ANOCA

Over spasmen en microvasculaire dysfunctie

Annemiek de Vos

Interventiecardioloog

Gedreven door het leven.

Inhoud

- Wat is ANOCA
- Oorzaken van ANOCA / INOCA
  - Coronairspasmen
  - CMD
- Hoe kun je diagnose aantonen / uitsluiten?
  - Rol van de huisarts
- Hoe behandelen?
- ‘Vrouwenhart… ‘
- Blik naar de toekomst

Angina with No Obstructive Coronary Arteries

- **Definitie:** Angineuze klachten zonder significant vernauwde coronairen
  - Uitsluiten middels CT of CAG
- (Vroeger: Syndroom X, Prinzmetal, black box van aannames en ziekten)
- INOCA: bewezen ischemie zonder sign vernauwde coronairen
- MINOCA: myocardial infarction with no….
- **Anamnestisch:**
  - klassieke AP bij inspanning of aanvallen in rust
  - AP equivalent: dyspnoe d’effort, schouderbladen, band, kaken etc

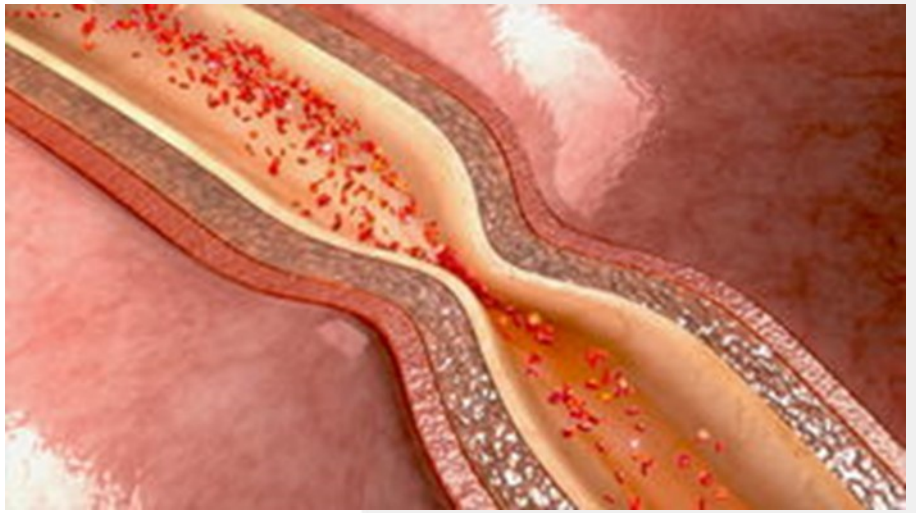
Is ANOCA relevant?

- 20-50% van ptn die CAG ondergaan voor angina:
  - > geen obstructief coronairlijden
- INOCA
  - Verhoogd cardiovasculair risico
  - Hoge ziektelast, lage QoL
- Zonder goede diagnose:
  - Geen goede behandeling
  - Gedoe met werkgever / omgeving
  - Veel SEH bezoeken / 2nd opinions / hoge zorgconsumptie



Oorzaken van ANOCA

- Coronairspasmen
  - Epicardiaal
  - Microvasculair
- Coronaire Microvasculaire Dysfunctie (CMD)
  - Structureel / anatomisch
  - Functioneel
- Oorzaken MINOCA:
  - Plaqueruptuur
  - Spasmen
  - Kleine SCAD
  - Type II ischemie

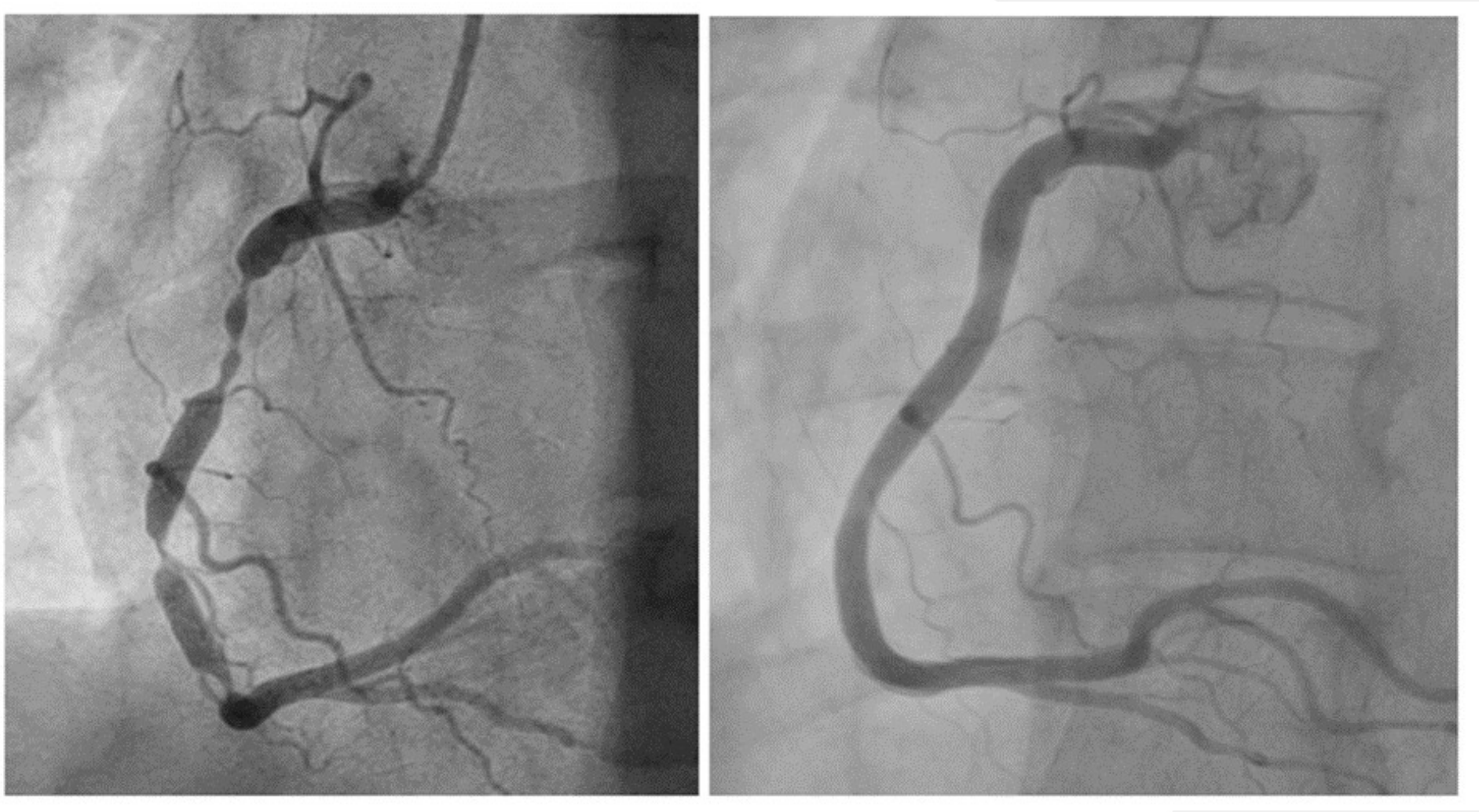


Coronairspasmen

- Epicardiaal / microvasculair spasmen
- Vaak chronisch en spontaan (typisch: in rust)
- Soms acuut (trigger bijv inflammatie, chemo, drugs)
- Diagnostiek: acetylcholinetest
  - Oplopende doseringen van ACH infusie intracoronair
  - Trias van: ECG afwijkingen, herkenbare klachten, > 90% spasmen op angiogram

