

Optimale Revaskularisationsstrategie

Stent oder Bypass?

Falls die Koronarangiographie bei stabiler KHK den Befund einer Hauptstammstenose, einer komplexeren Zweigefässerkrankung mit Beteiligung des RIVA oder einer nicht einfachen Dreigefässerkrankung ergibt, stellt sich die Frage nach der optimalen Revaskularisationsstrategie: Stent oder Bypass. Dieses Szenario betrifft ca. 15% aller Patienten mit behandlungspflichtigen Koronarstenosen.



Si la coronarographie dans une maladie coronaire stable donne le résultat d'une maladie du tronc commun, d'une maladie de deux vaisseaux bien complexe, impliquant le RIVA, ou d'une maladie de trois vaisseaux non simple, la question d'une stratégie de revascularisation optimale est soulevée: stent ou pontage. Ce scénario s'applique à environ 20% de tous les patients présentant une sténose de l'artère coronaire nécessitant un traitement.

Die Beurteilung des Schweregrades der KHK (Koronare Herzkrankheit) auf der Grundlage des angiographischen Syntax Score repräsentiert das objektivste Instrument, um den individuellen Benefit von PCI (Perkutane Koronarintervention) und ACB (Aorto-koronare Bypassoperation) zu evaluieren. Auf der Basis dieser Erhebung kann abgeschätzt werden, welche Prognose hinsichtlich Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und wiederholte Revaskularisation in Abhängigkeit der gewählten Therapiemodalität zu erwarten ist. Diese Information kann – zumindest bei Nicht-Diabetikern und bei erhaltener LV-Funktion – massgeblich aus drei Studien destilliert werden: der Langzeitresultate der SYNTAX-Studie (1) und den Daten der Hauptstammstudien EXCEL (2) und NOBLE (3). Die Ergebnisse der beiden Letzteren wurden erst kürzlich veröffentlicht und werden nachfolgend im Detail beleuchtet. Darüber hinaus bestehen eine Vielzahl von Faktoren, die nicht in Studien widerspiegelt werden, dennoch aber von hoher Wichtigkeit sind hinsichtlich der Auswahl der optimalen Revaskularisationsstrategie.

Hauptstamm

Die europäischen Richtlinien 2014 (4) haben bei der Hauptstamm-erkrankung mit tiefer Komplexität (Syntax-Score < 22) die PCI der ACB als gleichwertig eingestuft (I/B). Bei einem Syntax-Score zwischen 23–32 wird der ACB der Vorzug gegeben (I/B vs. IIa/B) und bei hohem Syntax-Score (> 32) ist die PCI im Allgemeinen kontraindiziert (III/B). Hintergrund für diese Empfehlung bilden die 705 Syntax-Studienpatienten mit Hauptstamm-beteiligung (5), welche über 5 Jahre verfolgt wurden sowie eine Metaanalyse (6). Diejenigen Patienten mit einem Syntax-Score < 32 zeigten dieselben Ereignisraten bezüglich dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt oder Revaskularisation. Um diese



Prof. Dr. med. et phil. nat.
Lorenz Räber
Bern

auf Subgruppen basierenden Ergebnisse validieren zu können, stehen unlängst die Resultate der Studien EXCEL und die NOBLE zur Verfügung. Deren Hauptergebnisse widersprechen sich vordergründig und geben nicht zuletzt deswegen zu viel Diskussion Anlass.

