri, A., et al., *Acetylcholine versus cold pressor testing for evaluation of coronary endothelial function*. *PLOS ONE*, 2017. **12**(2): p. e0172538.
61. Marinescu, M.A., et al., *Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. **8**(2): p. 210-20.
62. *Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013)*. *Circ J*, 2014. **78**(11): p. 2779-801.
63. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2019.
64. Brugts, J.J., et al., *The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials*. *Bmj*, 2009. **338**: p. b2376.
65. Ong, P., A. Athanasiadis, and U. Sechtem, *Treatment of Angina Pectoris Associated with Coronary Microvascular Dysfunction*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016. **30**(4): p. 351-356.
66. Picard, F., et al., *Vasospastic angina: A literature review of current evidence*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019. **112**(1): p. 44-55.
67. Members., T.F., 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**(38): p. 2949-3003.
68. Rahman, H., et al., *Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory*. *Heart*, 2019.
69. Choi, B.G., et al., *Impact of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Coronary Artery Spasm*. *J Am Heart Assoc*, 2016. **5**(7).

70. Antithrombotic Trialists, C., *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. *Bmj*, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
71. Patrono, C. and C. Baigent, *Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease*. *Nat Rev Cardiol*, 2019. **16**(11): p. 675-686.
72. Miwa, K., H. Kambara, and C. Kawai, *Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina*. *Am Heart J*, 1983. **105**(2): p. 351-5.
73. Kusama, Y., et al., *Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management*. *J Nippon Med Sch*, 2011. **78**(1): p. 4-12.
74. Rousseau, M.F., et al., *Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(3): p. 311-6.
75. Sen, N., et al., *Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X*. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2009. **9**(5): p. 371-9.
76. Erdamar, H., et al., *The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X*. *Coron Artery Dis*, 2009. **20**(3): p. 238-4.
77. Dean, J., et al., *Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy*. *Nature Reviews Cardiology*, 2015. **12**: p. 406.
78. Romeo, F., et al., *Verapamil versus acebutolol for syndrome X*. *Am J Cardiol*, 1988. **62**(4): p. 312-3.
79. Tarkin, J.M. and J.C. Kaski, *Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil*. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2016. **30**(4): p. 367-378.
80. Tarkin, J.M. and J.C. Kaski, *Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris*. *Clin Med (Lond)*, 2013. **13**(1): p. 63-70.
81. Rambarat, C.A., et al., *Late sodium channel blockade improves angina and myocardial perfusion in patients with severe coronary microvascular dysfunction: Women's Ischemia Syndrome Evaluation-Coronary Vascular Dysfunction ancillary study*. *Int J Cardiol*, 2019. **276**: p. 8-13.
82. Hung, M.J., P. Hu, and M.Y. Hung, *Coronary artery spasm: review and update*. *Int J Med Sci*, 2014. **11**(11): p. 1161-71.
83. Bairey Merz, C.N., et al., *Treatment of coronary microvascular dysfunction*. *Cardiovasc Res*, 2020. **116**(4): p. 856-870.
84. Kaski, J.C. and L.F. Valenzuela Garcia, *Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X*. *Eur Heart J*, 2001. **22**(4): p. 283-93.
85. Lanza, G.A., A. De Vita, and J.C. Kaski, *'Primary' Microvascular Angina: Clinical Characteristics, Pathogenesis and Management*. *Interv Cardiol*, 2018. **13**(3): p. 108-111.
86. Kissel, C.K. and D. Nikolettou, *Cardiac Rehabilitation and Exercise Prescription in Symptomatic Patients with Non-Obstructive Coronary Artery Disease-a Systematic Review*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018. **20**(9): p. 78.

8. Colofon

Deze leidraad is tot stand gekomen vanuit de werkgroep Gender van de NVVC. Het initiatief voor het schrijven ervan voort uit het feit dat pijn op de borstklachten zonder obstructief coronairlijden relatief vaak voorkomt, met name bij vrouwen van middelbare leeftijd, maar tot op heden vaak niet herkend wordt. Dit leidt tot onnodige overdiagnostiek, niet effectieve behandeling of onderbehandeling, een verminderde kwaliteit van leven en zeer waarschijnlijk een slechtere cardiovasculaire prognose.

Bij het ontbreken van een richtlijn vanuit de European Society of Cardiology (ESC), heeft de werkgroep Gender besloten deze leidraad te schrijven als praktische handleiding voor de Nederlandse cardiologen. De leidraad is gestoeld op de huidige wetenschappelijke inzichten. Het schrijven en implementeren van deze leidraad werd ondersteund middels een ZonMw Gender en Gezondheid subsidie. Er werd gekozen voor een leidraad in plaats van een richtlijn omdat het onze bedoeling is een praktisch document te schrijven en het implementeren van een richtlijn langere tijd in beslag neemt dan die van een leidraad. Deze leidraad is gereed gekomen in juni 2020 en zal zo nodig herzien worden op basis van voortschrijdend inzicht.

Samenstelling commissie leden:

- Dr. Suzette Elias-Smale, cardioloog Radboudumc Nijmegen (voorzitter)
- Dr. Joan Meeder, cardioloog, VieCuri, Venlo
- Dr. Maryam Kavousi, arts-epidemioloog, ErasmusMC Rotterdam
- Drs. Elif Aribas, arts-onderzoeker, ErasmusMC Rotterdam
- Drs. Dunja Dreesens, senior adviseur Kennistoepassing en Implementatie, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Dr. Debby Keuken, senior beleidsadviseur kwaliteit NVVC
- Marianne van Wijnen, voorzitter Klankbordgroep patiënten met coronaire vaatdysfunctie

Geraadpleegd Expertpanel:

- Prof.dr. Angela Maas, cardioloog, hoogleraar cardiovasculaire ziekten bij vrouwen, Radboudumc Nijmegen
- Dr. Yolande Appelman, interventiecardioloog AUMC, lid EAPCI-Women Committee
- Prof.dr. Jan Piek, interventiecardioloog AUMC, Amsterdam
- Dr. Janneke Wittekoek, cardioloog, Heartlife klinieken, Utrecht
- Dr. Tim van de Hoef, cardioloog i.o., AUMC, Amsterdam
- Dr. Peter Damman, cardioloog, fellow interventiecardiologie, Radboudumc Nijmegen
- Drs. Regina Konst, arts-onderzoeker coronaire vaatdysfunctie, Radboudumc Nijmegen
- Mariëlle Hartzema, verpleegkundig specialist coronaire vaatdysfunctie, Radboudumc Nijmegen

Met dank aan alle leden van de werkgroep Gender voor de medewerking aan het reviewen en het implementeren van deze leidraad.