Greep uit de praktijk: Dhr J

Greep uit de praktijk: Mw v K

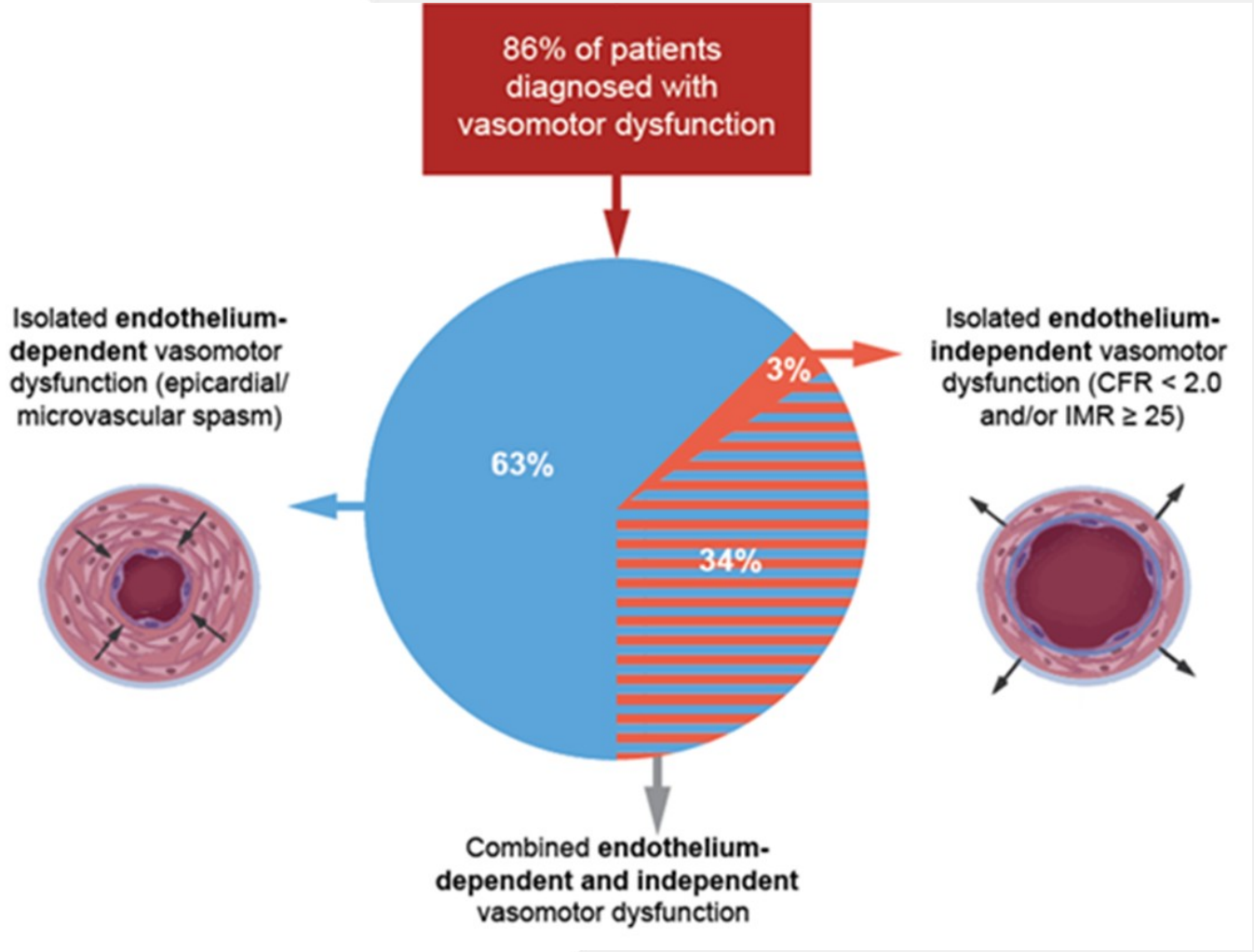


Coronairspasmen:

