



OAT und COURAGE

Klinische Studien - Quo vadis?



Fernando Gatto, Wolfgang Bay, Cem Özbek
HerzZentrum Saar in Völklingen, Kardiologie – Angiologie

Man begegnet in den letzten Jahren vermehrt Studien, die aus einer hochselektionierten Patientengruppe wissenschaftliche Ergebnisse kreieren, die aber dann von vielen unkritisch auf alle Patienten übertragen werden. Beispielgebend sollen zwei dieser Studien vorgestellt werden.

Occluded Artery Trial (OAT) ⁽³⁾

Zitat aus dem Deutschen Ärzteblatt Nr. 47 vom 24.11.2006:

„Wenn Patienten, bei denen ein vollständiger Verschluss einer Koronarie einen Herzinfarkt ausgelöst hat, innerhalb von 90 Minuten revaskularisiert werden, bessert dies die Prognose der Patienten deutlich.“

Doch wenn der Verschluss bereits mehr als zwei Tage zurückliegt, ist nach den Ergebnissen des Occluded Artery Trial (OAT), kein Vorteil mehr zu erwarten.

Wie Judith Hochman von der Universität New York und Mitarbeiter berichten, kann die späte Dilatation und Stent-Implantation die Prognose der Patienten nicht verbessern. Schlimmer noch: In den ersten 4 Jahren nach der Intervention war die Rate der Re-Infarkte tendenziell erhöht (7,0 vs. 5,3%; Hazard-Ratio 1,36; 0,92-2,00, p=0.13). Wie es dazu kam, ist nicht ganz klar, doch die Ergebnisse mahnen zur Vorsicht, betont Hochmann.

Der Eingriff könnte nicht nur unnötig, sondern sogar nachteilig für den Patienten sein.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie die OAT-Studie kommt die Total Occlusion Study of Canada (TOSCA-2-Studie).

Auch hier waren Patienten eingeschlossen, deren Infarkt 3 bis 28 Tage zurücklag.

Die Stent-Implantation machte die Gefäße zwar wieder durchgängig, sie waren es auch 12 Monate später bei einer erneuten Koronarangiographie noch. Doch die Herzfunktion hatte sich nicht gebessert, wie die Gruppe um Vladimir Dzavik vom Toronto General Hospital in Circulation berichtet.“

Es wird suggeriert, daß es sich um zwei getrennte Studien handelt, die über ähnliche Ergebnisse berichten. Das ist aber dem nicht so. TOSCA-2 Patienten waren lediglich eine Subgruppe der OAT Studie, nämlich diejenigen, die nach einem Jahr reangiographiert wurden.

Zur Studie selbst:

Einschlusskriterien:

Herzkatheteruntersuchung nach einem Herzinfarkt, falls diese ab dem 3.Tag bis maximal 28.Tag erfolgt ist

und

die Infarktarterie verschlossen ist

und

entweder eine LV-EF <50% vorliegt oder ein proximaler Gefäßverschluss in den drei Haupt-Koronarterien nachgewiesen wird.

Die Einschlusskriterien klingen zwar alle plausibel, aber Tag 1 war der Infarkttag. Daher ist der minimale Infarkt-CA-Abstand theoretisch 24 Stunden; tatsächlich aber in der Publikation nicht angegeben. Als Median werden dort mit 8 Tagen für dieses Krankheitsbild ein relativ später Zeitpunkt genannt. Lediglich 25% der Patienten wurden bis zum 5. Tag eingeschlossen.

Ausschlusskriterien:

Herzinsuffizienz NYHA III oder IV

oder

Kardiogener Schock

oder

Kreatinin >2,5 mg%

oder

Hauptstammstenose oder 3-Gefäßerkrankung

oder

Nachweisbare „schwere“ Ischämie im Belastungstest

Also wurden zum einen „schwerstkranken“ Patienten, bei denen ein invasives Vorgehen am ehesten Erfolge verspricht, ausgeschlossen. Zum anderen wurden aber auch solche mit schwerem Ischämienachweis nicht betrachtet. Diese sind ebenfalls Patienten, die am ehesten von einer Intervention profitieren.

	PCI		Konservativ		p-Wert
	N	%	N	%	
N	1082	100,0	1084	100,0	
Primärer Endpunkt					
Tod jeglicher Genese, nicht tödlicher Reinfarkt, NYHA-IV mit stationärer Behandlung	161	17,2	140	15,6	0,20
Tod alle	87	9,1	84	9,4	0,83
Reinfarkt alle	59	7,0	44	5,3	0,08
Hospitalisation bei NYHA IV	43	4,4	44	4,5	0,92

Alle Unterschiede waren nicht signifikant. Wie man angesichts dieser Ergebnisse schlussfolgern kann „Der Eingriff könnte nicht nur unnötig, sondern sogar nachteilig für den Patienten sein“, erschließt sich einem nicht sofort. Die OAT Studie beweist unseren Erachtens eindeutig, dass nicht alle Patienten nach einer gewissen Zeit nach einem Herzinfarkt von einer Koronarintervention profitieren. Das sind insbesondere Patienten, die völlig asymptomatisch bzw. ischämiefrei sind. Aus diesen Daten zu folgern, dass eine Intervention bei allen Patienten nicht wirksam sei, lässt sich nicht, wie in dem Artikel im DÄ suggeriert, folgern. Darüber hinaus ist der Zeitraum von 4 Jahren zu kurz, um für den Alltag aus dieser Studie verbindliche Konsequenzen abzuleiten.

