

Totgesagte leben am längsten ...

Dr. med. David Reineke^{a, b}; Prof. Dr. med. Lars Englberger^{a, b}; Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thierry Carrel^{a, b}

^a Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital, Bern

^b Herzchirurgie Aarau, Hirslanden Medical Center, Aarau

Der Bypass – ein Auslaufmodell? – Unwissen, Firmentreue und Zuweiserpräferenzen haben dazu geführt, dass die nachhaltigste Therapie der koronaren Herzerkrankung im Alltag zu wenig berücksichtigt wird. Wir möchten eine Therapieform beleuchten, die seit über 40 Jahren als Auslaufmodell bezeichnet wird.

Hintergrund

Die aortokoronare Bypass-Operation («coronary artery bypass grafting» [CABG]) ist bei stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK) der therapeutische Goldstandard. Eine kürzlich publizierte umfangreiche Metaanalyse zeigt eindeutig, dass die Bypass-Operation das Risiko für Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung signifikant senkt. Dagegen ist die kathetertechnische perkutane Intervention (PCI) nur in der Lage einen Überlebensvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie aufzuweisen, wenn medikamentbeschichtete Stents verwendet werden [1].

Differenzierte Guidelines zur myokardialen Revaskularisation machen eine Evidenz-basierte Wahl unter den Behandlungsoptionen (CABG versus PCI) möglich [2]. Hierbei muss sich die PCI ganz klar am Goldstandard der CABG messen lassen.

Entgegen aller Unkenrufe der letzten Jahre gilt das Prinzip: Je mehr Gefässe betroffen und je komplexer die Läsionen sind, umso mehr bietet die Bypass-Operation Vorteile gegenüber der PCI [2]!

Aktuelle Studienübersicht

Repräsentativ für alle aktuellen Studiendaten auf dem Gebiet ist die SYNTAX-Studie. SYNTAX ermöglichte erstmals differenziert Vor- und Nachteile der Behandlungsoptionen bei Patienten mit koronarer Drei-Gefäss-Erkrankung herauszuarbeiten. In dieser grossen randomisierten Studie wurden Patienten mit signifikanter koronarer 3-Gefäss-Erkrankung oder isolierter signifikanter Hauptstammläsion ausgeglichen auf die behandlungsarme CABG und PCI verteilt. Die 5-Jahres-Analyse zeigte deutlich, dass der Endpunkt der Gesamtmortalität, kardialer Sterblichkeit, Myokardinfarkt und koronarer Re-Intervention signifikant häufiger nach PCI als nach CABG erreicht wird. Nach einem Jahr lag

lediglich ein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallrate zugunsten der PCI vor, wobei sich dieser Unterschied in den kumulativen Zahlen nach fünf Jahren als nicht mehr signifikant erwies. Aufgeschlüsselt wurde die Patientenpopulation erstmals nach dem sogenannten SYNTAX-Score, der zur Beschreibung der Komplexität der Koronarstenosen entwickelt wurde. Mithilfe dieses Scores konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem mittleren (22–32) und hohen (>32) SYNTAX-Score sich klare Vorteile der Bypass-Operation gegenüber der PCI zeigen. Der Unterschied bei Patienten mit niedrigem SYNTAX-Score (<22), also bei weniger komplexen Stenosen, war nicht signifikant, so dass die PCI bei dieser Patientengruppe eine akzeptable Behandlungsalternative darstellt. In toto wurde das Ziel der Nichtunterlegenheit der PCI gegenüber CABG nicht erreicht, und die Überlebenskurven divergiert auch nach 5 Jahren Nachbeobachtung weiter [3].

Auch bei Diabetikern erweist sich die Bypass-Operation gegenüber der Therapie mit medikamentbeschichteten Stents als vorteilhaft. Eine Metaanalyse vier randomisierter Studien (FREEDOM, SYNTAX, CARDIA, VA CARDS) mit insgesamt 3052 Patienten zeigen signifikant niedrigere Raten der allgemeinen Sterblichkeit, kardiovaskulären Sterblichkeit und wiederholten Revaskularisationen, wobei auch hier die Vorteile mit der Länge der Nachverfolgungszeit zunehmen [4].