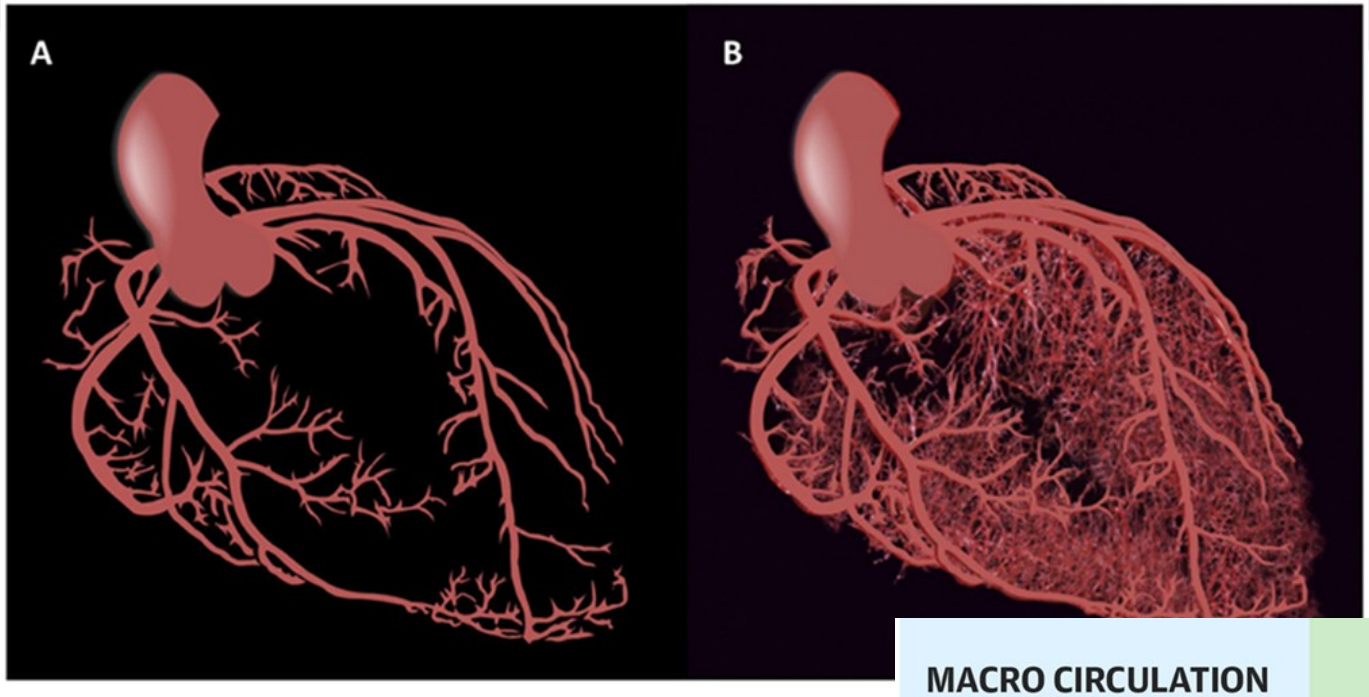
- Grootste oorzaak van ANOCA

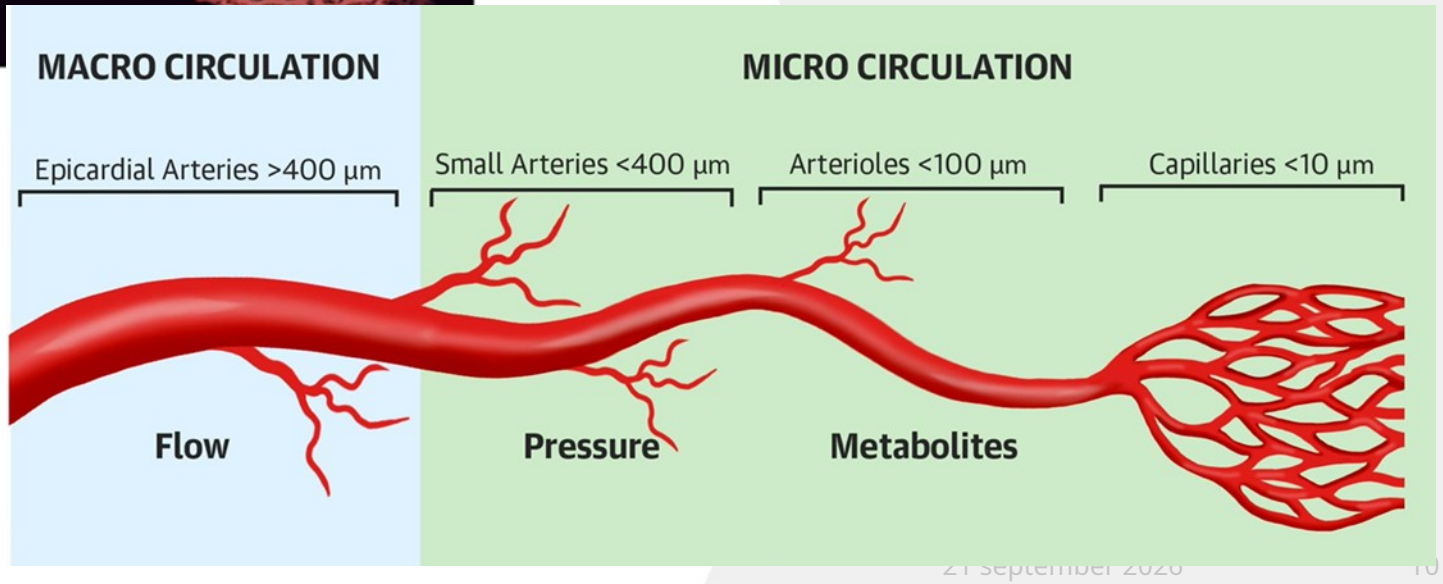
- Risicofactoren:
  - Roken
  - DM
  - Hypertensie
  - Inflammatie

  - Hypercholesterolemie?
  - Migraine?
  - Rayneaud?

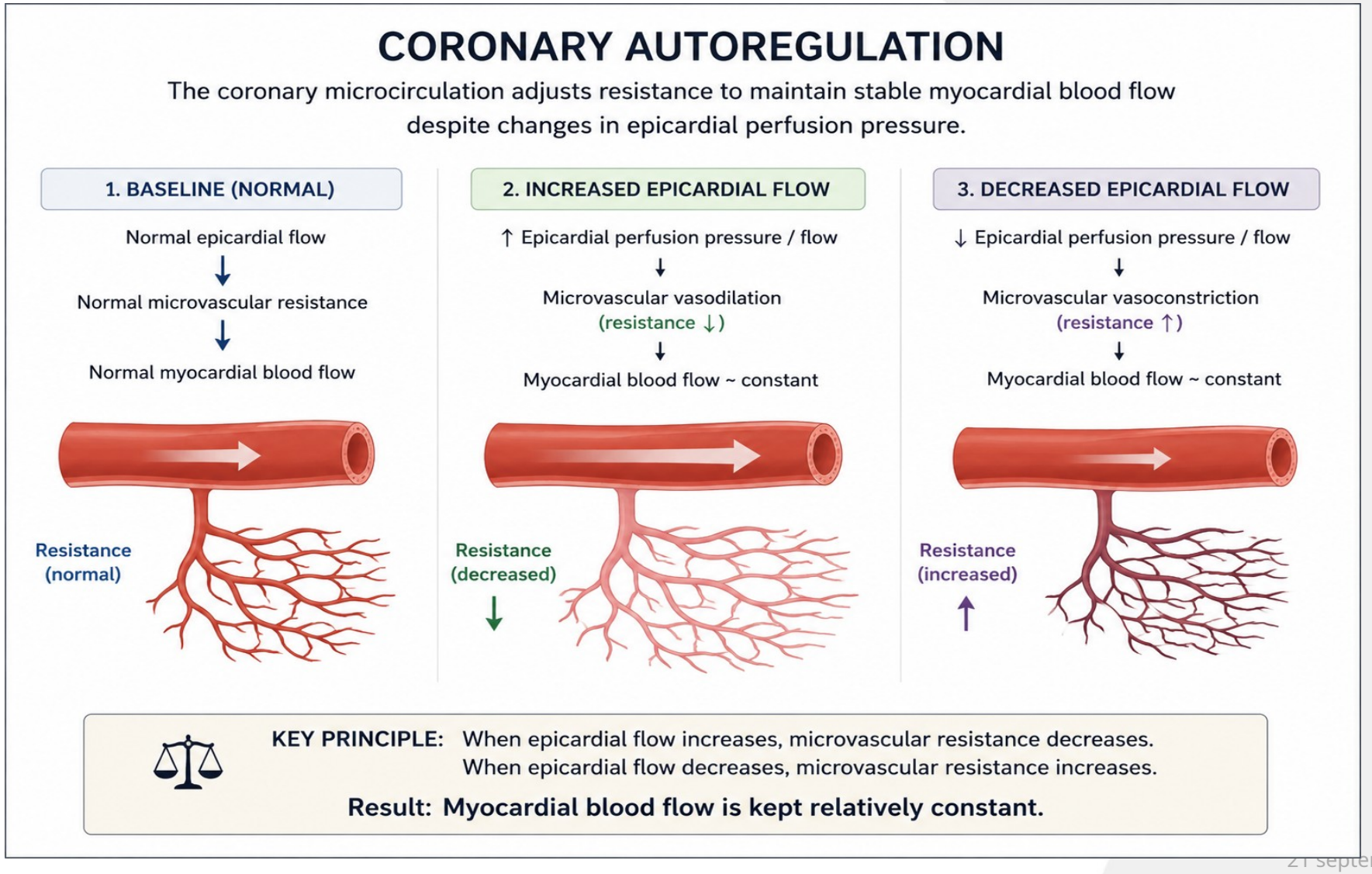


Microcirculatie





Tussenstap: normale situatie:



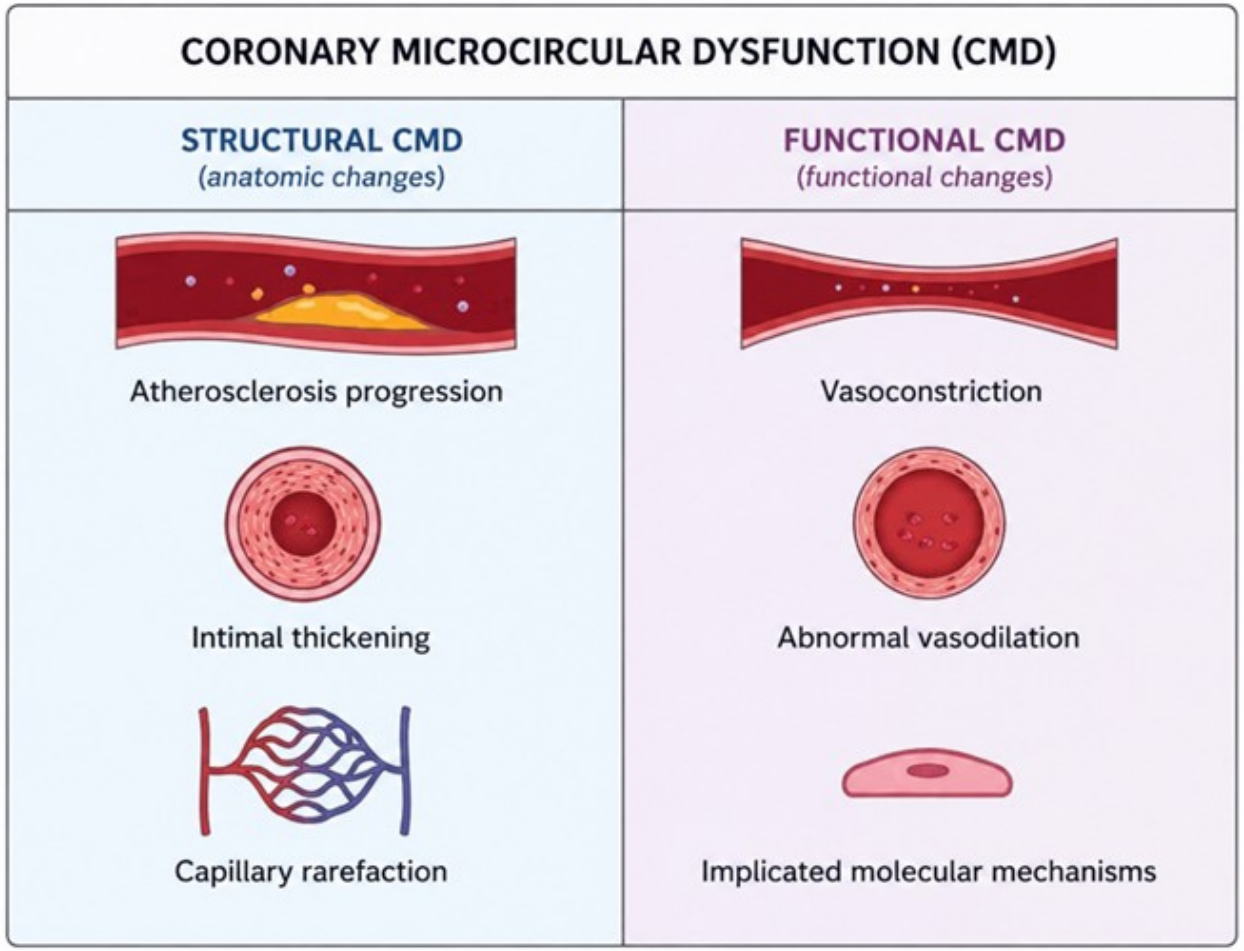
Pathofysiologie CMD:

- Structureel:
  - Verhoogde weerstand in rust
  - Onvermogen om flow te laten stijgen
    (= lage CFR)

- Functioneel:
  - Lage CFR (cave hoge rust flow)
  - Microvasculaire spasmen
  - Normale – licht verhoogde weerstand in rust

- Klassieke risicofactoren

- Vrouw-specifieke risicofactoren??
  - HELLP, DM gravidarum
  - Menarche / menopause / spontane abortus
  - Migraine



Diagnostiek
Richtlijn EAPCI consensus document 2021
Leidraad ANOCA NVVC 2020

- Stap 1: epicardiaal coronairlijden uitsluiten

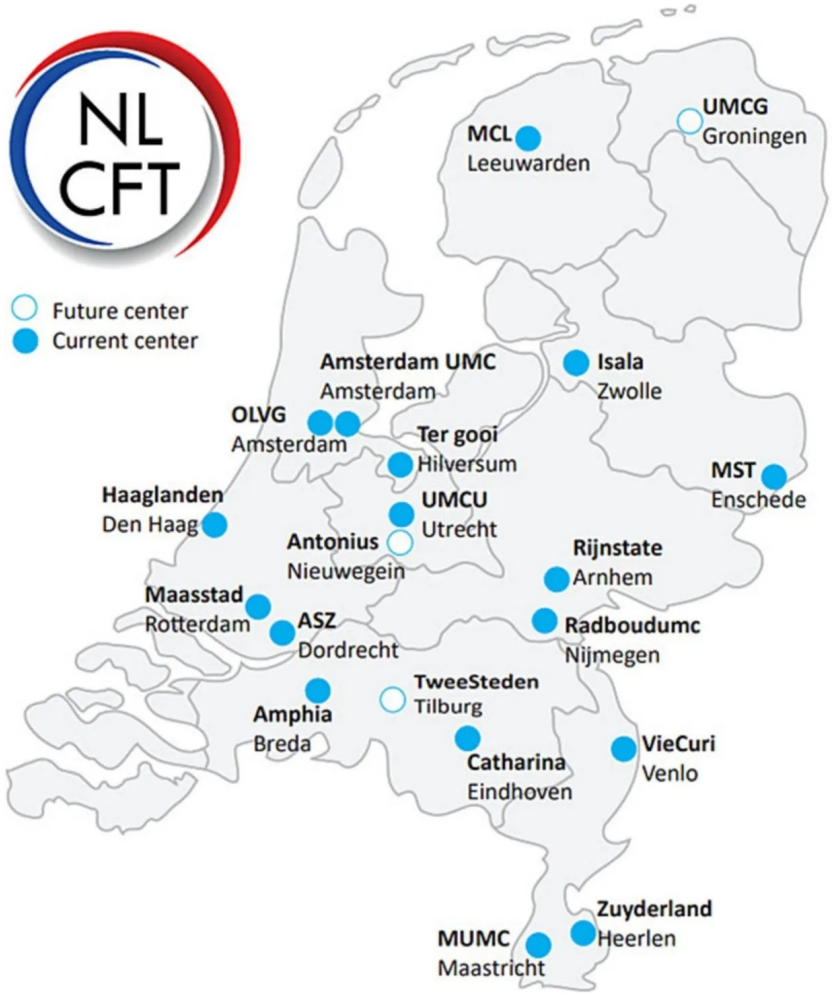
- *Stap 2: niet invasieve ischemie detectie*
  (ergometrie, stressecho, perfusiescan, MRI, PET)

- Stap 3: proefbehandeling medicatie bij hoge verdenking INOCA

- Stap 4: coronaire functietest overwegen
  - Medicatie helpt niet
  - Twijfel over diagnose
  - Andere reden voor noodzaak diagnose stellen

Coronaire functietest: standaard protocol

1. Angiogram verrichten
2. **Acetylcholinetest**
3. RFR meting
4. **CFR / IMR metingen**
5. **Absolute flow metingen (= continuous thermodilution)**



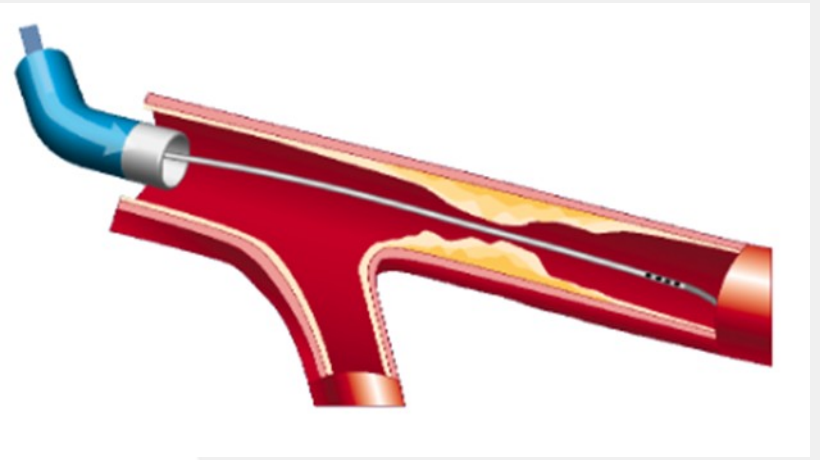
Risico op serieuze complicaties gelijk aan CAG / FFR / PCI: 0-1%


