

M. T. R. Grapow
R. von Wattenwyl
H.-R. Zerkowski

Aktuelle evidenzbasierte Situation in der Koronarrevaskularisation –

CABG vs. PCI und Diabetes?

Current evidence-based situation in coronary revascularization – CABG vs. PCI and Diabetes?

■ **Summary** A variety of randomized, controlled trials comparing percutaneous coronary intervention (PCI) with coronary artery

bypass grafting (CABG) found similar results in mortality but significant differences in number of reinterventions in favor of CABG. This work gives an overview about the relevance and limitations of these studies in line with newly published large scale observational studies, which reveal significantly lower mortality-rates in CABG patients. Emphasis is placed on the special situation in the diabetic patient.

■ **Key words** Diabetes – CABG – PCI – mortality – reintervention

■ **Zusammenfassung** Eine Vielzahl randomisierter, kontrollierter Studien haben bei dem Vergleich zwischen interventioneller Myo-

kardrevaskularisation (PCI) und Koronarchirurgie (CABG) größtenteils geringe Unterschiede im Überleben bei jedoch signifikanten Unterschieden in den Reinterventionsraten zugunsten der operativen Strategie gefunden. Diese Arbeit gibt einen Überblick über die Bedeutung einschließlich Limitierung dieser Untersuchungen vor dem Hintergrund neu publizierter groß angelegter Observationsstudien, die signifikante Vorteile für CABG auch in der Mortalität sehen. Die besondere Situation des Diabetikers wird dabei gesondert beleuchtet.

■ **Schlüsselwörter** Diabetes – CABG – PCI – Mortalität – Reinterventionen

Dr. Martin T.R. Grapow (✉)
Division of Cardio-Thoracic Surgery
University Hospital of Basel
Spitalstrasse 21
4031 Basel
Switzerland
Tel.: +41-61/2 65 25 25
Fax: +41-61/2 65 88 54
E-Mail: mgrapow@uhbs.ch

Seit 3 Jahrzehnten ist die aortokoronare Bypassoperation der Goldstandard in der Behandlung von Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit; ihre Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie wurde schon früh bewiesen [8, 9], die Langzeitergebnisse über mehr als 10 Jahre schon vor 2 Jahrzehnten dokumentiert [16]. In der letzten Dekade wurden jedoch immer häufiger Patienten mit interventionellen Verfahren versorgt und, obwohl die Guidelines (AHA/ACC) eine klare indikatorische Linie aufzeigen [7], zunehmend Mehrgefäßerkrankungen behandelt, sodass in den Industrienationen mittlerweile doppelt so viele Patienten mit PTCA/Stents (PCI) versorgt als operiert werden [4].

Was ist 2005 wirklich evidenzbasiert bei der koronaren Herzkrankheit im Allgemeinen, bei Mehrgefäßerkrankung im Besonderen und bei Diabetikern im Speziellen?

Ist die perkutane Koronarrevaskularisation (PCI) genauso effektiv wie die aortokoronare Bypassoperation (CABG), und wenn ja, in welchen Situationen/Konstellationen?

So analysierten Brett et al. 12 randomisierte kontrollierte Studien (RCT's), welche perkutane Koronarrevaskularisation und aortokoronare Bypassoperation miteinander verglichen haben [3]. Der überwiegende Teil dieser Studien zeigte sowohl im mittelfristigen als auch im Langzeitverlauf keine signifi-

kanten Unterschiede hinsichtlich Überleben, die operative Versorgung jedoch war mit signifikant geringerer Reinterventionsrate, einem deutlich geringeren Wiederauftreten von Angina und einer höheren Rate von Komplettrevaskularisation verbunden.

Die entscheidende Limitierung aller dieser Studien ist der Selektionsprozess der Patienten. In der Summe der untersuchten Studien ist auf Grund strenger In- und Exklusionskriterien nämlich die Anzahl letztendlich eingeschlossener Patienten mit einem Gesamtdurchschnitt von 3,4% aller gescreenten sehr gering. Folgerichtig sind die auf Basis einer solchen Selektion rekrutierten Patientenkollektive nicht repräsentativ für diejenigen Patienten, die „real-world“ eine Revaskularisation benötigen.

Auch ist die statistische Aussagekraft vieler prospektiver RCT's bei kleiner Fallzahl fraglich. Ist trotz gewissenhafter Planung und optimaler Durchführung kein statistisch signifikanter Unterschied fassbar, bleibt oft die Frage offen, ob es tatsächlich keinen Unterschied gibt oder die Fallzahl einfach zu klein ist um genügend Evidenz zu bieten.