EXCEL-Studie: In diese wurden 1905 Patienten mit signifikanter Hauptstamm-erkrankung (> 70% Stenose oder 50–70% und FFR < 0.80) mit einem Syntax-Score < 32 eingeschlossen und 1:1 zwischen ACB oder PCI randomisiert. Der primäre Endpunkt nach einem mittleren Verlauf von 3 Jahren beinhaltete die Nicht-Unterlegenheit der PCI hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt. Die 2010–2014 eingeschlossenen Patienten waren durchschnittlich 66 Jahre alt, hatten eine normale LVEF, präsentierten sich mehrheitlich mit stabiler KHK und wiesen einen durchschnittlichen Syntax-Score von 21 auf. Als Stent wurde die bewährte XIENCE-Plattform benutzt und in 80% wurde eine intravaskuläre Bildgebung eingesetzt. Der primäre Endpunkt zeigte Gleichstand an (ACB 15.4% vs. PCI 14.7%, $p=0.98$), womit die Nicht-Unterlegenheit der PCI erwiesen wurde. Die Kurvenform (Abb. 1) impliziert einen frühen Vorteil für die PCI mit sich annähernden Kurven im Verlauf. Dies erklärt sich im Wesentlichen durch die in der ACB-Gruppe häufiger auftretenden peri-prozeduralen Herzinfarkte (3.6% vs. 5.9%, $p=0.02$). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit jeglicher Ursache (8.2% vs. 5.9%, $p=0.11$), Schlaganfall (2.3% vs. 2.9%, $p=0.37$) oder Herzinfarkt (8% vs. 8.3%, $p=0.64$). Allerdings waren Revaskularisationen jeglicher Art in der PCI-Gruppe häufiger (12.6% vs. 7.5%, $p<0.001$). Patienten nach ACB bluteten häufiger relevant (BARC [Bleeding Academic Research Consortium] 3–5: 2.4% vs. 8.7%, $p<0.001$), benötigten häufiger Bluttransfusionen (3.2% vs. 12.7%, $p<0.001$) und der Spitalaufenthalt war bedeutend länger (5.4 vs. 12.7 Tage, $p<0.001$).

NOBLE-Studie: Diese nordeuropäische Studie hat insgesamt 1201 Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose (> 50% oder FFR < 0.80) eingeschlossen, falls < 3 zusätzliche Koronarstenosen vorliegend waren. Auch hier war das Ziel, die Nicht-Unterlegenheit der PCI nachzuweisen. Der Syntax-Score wurde nicht als Kriterium miteinbezogen. Die Einschlussperiode dauerte (zu) lange (7 Jahre). Der primäre Endpunkt Tod, Schlaganfall, nicht peri-prozeduraler Herzinfarkt oder Revaskularisation wurde nach einem mittle-

ren Verlauf von 3.1 Jahren erhoben. Der primäre Endpunkt von NOBLE unterscheidet sich in zwei wesentlichen Merkmalen gegenüber EXCEL: Erstens wurden peri-prozedurale Herzinfarkte ausgeschlossen und zweitens zählten Revaskularisationen jeglicher Art zum primären Endpunkt. Die Patientencharakteristika waren vergleichbar mit EXCEL. Als Stent wurde in 90% der Biomatrix verwendet und die intravaskuläre Bildgebung kam sehr häufig zum Zuge. Im Unterschied zu EXCEL trat der primäre Endpunkt in der PCI-Gruppe wesentlich häufiger auf (19% vs. 29%, $p=0.01$). Die Ereigniskurven scheinen sich fortwährend zu separieren (Abb.1). Dies ist bedingt durch eine stetige Zunahme der Schlaganfälle (5% vs. 2%, $p=0.07$), der Herzinfarktrate (7% vs. 2%, $p=0.004$) und jeglicher Revaskularisationen (16% vs. 10%, $p=0.03$). Die Sterblichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar (12% vs. 9%, $p=0.77$). Mechanistisch schlecht erklärbar und am ehesten dem Zufall zuzuschreiben ist der Befund eines tendenziell erhöhten Risikos für Schlaganfälle nach PCI. Dies, weil sich die Ereigniskurven erst zu einem Zeitpunkt trennen, an welchem die PCI keinen Einfluss mehr auf Schlaganfälle hat.