A
B
C
Pa
Pd
T
A
B
C

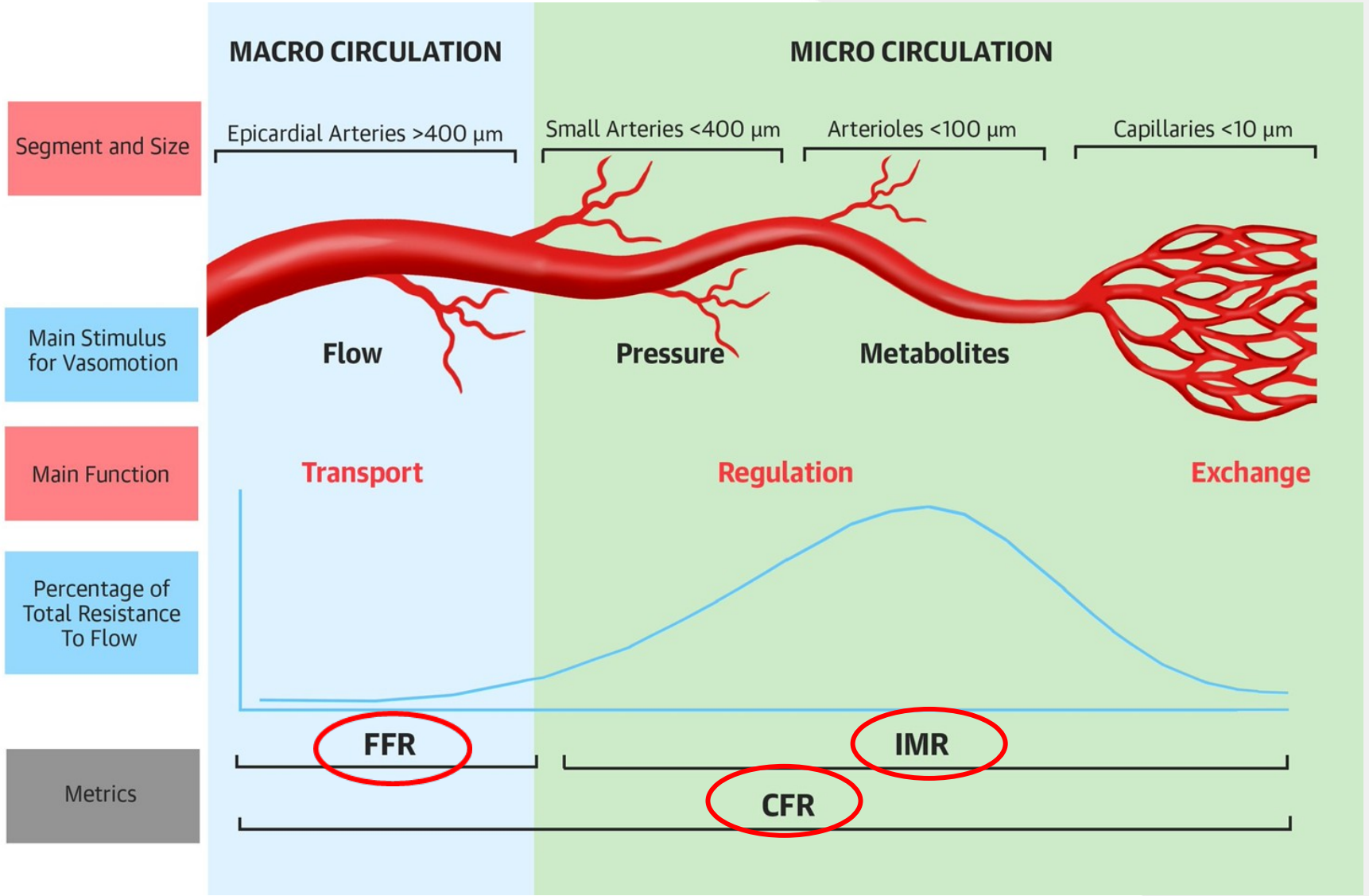
Acetylcholine test

- Provocatie test om coronairspasmen op te wekken
- 4 doseringen met oplopende concentratie van ACH
- Tussendoor controleren:
  - ECG dynamiek
  - Herkenbare klachten
  - > 90% stenose op angiogram
- Herstel na nitroglycerine ic
- Als alleen klachten + ecg afwijkingen = microvasculaire spasmen

Verschillende indices bij CFT:



- Meting met pressure / temperature wire in LAD
- Verschillende technieken:
- Rustmetingen (RFR / IFR)
- Bolus thermodilutie (CFR / IMR) = handmatig NaCl inspuiten
- Continue thermodilutie = via pomp NaCl infunderen
- NB: Doppler metingen intracoronair nu buiten beschouwing gelaten



Absolute flow en microvasculaire weerstand

Verschillende indices

- $IMR = P_d \times T_{mn}$ *at maximal hyperemia…*

- Voor- en nadelen aan verschillende technieken:

- Bolus thermodilutie (CFR, IMR)
  - Surrogaat parameter voor flow en weerstand
  - Niet specifiek voor microcirculatie
  - Niet onafhankelijk van epicardiaal coronairlijden / massa
  - Niet heel nauwkeurig

$$CFR = \frac{Hyperemic\ Flow}{Resting\ Flow}$$

- Continue thermodilutie (CFR, absoluut gemeten flow, Rμ)
  - Zeer nauwkeurig
  - Rμ wel specifiek voor microcirculatie
  - Niet onafhankelijk van epicardiaal coronairlijden / massa
  - Speciale catheter voor nodig / ‘novelty’

