

Christoph A. Kaiser, Matthias E. Pfisterer

Kardiologie, Universitätsspital, Basel

Konservative versus invasive Strategie in der Behandlung der chronisch koronaren Herzkrankheit: wir brauchen sie beide!

Gleich zwei Übersichtsartikel befassen sich im vorliegenden Heft mit der Frage nach dem Stellenwert der konservativen und der invasiven Therapie bei Patienten mit chronischer Angina pectoris [1, 2]. Neu entfacht wurde diese Diskussion vor gut einem Jahr durch die Publikation der COURAGE-Studie [3], in welcher 2287 Patienten mit stabiler Angina pectoris und nachgewiesener Ischämie entweder zu einer maximalen medikamentösen Therapie oder einer maximalen medikamentösen Therapie kombiniert mit einer PTCA randomisiert wurden. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren war der primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt) in den beiden Patientengruppen nicht signifikant verschieden und die Prognose somit für beide Behandlungs-Strategien gleich. Bedeutet dies nun, dass alle Patienten mit chronischer Angina pectoris primär konservativ behandelt werden sollten? Oder bedeutet es, dass eine interventionelle Strategie in dieser Patientengruppe lediglich Kosten und Komplikationen verursacht ohne Nutzen zu bringen?

Im Gegensatz zur chronischen Angina pectoris hat die PTCA in den letzten Jahren die Behandlung des akuten Koronarsyndroms und insbesondere des ST-Hebungsinfarkts revolutioniert und die Prognose der betroffenen

Patienten dramatisch verbessert [4–6]. Dieser Erfolg und die ständig verbesserte Technik führten zu einer starken Zunahme der Zahl der mittels PTCA-behandelten Patienten [7]. Allerdings variieren die Indikationen je nach Region und Finanzierungsmodell stark. So werden beispielsweise in den USA 85% aller PTCA elektiv bei Patienten mit chronischer Angina pectoris durchgeführt, Tendenz steigend [8]. Im Gegensatz hierzu wurden am Universitätsspital Basel z.B. in der BASKET-Studie zwischen 2003 und 2004 lediglich 42% aller PTCA elektiv bei Patienten mit stabiler Angina pectoris durchgeführt [9].

Bei Patienten mit chronisch koronarer Herzkrankheit haben mehrere prospektiv randomisierte Studien gezeigt, dass die PTCA ebenso wie die Bypass-Operation im Vergleich mit einer konservativen Therapie kurzfristig nicht zu einer Verbesserung der Prognose führen [3, 10–16] (Tab. 1). Dass dies, wie in der COURAGE-Studie untersucht wurde, auch über 4 Jahre der Fall ist, erstaunt im Licht des heutigen pathophysiologischen Verständnisses der chronisch koronaren Herzkrankheit wenig. Wir begreifen heute die chronische Koronarsklerose als Teil eines progredienten, systemischen und degenerativ-entzündlichen Krankheitsprozesses, wobei die Prognose insbesondere durch das Auftreten von akuten koronaren oder zerebrovaskulären Ereignissen bestimmt wird. Das Konzept der «vulnerablen Plaque» mit plötzlichem Aufbrechen und sukzessiver Thrombosebildung unabhängig vom Stenierungsgrad hat uns gelehrt, dass diese Ereignisse nicht durch die alleinige Beseitigung oder Überbrückung koronarer Engstellen verhindert werden können. Entsprechend kann auch die Prognose nur in gewissen Hochrisiko-Situationen verbessert werden. Durch

Tabelle 1

Prospektiv randomisierte Studien mit Vergleich einer konservativen Strategie versus PTCA bei Patienten mit chronischer Angina pectoris (modifiziert nach [16]).

| Studie (Referenz) | Mortalität / MI | Besserung Angina | QoL |
|-------------------|------------------|------------------|------|
| RITA-2 [10] | kein Unterschied | PTCA | PTCA |
| ACME [11] | kein Unterschied | PTCA | PTCA |
| ACME-2 [12] | kein Unterschied | PTCA | PTCA |
| MASS [13] | kein Unterschied | PTCA | NA |
| MASS-II [14] | kein Unterschied | PTCA | PTCA |
| AVERT [15] | kein Unterschied | PTCA | PTCA |
| TIME [16] | kein Unterschied | PTCA | PTCA |
| COURAGE [3] | kein Unterschied | kein Unterschied | PTCA |

PTCA = perkutane transluminale Koronar-Angiographie;
MI = Myokardinfarkt; QoL = Quality of Life.

Korrespondenz:
Christoph A. Kaiser
Kardiologie
Universitätsspital
CH-4031 Basel
CKaiser@uhbs.ch

Lebensstil-Intervention in Kombination mit einer aggressiven Therapie der koronaren Risikofaktoren kann jedoch die Prognose der koronaren Herzkrankheit verbessert werden. Die «optimale medikamentöse Therapie» wie sie in der COURAGE-Studie in beiden Behandlungsarmen eingesetzt und bis zum Ende der Periode weitergeführt und monitoriert wurde, setzt Standards. Sie gehört bereits heute zur Basis-Behandlung aller Patienten mit chronischer Angina pectoris in der Schweiz, und zwar unabhängig einer gegebenenfalls durchgeführten Revaskularisation. De facto wird heute bei den allermeisten Patienten primär ein konservatives Vorgehen gewählt. So werden in den USA jährlich lediglich 9% aller Patienten mit chronisch koronarer Herzkrankheit revaskularisiert [17] und in Europa bis 4 Wochen nach Diagnosestellung bei nur 13% aller Patienten eine Revaskularisation geplant oder durchgeführt [18].