Ein zusätzlicher Schwachpunkt fast aller Studien ist die Tatsache, dass 70% der eingeschlossenen Patienten eine Ein- oder Zweifäßerkrankung bei normaler Pumpfunktion aufwiesen, eine Konstellation also, von der bekannt ist, dass diese Patienten prognostisch nicht von einer CABG profitieren [24]. Wenn nun gerade diejenigen Patienten, die, mit der Begründung interventionell nicht gleichwertig behandelbar zu sein, zum größten Teil ausgeschlossen werden, die aber gleichzeitig die Population darstellen die „real word“ operiert werden, besteht nicht nur ein Bias gegen den prognostischen Vorteil des chirurgischen Verfahrens, sondern die Studienergebnisse dürfen einfach für diese Patienten (90% der Mehrgefäßerkrankungen) nicht gelten.

Welches Potential eigentlich dahinter steckt zeigt die Propensity-Analyse von Brener et al. aus der Kardiologie der Cleveland-Clinic [2]. Zwischen 1995 und 1999 wurden 6033 Patienten in dieser Institution revaskularisiert. Zunächst wies die Gruppe der CABG-Patienten (n=5161) verglichen mit den PCI-Patienten (n=872) signifikant mehr Comorbiditäten auf. Die 1- und 5-Jahres-Mortalität betrug 5 bzw. 16% für PCI versus 4 bzw. 14% nach CABG. Der vor Risiko-Adjustierung knapp nicht signifikante (p=0,07) Vorteil zu Gunsten der operativen Strategie mit einer Hazard Ratio von 1,13 wurde nach Risiko-Adjustierung hoch signifikant (p<0,0001) mit einer Hazard Ratio von 2,3. Auch andere Studien und Metaanalysen bestätigen diese Ergebnisse [13, 23].

Am eindrücklichsten wird die „real-world“-Situation durch die Observationsstudie von Hannan et al. mit immerhin 60 000 Patienten, die zwischen 1997 bis 2000 revaskularisiert wurden, verdeutlicht [11].

Die Autoren analysierten die Datenbank des New York Registry für CABG und PCI mit Stent, um Outcome und Qualitätssicherungsdaten miteinander zu vergleichen. Neben einem beträchtlich größeren Anteil an Re-Interventionen in der PCI-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für CABG im Langzeitverlauf nach Risikoadjustierung in allen morphologischen Konstellationen. Bei Dreifäßerkrankung mit Stenosierung der proximalen LAD war CABG sogar ohne Risikoadjustierung gegenüber der PCI schon signifikant überlegen.

Demnach gibt es keine prognostischen Unterschiede zwischen PCI und CABG bei der Behandlung der Ein- und Zweifäßerkrankung ohne Stammstenose und ohne Erkrankung der proximalen LAD – wobei bisher PCI noch keine prognostischen Vorteile gegenüber leitliniengerechter medikamentöser Behandlung nachweisen konnte. Zusammengefasst zeigt sich also ein klarer Überlebensvorteil für CABG bei der Dreifäßerkrankung, wenn komparative RCT's um Kohortenanalysen ergänzt werden.

Wie stellt sich die Situation bei Diabetikern dar?

Eine der ersten RCT's, die sich in Subgruppenanalyse mit der Frage des Outcomes nach PCI vs. CABG bei Diabetikern beschäftigte, ist die BARI-Studie [20]. Nachdem bereits in der Gesamtpopulation von 1829 untersuchten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil nach 7 Jahren zugunsten CABG gefunden wurde, zeigte sich ein noch deutlicherer Unterschied in der Subgruppe mit Diabetes: CABG 76,4 vs. PCI 55,7% (p=0,001). Zusätzlich lag die Reinterventionsrate bei den interventionell therapierten Diabetikern mit 70% signifikant höher als 11% bei den operierten Diabetikern (p=0,001).

Ebenfalls aus Daten der BARI-Studie entnommen, untersuchten Detre et al. [6] die Chance diabetischer Patienten, einen Myokardinfarkt nach vorangegangener Revaskularisation während des Untersuchungszeitraums von 5 Jahren zu überleben. Nach PCI betrug die Überlebenschance nur 20%, nach CABG immerhin 83% (p<0,001).