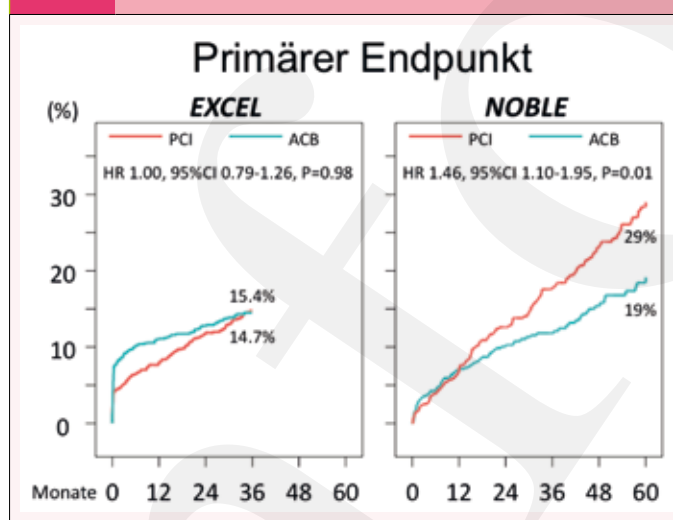
EXCEL und NOBLE: Der fehlende Unterschied hinsichtlich der mittelfristigen Sterblichkeit in ca. 3000 Patienten rechtfertigt, dass man nun auch bei Hauptstammpatienten mit moderat komplexer KHK (Syntax-Score <32) grundsätzlich beide Therapieoptionen diskutieren sollte, sofern die Patienten mit den in den beiden Studien Eingeschlossenen vergleichbar sind und transparent über zusätzlich bestehende Vor- und Nachteile der PCI vs. ACB informiert werden. Die neuen europäischen Richtlinien werden hierzu 2018 Stellung nehmen. Man kann hinsichtlich der Sterblichkeit anfügen, dass die Kaplan Meier-Kurve in der EXCEL-Studie etwas zu Ungunsten der PCI auseinanderschwenkt und es unklar ist, ob sich die Tendenz weiter verstärken wird. Hier ist eine weitere Verlaufsbeobachtung essentiell. Es ist erwähnenswert, dass es überhaupt keinen Unterschied hinsichtlich kardialer Todesursache gibt (4.4% vs. 3.7%, $p=0.48$). Weitere Vor- und Nachteile, über die man Patienten informieren sollte, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Schlaganfall: Während beide Studien auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in der Frühphase nach ACB hinweisen (Trend in EXCEL, Signifikanz in NOBLE), besteht längerfristig kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien. Auffallend ist, dass das Schlaganfallrisiko nach ACB in der letzten Dekade generell gesunken ist (Schlaganfall innerhalb 30 Tagen nach ACB: SYNTAX 2.2%, EXCEL 1.3%, NOBLE 0.7%, nach PCI: 0.6%, 0.6%, 0%). Dies widerspiegelt eine erfreuliche Verbesserung im Bereich der Herzchirurgie.

Herzinfarkt: In dieser Hinsicht besteht ein früher Benefit für die PCI (EXCEL 30 Tage: 3.9% vs. 6.2%, $p=0.01$) mit einem allerdings höheren Risiko für die PCI-Gruppe im Verlauf. Dass NOBLE die peri-prozeduralen Herzinfarkte ausblendet, ist schwer verständlich, da diese Infarkte prognostisch relevant sind (7). Unterstrichen wird dies durch die Tatsache, dass ca. 40% der im Zusammenhang mit der ACB-Operation auftretenden Herzinfarkte STEMIs waren.

Revaskularisation: Es gibt Revaskularisationen bedingt durch Probleme im initial behandelten Gebiet wegen Narbe oder Graftversagen und solche aufgrund einer Progression der KHK. Erstere traten nach PCI häufiger (ca. 10–12%) als nach ACB (ca. 7–8%) auf. Zudem waren Revaskularisationen wegen De-Novo-Progression ungefähr dreimal häufiger im PCI-Arm. Letzteres erstaunt

ABB. 1 Kaplan Meier-Kurven der primären Endpunkte in den Studien EXCEL und NOBLE



nicht, da das Arteriensegment nach ACB bis zur Anastomose hin ganzheitlich versorgt wird und das zukünftig von Progression betroffene Segment bereits vorsorglich mitbehandelt wurde. Stentthrombosen, lange Zeit eine gefürchtete Komplikation, traten insgesamt sehr selten (< 1%) auf, was vorab dem guten Sicherheitsprofil der neueren Stents zu verdanken ist.