Nur 6,4% aller im Rahmen der COURAGE-Studie gescreenten Patienten, welche an einer chronischen Angina pectoris litten, wurden effektiv in die Studie eingeschlossen. Vor Einschluss wurde bei allen Patienten im Rahmen des Screenings eine Koronar-Angiographie durchgeführt, Patienten mit hohem Risiko wurden nicht randomisiert. Die eingeschlossenen Patienten repräsentieren somit lediglich eine kleine Untergruppe aller Patienten mit chronisch koronarer Herzkrankheit. Sie stellen ein Kollektiv mit niedrigem Risiko dar. Wie eine szintigraphische Substudie der COURAGE-Studie [19] zeigen konnte, reduzierte die Revaskularisation eine ausgeprägte Ischämie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie signifikant. Parallel dazu war die Prognose bei Patienten, welche eine Reduktion der Ischämie über 5% aufwiesen, signifikant besser und die Angina pectoris wurde stärker reduziert als bei Patienten ohne relevante Ischämie-Reduktion. Damit zeigen auch die COURAGE-Resultate, dass Angina pectoris und Ischämie mit Revaskularisation besser behandelt werden kann als ohne.

Patienten, welche aufgrund einer chronischen Angina pectoris den Hausarzt aufsuchen, tun dies dann auch primär, weil sie unter Angina pectoris leiden und nicht, um ihre Langzeitprognose zu verbessern. Vor Einleitung einer Lebensstiländerung sowie medikamentöser Beeinflussung der Risikofaktoren ist das primäre Therapieziel somit die Schmerzlinderung und wenn möglich -beseitigung. Eine medikamentöse antianginöse Therapie kann zwar bei vielen Patienten zu einer wesentlichen Besserung der Angina pectoris oder

gar zu Beschwerdefreiheit führen; dass dies jedoch nicht bei allen Patienten gelingt, zeigt die unerwartet hohe «Cross-Over-Rate» hin zur PTCA im konservativen Arm der COURAGE-Studie: über 30% der medikamentöse behandelten Patienten mussten wegen persistierender pektanginöser Beschwerden trotz ausgebauter antiischämischer Therapie revaskularisiert werden! Da diese Patienten nach dem «intention-to-treat»-Prinzip im konservativen Arm analysiert wurden und da 43% aller Patienten bereits bei Einschluss oligo-asymptomatisch waren (CCS 0–I), war am Ende der Beobachtungszeit der Schweregrad der Angina pectoris bei beiden Patientengruppen ähnlich tief. Dennoch waren die Patienten des PTCA-Arms während praktisch der gesamten Beobachtungszeit signifikant weniger symptomatisch als die rein konservativ behandelten Patienten. Auch dies konnte bereits in früheren Studien vielfach gezeigt werden [3,10–16].

Es braucht somit beide Strategien in der Behandlung der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit: die konservative Strategie, bestehend aus Lebensstiländerung, Therapie der Risikofaktoren mitsamt einer medikamentösen Therapie zur Behandlung der koronaren Grundkrankheit und deren Fortschreiten sowie die Revaskularisation zur Beseitigung von Koronarstenosen, welche oft zu therapierefraktären Beschwerden führen. Beide zusammen tragen zur Verbesserung der Langzeitprognose bei, wie das beispielsweise der langsame Rückgang der Sterblichkeit der koronaren Herzkrankheit in der Schweiz belegt.

Literatur

- 1 Saner H. Konservative oder invasive Therapie bei stabiler Angina pectoris: Warum ein etabliertes Therapiekonzept neu hinterfragt wird. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008;11(7/8):246–53.
- 2 Hornig B, Kohler C. Coronary heart disease: conservative instead of invasive therapy. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008;11(7/8):237–45.
- 3 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–16.
- 4 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13–20.
- 5 Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. 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.
- 6 Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA. 2004. Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117:296–329.

- 7 Maeder MT, Stauffer JC, Windecker S, Pedrazzini G, Vuillemenet A, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2005. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2007;10(3): 92–100.
- 8 Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, Parikh M, Bergman G, et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98:1334–9.
- 9 Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, et al; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-Generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised “Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial“ (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921–9.
- 10 Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1161–70.
- 11 Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992;326:10–6.
- 12 Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease – a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111: 2906–12.
- 13 Hueb WA, Bellotti G, deOliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1600–5.
- 14 Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) – a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1082–9.
- 15 Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999; 341:70–6.
- 16 Pfisterer M. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation*. 2004;110:1213–8.
- 17 Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1598–603.
- 18 Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, et al. Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:949–50.
- 19 Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear sub-study. *Circulation*. 2008;117:1283–91.