ARTS war die erste abgeschlossene, im großen Umfang durchgeführte, randomisierte Studie im Stent- und GPIIb/IIIa-Hemmer-„Zeitalter“, die Stents mit CABG bei koronarer Mehrgefäßerkrankung miteinander verglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate war bei operierten Diabetikern (n=96) mit 91,7% tendenziell höher als bei PCI-therapierten (n=112) mit 86,6%, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen [21]. Wurden die Endpunkte Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Reintervention (MACE) mit-

einander gewertet, zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten Operation von Diabetikern (CABG 75%; PCI 45,5%; $p < 0,001$).

Das sowohl insulinpflichtige als auch nichtinsulinpflichtige Diabetiker im Hinblick auf Mortalität von einer operativen Strategie profitieren, zeigt die Propensity-Analyse von Brener [2]. Die risikoadjustierte Hazard Ratio für PCI in nicht insulinpflichtigen Diabetikern betrug 1,7 ($p = 0,008$), in insulinpflichtigen Diabetikern zeigte sich ein noch höheres Risiko mit einer Hazard Ratio von 2,6 ($p < 0,0001$).

Hoffnungsschimmer DES?

Obwohl die Einführung medikamentenbeschichteter Stents (DES) erste deutliche Erfolge hinsichtlich signifikanter Reduktion von Restenosen im Vergleich zu „blanken“ Metall-Stents zeigte [17], sind komplexere Läsionen wie Bifurkationsstenosen noch immer mit einer enorm hohen Restenosierungsrate mit bis zu 28% nach 6 Monaten verbunden [5]. Inwieweit die Notwendigkeit lebenslanger aggressiver Thrombozytenaggregationshemmung ebenso wie die trotzdem zu beobachtende spontane Thrombozytose Morbidität und Mortalität nach PCI im Langzeitverlauf zusätzlich beeinflusst, ist noch völlig unentschieden [1, 10].

In einer Multivarianzanalyse wurde neben Komplexität der Läsion auch Diabetes als unabhängiger Prädiktor für In-stent-Restenosen nach 6 Monaten ausgemacht [15].

Eine der ersten Studien zum Vergleich von DES mit chirurgischer Myokardrevaskularisation mittels OPCAB untersuchte den Outcome nach Versorgung der LAD mit Cypher-Stent oder Arteria thoracica interna nach 18 Monaten [12]. Anginafreies Überleben war signifikant häufiger bei den operierten Patienten. Auch das interventionsfreie Überleben zeigte tendenziell einen Vorteil zugunsten der OPCAB Patienten ($p = 0,08$).

Selbst sog. Registry-Daten aus Zentren, die als Protagonisten der Invention von DE-Stents gelten, lassen Skepsis aufkommen. So publizierten van Domburg et al. aus dem Thoraxzentrum Rotterdam komparativ Patientenprofil und Behandlungsdaten sowie Outcome von PCI und CABG in derselben Institution vor und nach Einführung von DE-Stents. Trotz eines deutlich höheren Anteils an Dreifäß-erkrankung (75 vs. 22%), Diabetes (24 vs. 17%) und eingeschränkter LVEF in der CABG-Gruppe der DES-Ära fand sich ein deutlich besseres Outcome mit einer Mortalität von 2,2 vs. 4,1% (PCI) nach 12 Monaten [22].

Fazit und Ausblick

Die aortokoronare Bypassoperation gehört zu den am intensivsten untersuchten Verfahren der Chirurgie mit Follow-up-Daten von über 20 Jahren. Sie ist ein hocheffektives und sicheres Verfahren im Hinblick auf Reduktion von Symptomen und Verbesserung der Lebenserwartung bei Patienten mit bestimmten anatomischen koronaren Erkrankungsmustern [18]. Fortschritte in medikamentöser Behandlung, Anästhesie und chirurgischem Management haben die Krankenhausmortalität trotz zunehmend älterer und kränkerer Patienten über das letzte Jahrzehnt konstant bei 2% gehalten [14]. Vorteile im Hinblick auf Überleben konnten nicht nur in großvolumig angelegten Observationsstudien trotz deutlich kränkerer Patienten nachgewiesen werden, nahezu alle publizierten komparativen Studien bescheinigen der PCI trotz hochselektioniertem Patientengut eine signifikant höhere Reinterventionsrate, welche vor allem bei Diabetikern am ausgeprägtesten ist.