Inwiefern die individuelle Expertise der beteiligten Krankenhäuser respektive der Abteilungen die Ergebnisse beeinflussten, bleibt unbekannt. Die Hauptstamm-PCI bedarf einer besonderen Expertise, da der Eingriff riskanter ist und in der Regel eine Bifurkationsbehandlung bedingt; ca. 80% der behandelten Hauptstammstenosen (EXCEL) lagen im Bifurkationsbereich.

Ein- oder Zweigefässerkrankung

Bei Vorliegen einer Eingefässerkrankung oder einer Zweigefässerkrankung mit Beteiligung von RCA und RCX soll eine PCI erfolgen. Hier stellt praktisch nur die nicht revaskularisierbare CTO mit prognostisch relevanter Ischämie und Beschwerden trotz anti-ischämischer Therapie eine valable ACB-Indikation dar. Bei koronarer Ein- oder Zweigefässerkrankung mit proximaler RIVA-Beteiligung ist die PCI der ACB-Operation ebenbürtig (I/B resp. I/A) und wird weitläufig bevorzugt. Bei Vorliegen einer erhöhten anatomischen Komplexität mit langen Läsionen und/oder komplexen Bifurkationen im RIVA wird die ACB-Operation meistens bevorzugt.

Dreigefässerkrankung

Auf der Grundlage der 5-Jahresergebnisse der SXNTAX-Studie kann bei einer Dreigefässerkrankung mit leichter angiographischer Komplexität (Syntax-Score <22) eine PCI durchgeführt werden (I/B). Steigt die anatomische Komplexität, ist generell der ACB der Vorzug zu geben, sofern keinerlei Bedenken hinsichtlich der Operabilität und Prognose bestehen und gute Anschlussmöglichkeiten vorhanden sind. Hintergrund hierfür ist die erhöhte Sterblichkeit bei Syntax-Score >22. Die SYNTAX-Studie wurde mit dem schlechtesten von der FDA je bewilligten DES durchgeführt. Es gibt bisher nur eine randomisierte Studie (BEST) (8), welche die ACB mit PCI in der Mehrgefässerkrankung untersucht

TAB. 1 Patientencharakteristika, die im Entscheidungsprozess PCI vs. ACB miteinflussen müssen

Klinische Charakteristika	PCI	ACB
Hohes Alter	+	
Junges Alter		+
Gebrechlichkeit («Frailty»)	+	
Eingeschränkte Prognose (z.B. Karzinom)	+	
Hohes Risiko für Wundheilungsstörung oder Infektgefahr (z.B. Immunsuppression, Immobilität)	+	
Anästhesiologische Risiken (z.B. schwere COPD)	+	
Antizipierte Probleme mit dualer Tc-Aggregationshemmung (z.B. Blutungsneigung, Compliance)		+
Präsentation mit Restenosen und weiterer De-novo-Progression		+
Diabetes		+
Mittelschwer bis schwere Niereninsuffizienz mit intakter Prognose und tiefer Gebrechlichkeit		+
Patientenpräferenz	+	+
Schwerst eingeschränkte LV-Funktion	+*	
Anatomische und technische Aspekte		
Vorgeschichte mit thorakaler Bestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Schwere thorakale Skelettdeformitäten	+	
Vorhandensein von bestehenden Bypassen, durch Reoperation gefährdet	+	
Schlechte Anschlusssegmente	+	
Anatomie, die möglicherweise nicht in Komplettrevaskularisation resultiert		+
Ausserordentlich schwere und rasche Progression der KHK		+
Andere kardiale Erkrankungen		
Aortenaneurysma		+
Mittelschwere bis schwere Mitralklappen- oder Aortenklappenerkrankung		+