Bolus thermodilutie

- IMR = P_d x T_{mn} *at maximal hyperemia…*

- Meting met pressure / temperature wire in LAD

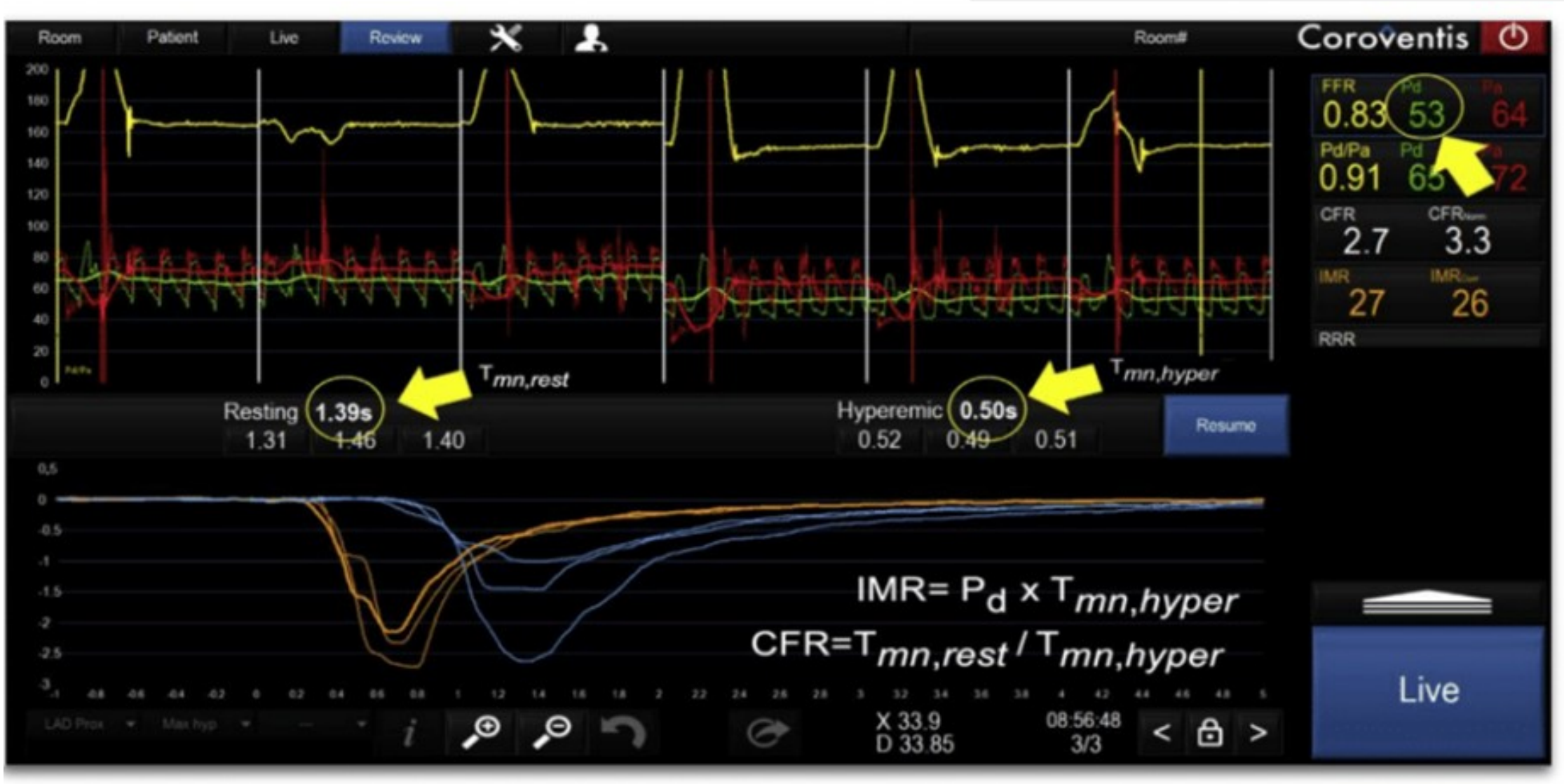
- Drie keer bolus NaCL inspuiten
  - In rust
  - Tijdens hyperemie dmv adenosine iv

$$CFR = \frac{\text{Hyperemic Flow}}{\text{Resting Flow}}$$

- Wire in LAD meet druk en temperatuur
  - “Hoe lang doet die koude bolus erover om door het vat te reizen?”

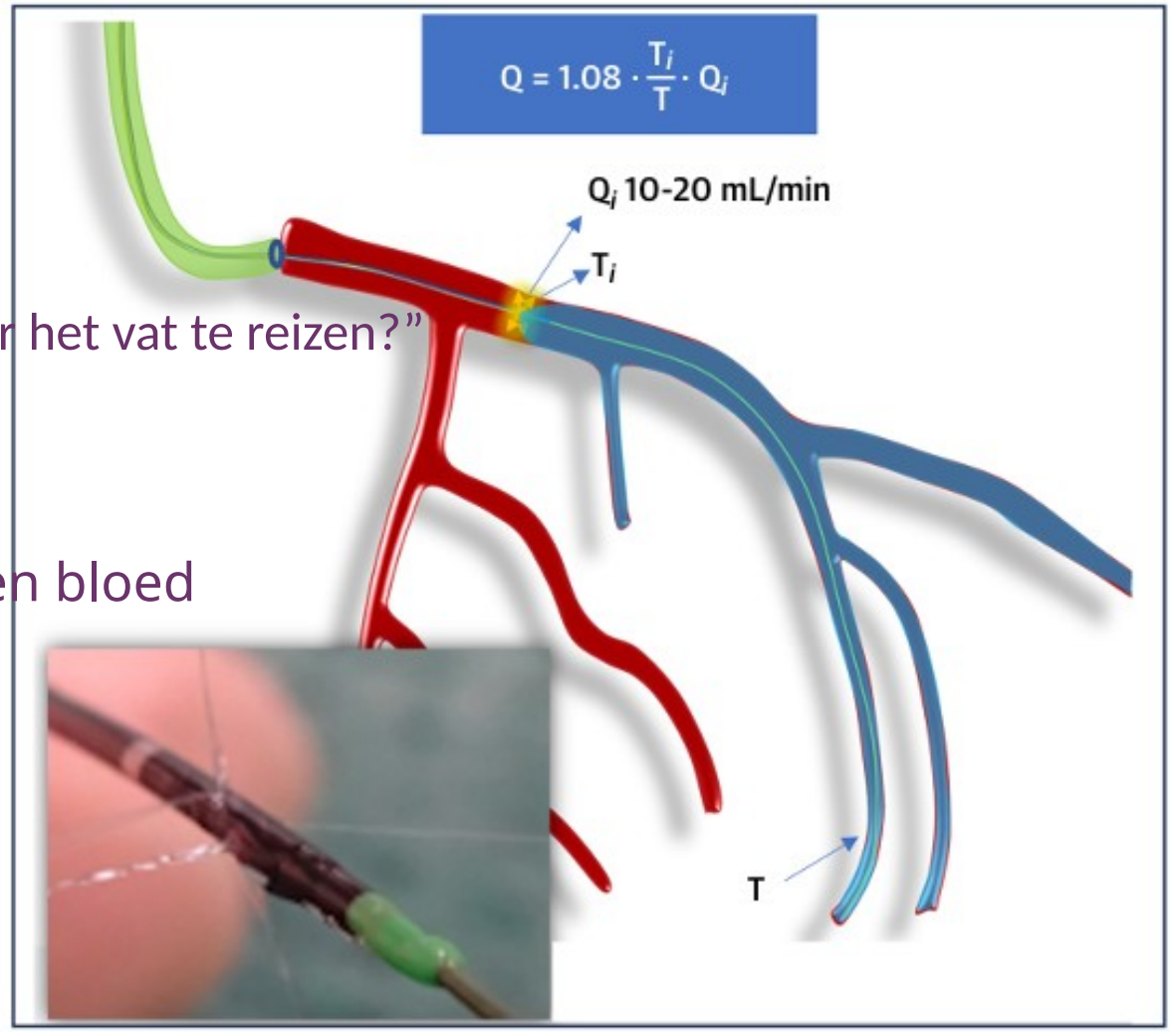
- Speciale software (Coroventis) rekent CFR & IMR uit