Die interventionelle Kardiologie hat heute ihren festen Platz in der prognostischen Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit und auch ohne ST-Streckenveränderung, und sicherlich hinsichtlich Symptomatik auch in der Behandlung der chronischen Angina pectoris mit bestimmten koronar-anatomischen Voraussetzungen. In einer Zeit knapper werdender Ressourcen und bei stetig steigender Kostenlast im Gesundheitswesen erreicht die Frage der Nachhaltigkeit einer adäquaten Therapieform eine immer größere Bedeutung. Nur die evidenzbasierte Medizin kann als Grundlage für eine Optimierung der Kosten-Nutzen-Relation dienen. In einem sehr innovativen Umfeld (Kardiologie: medikamentenbeschichtete und demnächst selbstauflösende Stents; Kardiochirurgie: OPCAB, MIDCAB, arterielle Revaskularisation etc.) spielen neben den in der Beurteilung als wichtig einzuschätzenden großen (Fallzahl) randomisierten, kontrollierten Studien mit Nachbeobachtungszeiträumen von eben Jahren und nicht nur mehr als 6 Monaten vor allem auch Observationsstudien mit hohen Fallzahlen eine entscheidende Rolle. Die in Guidelines von ACC/AHA [7] und ESC [19] festgehaltenen Erkenntnisse gelten als richtungweisende Empfehlung. Auch wenn man in der „real-world“ starkem Wettbewerbsdruck ausgesetzt ist, sollten Entscheidungen bezüglich Indikation und optimaler, nachhaltiger Strategie im Interesse des Patienten und der gesamtgesellschaftlichen Verantwortung gefällt werden.

Literatur

1. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ (2004) A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 364:583–591
2. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS (2004) Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 109:2290–2295
3. Brett W, Hirschmann MT, Guller U, Zerkowski H-R (2005) CABG vs. PCI in Coronary Artery Disease: What is the Evidence. *Cardiac Surgery Today* 2:43–55
4. Bruckenberg E (2003) Herzbericht 2003, Bruckenberg, Hannover.
5. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 109:1244–1249
6. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, Frye RL, Chaitman BR (2000) The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. *N Engl J Med* 342:989–997
7. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM, Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA (2004) ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110:e340–437
8. Ellis SG, Fisher L, Dushman-Ellis S, Pettinger M, King SB, 3rd, Roubin GS, Alderman E (1989) Comparison of coronary angioplasty with medical treatment for single- and double-vessel coronary disease with left anterior descending coronary involvement: long-term outcome based on an Emory-CASS registry study. *Am Heart J* 118:208–220
9. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Meyer J (2000) Ten-year outcome after coronary angioplasty in patients with single-vessel coronary artery disease and comparison with the results of the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol* 85:321–326
10. Grossmann R, Sokolova O, Schnurr A, Bonz A, Porsche C, Obergfell A, Lengenfelder B, Walter U, Eigenthaler M (2004) Variable extent of clopidogrel responsiveness in patients after coronary stenting. *Thromb Haemost* 92:1201–1206
11. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA (2005) Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 352:2174–2183
12. Herz I, Moshkovitz Y, Hendler A, Adam SZ, Uretzky G, Ben-Gal Y, Mohr R (2005) Revascularization of left anterior descending artery with drug-eluting stents: comparison with off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 79:88–92
13. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB (2003) A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 41:1293–1304
14. Keogh BE, Kinsman R (2003) Fifth national adult cardiac surgical database report: Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland
15. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giesen WJ, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Hofma SH, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW (2004) Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 109:1366–1370
16. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al (1986) Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 314:1–6
17. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349:1315–1323
18. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, Cosgrove DM (2000) Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:173–184
19. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W (2005) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Rev Esp Cardiol* 58:679–728
20. The-BARI-Investigators (2000) Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 35:1122–1129
21. Unger F, Serruys PW (2005) Five year Outcomes after Coronary Stenting versus Surgery for the Treatment of Multivessel Disease: The Final Analysis of the ARTS Randomised Trial. Paper presented at the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hamburg
22. van Domburg RT, Lemos PA, Takkenberg JJ, Liu TK, van Herwerden LA, Arampatzis CA, Smits PC, Daemen J, Venema AC, Serruys PW, Bogers AJ (2005) The impact of the introduction of drug-eluting stents on the clinical practice of surgical and percutaneous treatment of coronary artery disease. *Eur Heart J* 26:675–681
23. van Domburg RT, Takkenberg JJ, Noordzij LJ, Saia F, van Herwerden LA, Serruys PW, Bogers AJ (2005) Late outcome after stenting or coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel disease: a single-center matched-propensity controlled cohort study. *Ann Thorac Surg* 79:1563–1569
24. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al (1994) Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 344:563–570