* mit Unterstützungsdevice

Take-Home Message

- ◆ Ein- und Zweifässerkrankungen (RCA/RCX) sind eine Domäne der PCI
- ◆ Ein- und Zweifässerkrankungen mit proximaler RIVA-Beteiligung: ACB und PCI gleichwertig, zu entscheiden nach Schweregrad
- ◆ Bei Diabetiker grundsätzlich tiefere Schwelle für ACB
- ◆ Hauptstammerkrankungen mit leichter bis moderater Komplexität (Syntax-Score < 32): ACB und PCI gleichwertig hinsichtlich Sterblichkeit und nachteilig hinsichtlich erneuten Revaskularisationen. Früh nach Intervention besteht ein Vorteil der PCI betreffend Schlaganfall und Herzinfarkt. Längerfristig gleiches Schlaganfallrisiko und höheres Herzinfarktrisiko nach PCI. Diese Befunde erlauben die Diskussion einer PCI bei Syntax-Score < 31 unter Erwähnung der weiteren Endpunkte. Die Richtlinien werden hierzu 2018 dezidiert Stellung nehmen
- ◆ Der Einfluss neuerer DES auf die Indikationsstellung ACB vs. PCI ist noch ungenügend studiert
- ◆ Viele patientenspezifische Kofaktoren (Tabelle 1) beeinflussen die Entscheidungsfindung ACB vs. PCI, welche vom Herzteam zu beachten sind

hat unter Verwendung des XIENCE-Stent. Die Studie musste leider wegen zu geringer Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden und bleibt, zumal was Syntax-Score-basierte Subgruppen und Mortalität betrifft, nicht konklusiv. Eine grossangelegte Studie ist notwendig, um den Einfluss des verbesserten Sicherheitsprofils und die Effizienz der neuen DES auf die Resultate von ACB vs. PCI zu untersuchen unter Miteinbezug einer modernen Pharmakotherapie.

Wichtige Patientengruppen

Diabetiker Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko für eine Krankheitsprogression. Vor diesem Hintergrund ist die Schwelle für eine ACB-Operation niedriger als bei Nicht-Diabetikern. Aufgrund der FREEDOM-Daten (8) sollten Diabetiker mit Mehrgefässerkrankung präferentiell mit ACB versorgt werden (I/A), basierend auf einer signifikanten Reduktion von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (9). Bei tiefer anatomischer Komplexität (Syntax-Score < 22) kann eine PCI diskutiert werden (IIa/B).

Patienten mit ACS Bei STEMI unisono und häufig auch bei NSTEMI wird die Culprit-Läsion mittels PCI behandelt, um die akute Ischämie so rasch wie möglich zu beheben. Ist bei einer Dreifässerkrankung mit bereits behandelter Culprit-Läsion der RIVA das Nicht-Infarktgefäss und komplex erkrankt, sollte eine ACB-Operation in den nächsten Tagen bis Wochen in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit schwer eingeschränkter LV-Funktion Patienten in dieser Gruppe stellen besondere Anforderungen an beide Therapiemodalitäten aufgrund des stark erhöhten peri-prozeduralen Risikos und der eingeschränkten Prognose. Primär ist die Viabilität des Myokards zu verifizieren, um die Indikation hinsichtlich einer Revaskularisation zu bestätigen. Daten aus randomisierten Studien gibt es einzig für ACB vs. medikamentöse Therapie mit einem Benefit für ACB hinsichtlich Mortalität nach 10 Jahren (10). Die Richtlinien empfehlen bei einer LVEF < 35% und Hauptstammstenose ACB (I/C) und bei Mehrgefässerkrankung mit RIVA-Beteiligung ebenso (I/B). Ein Direktvergleich zwischen