Bei der isolierten Hauptstammstenose sind die Vorteile der chirurgischen Myokardrevaskularisation nicht so eindeutig. Hier sieht man, dass die chirurgische Therapie nur in der höchsten, also komplexesten, SYNTAX-Score-Gruppe überlegen ist. Ansonsten ist die interventionelle Therapie gleich oder sogar besser. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die grossen randomisierten Hauptstamm-Studien NOBLE und EXCEL [5, 6]. Je höher jedoch der SYNTAX-Score, desto niedriger die Mortalität und grösser die Nachhaltigkeit von CABG gegenüber PCI.



David Reineke

Worauf beruht der Vorteil der Bypass-Operation?

Anatomisch gesehen befindet sich ein Grossteil der Stenosen proximal. Für die Bypass-Operation ist aufgrund der Platzierung des Bypasses im mittleren und distalen Segment der Koronararterie die Komplexität der Stenose irrelevant. Nach dem Motto «Stay away from the disease» hält sich der Chirurg fern von der erkrankten Region. Die Bypass-Operation bietet eine Prophylaxe gegenüber neu entstehenden relevanten Läsionen im Segment zwischen der aktuellen Stenose und dem Ort der Anastomose. Die interventionelle Therapie ist nur in der Lage, punktuell die Stenose zu behandeln.

Bereits vor 30 Jahren konnte der Schweizer Kardiologe Thomas Lüscher den protektiven Effekt der Bypass-Chirurgie auf Endothelebene nachweisen. Vor allem die Brustwandarterie ist in der Lage, vasodilatierende Substanzen wie Stickoxide ins nachgeschaltete Versorgungsgebiet freizusetzen, die den Progress der Grunderkrankung positiv beeinflussen und auch die Offenheitsraten der Brustwandschlagader (Art. mammaria oder thoracica interna) erklären.

Medikamentenbeschichtete Stents haben dagegen die Eigenschaft, Re-Endothelialisierung zu hemmen, eine prothrombotische Oberfläche zu schaffen und die endotheliale Funktion entlang der Endstrombahn negativ zu beeinflussen [7].

Die chirurgische Myokardrevaskularisation geht per definitionem mit dem Ziel der kompletten Revaskularisation einher. Dagegen ist die interventionelle Therapie häufig mit einer inkompletten Revaskularisation verbunden. Es konnte bei 22 000 interventionell behandelten Patienten gezeigt werden, dass insgesamt 69% der Patienten inkomplett revaskularisiert wurden. Dies korrelierte mit einer erhöhten Mortalität.

Diskussion

Wie konnte die Therapie je infrage gestellt werden?

Bis zur SYNTAX-Studie und dem SYNTAX-Score führten nicht-repräsentative Studienpopulationen zu dem Irrglauben, dass die perkutane Therapie kurz davor sei, die Bypass-Chirurgie abzulösen.

Hierzu ein Blick auf die aktuellen ESC-Leitlinien. Eine Klasse-I-Empfehlung liegt für die Bypass-Operation bei Patienten mit Hauptstammstenosen hoher Komplexität vor, wobei von einer interventionellen Therapie abgeraten wird. Im Alltag sind dies ca. ⅓ aller behandelten Patienten. Bei der koronaren 3-Gefäss-Erkrankung mit einem Syntax-Score zwischen 23 und 32 gelten

dieselben Empfehlungen, wobei diese Patientenpopulation 79% der täglich behandelten Patienten ausmacht. Somit liegt für einen Grossteil der zu behandelnden Patienten die Empfehlung für die chirurgische Myokardrevaskularisation vor.

In der prä-SYNTAX Ära wurden grosse Vergleichsstudien häufig dazu genutzt, falsche nicht repräsentative Schlussfolgerungen zu ziehen. Eine Übersicht von David Taggart zeigt deutlich, dass vermeintlich repräsentative Studiendaten nicht mit der im Alltag behandelten Patientenpopulation (oben aufgeführt) vergleichbar sind. In seiner Analyse von 15 randomisierten Studien mit über 6000 Patienten hatten lediglich 35% eine koronare 3-Gefäss-Erkrankung und 40% eine Hauptstammstenose. Trotzdem wurden die Daten dieser viel zu «gesunden» Kohorte auf alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung übertragen [8].