Bolus thermodilutie

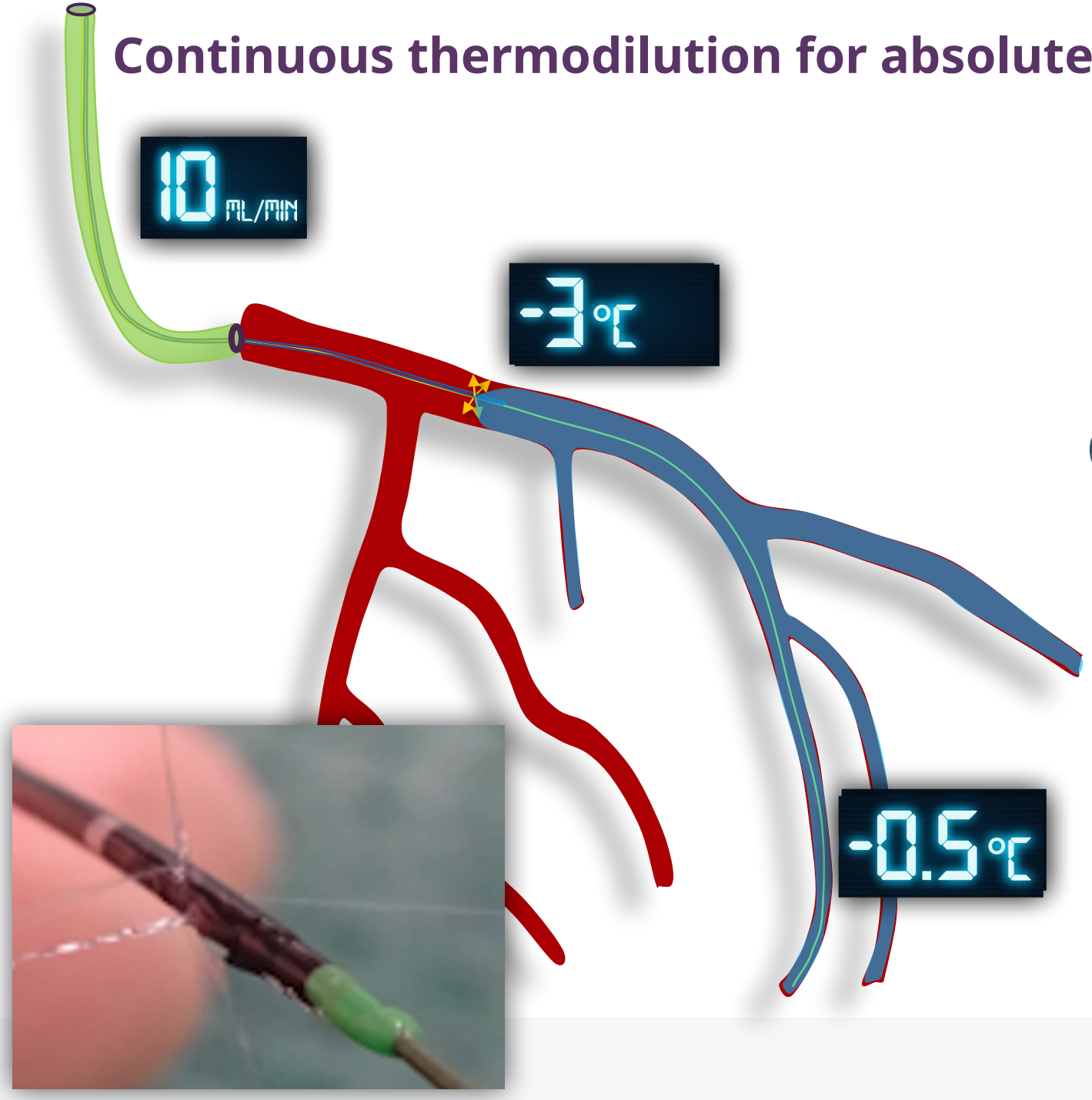


Continue Thermodilutie

- Principe is zelfde als bolus:
  - NaCL is kouder dan bloed
  - “Hoe lang doet die koude bolus erover om door het vat te reizen?”
- Continue infusie / stabiele mixing van NaCl en bloed
  - Rust = 10 ml/min
  - Hyperemie = 20ml/min



Continuous thermodilution for absolute Q & R measurements



$$Q = Q_{saline} \times \frac{T_{saline}}{T_{mixture}} \times 1.08$$

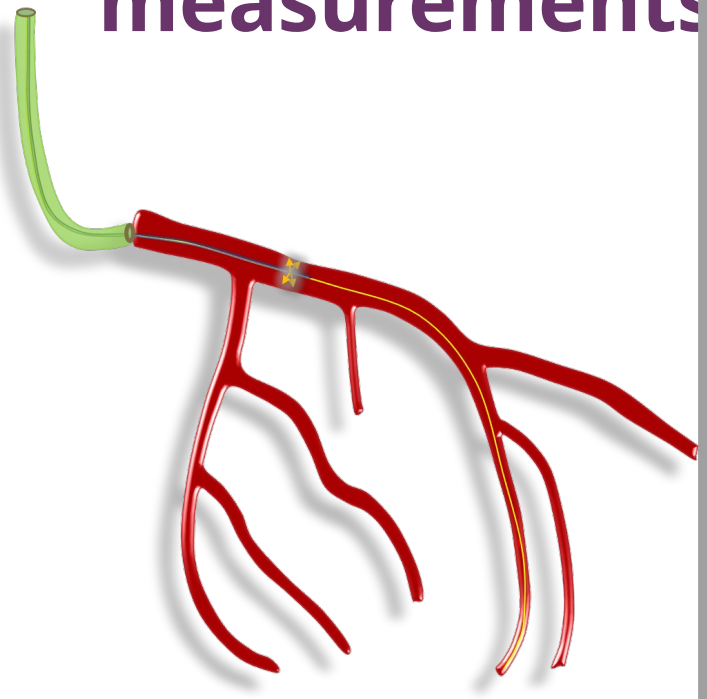
Q = 65 mL/min

Q_{saline} is known infusion rate of saline (mL/min)

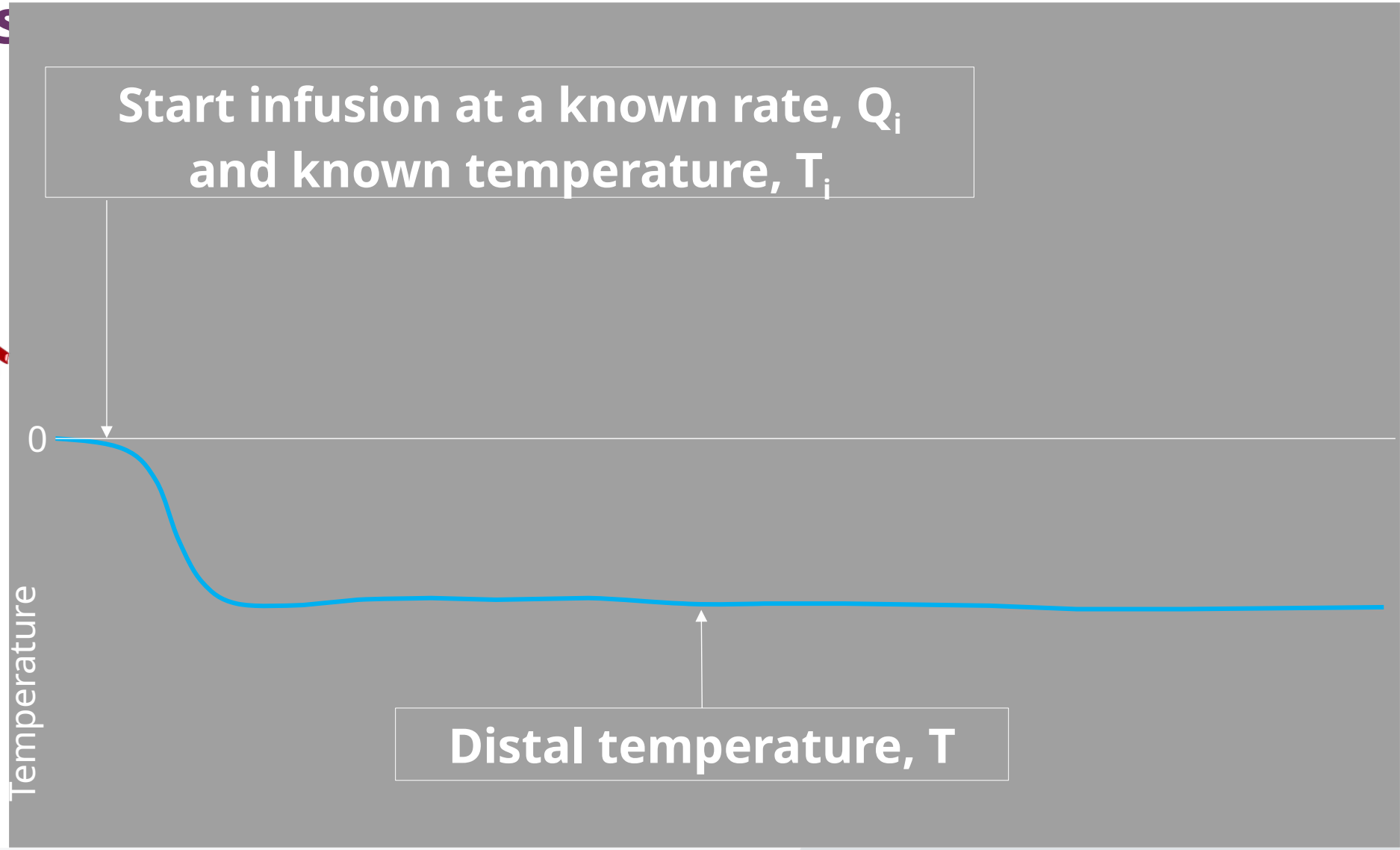
T_{saline} , T_{mix} are the **difference** vs body temperature (°C)