Messages à retenir

- ◆ La maladie coronaire du tronc commun et de deux vaisseaux (RCA/RCX) sont le domaine de l'intervention coronaire percutanée
- ◆ La maladie coronaire du tronc commun et de deux vaisseaux avec la participation du LAD proximale: ACB et PCI équivalent à décider selon la gravité
- ◆ Pour les diabétiques généralement un seuil plus bas pour ACB
- ◆ Maladie du tronc commun de complexité légère à modérée (score de syntaxe < 32): ACB et PCI équivalent au point de vue de mortalité et désavantageuse en termes de nouvelles revascularisations. L'intervention précoce montre un avantage de la PCI concernant l'AVC et la crise cardiaque. À plus long terme, le même risque d'accident vasculaire cérébral et risque de crise cardiaque plus élevé après PCI. Ces résultats permettent la discussion d'une PCI dans un Score Syntax < 31 tout en mentionnant les autres paramètres. Les lignes directrices en vont décidément prendre position en 2018.
- ◆ L'impact des DES plus récents sur l'indication ACB vs. PCI est toujours étudié insuffisamment
- ◆ De nombreux cofacteurs spécifiques au patient (tableau 1), qui doivent être respectés par l'équipe de cardiologie, influencent la décision ACB vs. PCI

ACB und PCI ist nicht verfügbar, was die Empfehlung für PCI einschränkt. Zu beachten ist, dass sich durch die ACB-Operation bei Patienten mit schwer eingeschränkter LV-Funktion bei später benötigtem linksventrikulärem Assist Device oder Transplantation Schwierigkeiten ergeben können. Bei Ablehnung für ACB durch die Chirurgie stehen erfreulicherweise unlängst perkutane Unterstützungssysteme (z.B. ECMO, Impella) zur Verfügung, welche die Herzfunktion während dem risikoreichen Eingriff massgeblich entlasten können. Bedingungen für deren Einsatz sind eine etablierte Expertise sowie die Abwesenheit von relevanten Stenosen der Beckenarterien, damit die Systeme eingelegt werden können.

Weitere nicht in Studien abgebildete Faktoren

Es gibt zahlreiche Faktoren, die im Zusammenhang mit Studien nicht abgebildet werden, aber zwingend in den Entscheidungsprozess miteinfließen müssen. Eine Zusammenstellung solcher Faktoren ist in Tabelle 1 ersichtlich. Der Therapieentscheid sollte insbesondere bei komplexeren Konstellationen in guter Zusammenarbeit zwischen dem invasiven Kardiologen, dem Herzchirurgen und allenfalls auch dem betreuenden Kardiologen und

Hausarzt stattfinden. Ziel ist, den Patienten aus den Händen des Herzteams objektiv über Vor- und Nachteile beider Methoden nach bestem Wissen und Gewissen zu informieren, um eine solide Entscheidungsgrundlage zu ermöglichen.

Prof. Dr. med. et phil. nat. Lorenz Räber

Leitender Arzt Invasive Kardiologie
Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, 3010 Bern
lorenz.raeber@insel.ch

Interessenskonflikt: Der Autor erhält Forschungsbeiträge für die Klinik von Abbott/St. Jude, Biotronik, Sanofi und Regeneron.

Literatur:

1. Mohr FW et al. Lancet 2013; 381(9867):629-638.
2. Stone GW et al. N Engl J Med 2016; 375:2223-2235.
3. Makikallio T et al. Lancet 2016; 388:2743-2752.
4. Windecker S et al. Eur Heart J 2014; 35:2541-619.
5. Morice MC et al. Circulation 2014; 129:2388-2394.
6. Capodanno D et al. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1426-1432.
7. Klatte KJ et al. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1070-1077.
8. Park SJ et al. N Engl J Med 2015; 372(13):1204-1212.
9. Farkouh ME et al. N Engl J Med 2012; 367:2375-2384.
10. Velazquez EJ et al. N Engl J Med 2016; 374:1511-1520.