Ein weiteres Problem vieler Studien stellt die Laufzeit dar. In grossen retrospektiven Kohorten-Studien mit über 400 000 Patienten (NY Registry, ASCERT, FREEDOM) sehen wir, dass die Überlebenskurven bei Vergleichen zwischen interventioneller und chirurgischer Therapie erst nach 3 Jahren auseinander gehen und sich dies auch noch nach 5 Jahren fortsetzt. Somit sind auf 1–2 Jahre angelegte Vergleichsstudien auf diesem Gebiet nicht aussagekräftig. Dies zeigen auch aktuellste Studien (BEST, NOBLE, EXCESS), in denen die Bypass-Operation erst nach 2–3 Jahre signifikante Überlebensvorteile aufweist.

Folgen der jahrelangen Desinformation

Die jahrelange, auch zum Teil gesteuerte Fehlinformation bezüglich des vermeintlichen Nachteils der chirurgischen Myokardrevaskularisation hatte zwei Entwicklungen zur Folge, die als äusserst negativ zu bewerten sind.

Zum einen wird nach wie vor wenig leitlinientreu behandelt. Hannan und Mitarbeiter konnten 2010 zeigen, dass die wenigsten Patienten mit der Indikation einer operativen Therapie diese empfohlen bekommen [9]. Dies spiegelt sich auch im Behandlungsquotient PCI/CABG wieder, der weltweit zwischen 1 zu 9 rangiert und die Bedeutung des Herzteams als Klasse-I-Empfehlung auch bei dieser Therapieentscheid untermauert. Offensichtliche und unbewusste Gründe für das Nichtbefolgen der Leitlinien wurden identifiziert und rangieren zwischen Unwissen, Firmentreue und Zuweiserpräferenzen (Tab. 1).

Zum anderen hat man sich daraufhin besonders im Bereich der Herzchirurgie neuen Therapiestrategien und Behandlungsoptionen zugewandt (Operation ohne Herz-Lungen-Maschine, sog. «Off-Pump»), Hybridverfahren (Kombinationseingriffe aus CABG und PCI) die

Tabelle 1: Offensichtliche und unbewusste Gründe für das Nichtbefolgen der Leitlinien.

Overt and subconscious factors that influence whether comprehensive and well-balanced information of revascularization strategies is provided by physicians (from: Head SJ, Kaul S, et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:2510–8. © Oxford University Press and the European Society of Cardiology. Reprinted with kind permission. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/32/2510/632434>).

«Building an empire» leading to (inter)national recognition

Conflict of interest with industry

Knowledge of patient's preferences

No appreciation of personal therapeutic limits

Not being up-to-date regarding PCI and/or CABG (technology, outcomes, indications, etc.)

Opportunity to include a patient in an enrolling randomized trial

Personal conflict between interventional cardiologist and/or surgeon

Physician – patient bonding

Preservation of patient – referral pathways

The physician's centre is a centre of excellence in PCI or CABG

«Turf protection» (protection of patient access and salary)

CABG = coronary artery bypass grafting; PCI = percutaneous coronary intervention

in keiner einzigen ernstzunehmenden Studie relevante Vorteile zeigen. Im Einzelfall mögen solche Optionen gerechtfertigt sein, generell jedoch sind sie im längerfristigen Verlauf mit schlechteren Offenheitsraten der Bypässe und eingeschränktem Überleben verknüpft im Vergleich zur konventionellen Operation und müssen somit als reine «Zuweiserkosmetik» interpretiert werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Thierry Carrel
Universitätsklinik für Herz-
und Gefäßchirurgie
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
thierry.carrel[at]insel.ch

Literatur

- 1 Windecker S, Stortecky S, Stefanini G, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g3859.
- 2 Windecker S, Kohl P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–619.
- 3 Mohr FW, Morice MC, Kappetein AF, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629–38.
- 4 Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky B. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000354.
- 5 Mäkikallio T, Holm N, Lindsey M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Am Heart J.* 2017;190:54–63.
- 6 Stone G, Sabik J, Serruys P, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2223–35.
- 7 Reineke D, Müller-Schweinitzer E, Winkler B, et al. Rapamycin impairs endothelial cell function in human internal thoracic arteries. *Eur J Med Res.* 2015;20:59.
- 8 Taggart D. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1966–75.
- 9 Hannan EL, Racz MJ, Gold J, Cozzens K, Stamato NJ, Powell T, et al. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation.* 2010;121(2):267–75.