1.08 accounts for **specific heats** of saline and blood

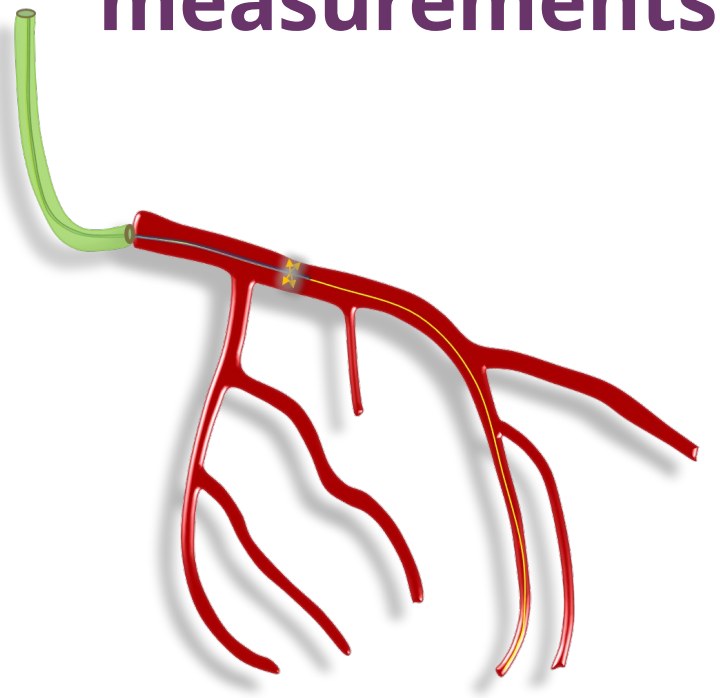
Continuous thermodilution for absolute Q & R measurements



$$Q = Q_i \times \frac{T_i}{T} \times 1.08$$



Continuous thermodilution for absolute Q & R measurements



$$Q = Q_i \times \frac{T_i}{T} \times 1.08$$



NEW KID ON THE BLOCK: MRR

- Microvascular resistance reserve = niet zomaar

$$\frac{resting\ R\mu}{hyperemic\ R\mu}$$

- Autoregulatie beïnvloed alle metingen!!

- MRR = Ratio of ***true resting*** microvascular resistance ($R_{\mu, rest}$) and hyperemic microvascular resistance ($R_{\mu, hyp}$)

as it would be in the hypothetical case that the epicardial artery would be completely normal

$$MRR = \frac{(true)\ resting\ R\mu}{hyperemic\ R\mu} = \frac{Q_{max}}{Q_{rest}} \cdot \frac{P_{a,rest}}{P_{d,hyp}}$$

Validatie MRR toont aan:

- Hoge nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid
- Normaalwaarden vastgesteld
- Onafhankelijk van epicardiaal coronairlijden
- Onafhankelijk van massa
- Voorspeller van prognose in verschillende setting (infarct, HTx)



Diagnostische opbrengst NL-CFT

	Totaal Ruim 1100 pt
Normaal	258 (22)
CMD	112 (9)
Epicardiaal spasme	361 (31)
Epicardiaal spasme + CMD	147 (12)
Microvasculair spasme	198 (17)
Microvasculair spasme + CMD	109 (9)

- Ruim 80% vrouwen
- Subgroepanalyse:
  Geen verschil tussen aantal afwijkende CFT's mannen/vrouwen

- NB NLCFT = klinisch geïndiceerde CFT's, niet all-comers populatie

Diagnostiek dus steeds beter. En dan…?

- Medicatie vooralsnog enige en beste optie

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	

Beperkingen aan behandelingen

- **Niets is evidence based**

- Zeer wisselende effecten
  - Medicatie beschikbaarheid

- Wanneer te starten? Hoe lang proberen voor CFT verrichten?

- Database in NL-CFT
- Gerandomiseerd onderzoek

- Holistische behandeling cruciaal: VS / ergotherapie / psycholoog / werk

Rol van de huisarts:

- Negatieve calciumscore of ergometrie zegt niet alles
- Maar: ANOCA is wel ECHTE angina
- Beste advies:
  - Klinische blik
  - In kaart brengen risicofactoren



- Laagdrempelig verwijzen, evt speciale ANOCA poli maar hoeft niet

Blik naar de toekomst

- Beter onderscheid tussen verschillende endotypes van INOCA
- Betere meet methodes

- Studies naar oa:
  - Bosentan
  - Timing CFT
  - Reducer device
  - Stress management

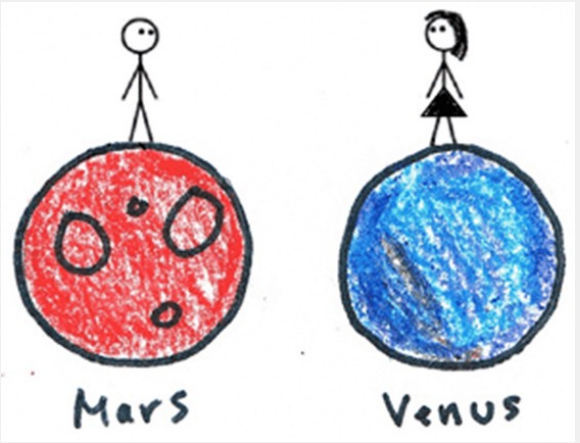
- TENS studie voorzichtig positief
- Kennis over prognose uitbreiden



En nog even dit…



- ANOCA soms ***Vrouwenhart*** genoemd
- Medisch niet correct / mixed bag van aandoeningen
- Wel doen:
  - Aandacht voor vrouw-specifieke **aandoeningen**
  - Aandacht voor vrouw-specifieke **risicofactoren**
  - **Juiste terminologie / diagnose gebruiken**



Take home message



- ANOCA lang (deels) onbegrepen
- Diagnostiek sterk verbeterd > kans voor beter onderzoek!!
- Behandeling na diagnose wisselend succes
- Rol van de huisarts:
  - Selectie in de spreekkamer
  - Begeleiding na diagnose
- **Sleutelwoorden voor de toekomst:**

  wetenschap, kennis bundelen & verspreiden, leefstijl & preventie

Dank voor uw aandacht

Vragen????

Gedreven door het leven.