Die COURAGE-Studie ⁽¹⁾

Zitat aus der FAZ vom 19. Juni 2007:

„Herzkatheter kein Schutz vor Infarkten“

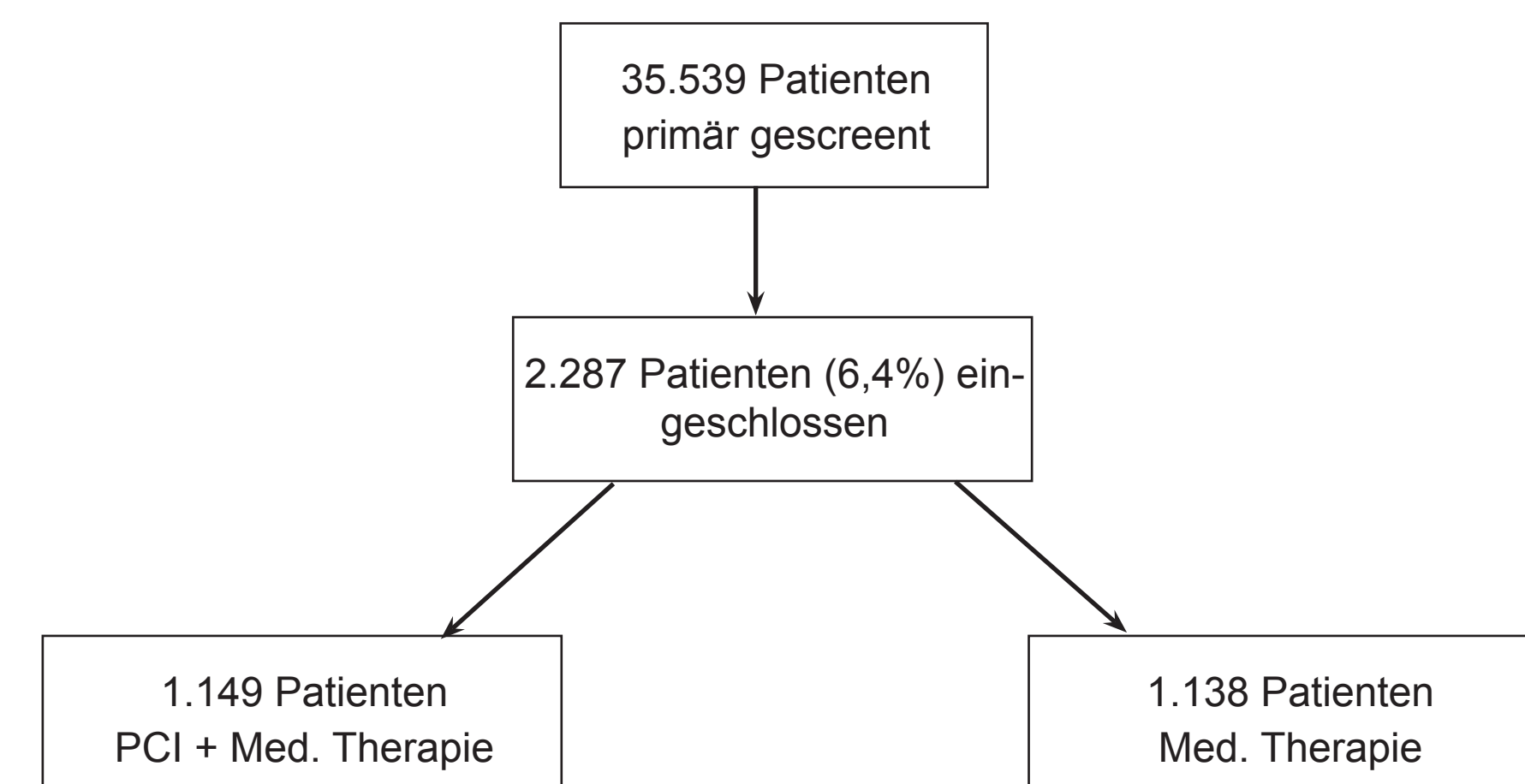
„Wie aus dem im „New England Journal of Medicine“ (Bd. 356, S. 1503) erschienenen Bericht hervorgeht, konnte der auch als Koronarangioplastie bezeichnete Eingriff die Prognose der Patienten nicht verbessern. Er verringerte weder die Häufigkeit von Todesfällen noch jene von Herzinfarkten“

Zur Studie selbst:

In der COURAGE-Studie wurden zwei Vorgehensweisen, (1) eine Kombinationstherapie mittels PCI und optimaler (aggressiver) medikamentöser Therapie gegenüber (2) einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie, bei Patienten mit symptomatischer, chronisch stabiler KHK mit nachgewiesener Ischämie und hochgradiger Koronarstenose verglichen:

Die primäre Fragestellung der Studie lautete: „Kann die Koronarintervention die Letalität bzw. Herzinfarktrate reduzieren?“

Die randomisierte, kontrollierte Studie schloss 2.287 Patienten an 50 Zentren in den USA und Kanada ein. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum betrug 4,6 Jahre (2,5 - 7 Jahre).



Einschlusskriterien:

Stabile KHK mit mind. 70-prozentiger Koronarstenose sowie objektivem Ischämienachweis (ST-Streckensenkung oder T-Welleninversion im Ruhe-EKG oder positiver Belastungstest)

oder

Stabile KHK mit mind. 80% Koronarstenose und klassischer Angina pectoris Symptomatik Klasse III ohne positiven Belastungstest

Ausschlusskriterien:

Persistierende Ruheangina (CCS-Stadium IV)

Rezidivierende kardiale Dekompensation

Kardiogener Schock

Eingeschränkte LV-Funktion (EF < 30%)

Koronarrevaskularisation innerhalb der letzten 6 Monate

Eine für die Koronarrevaskularisation ungeeignete Koronar anatomie

Hauptstammstenose >50%

Restenosen

Hochgradig positiver Belastungs-Test (Ischämienachweis bei ~50 Watt)

Pharmakotherapie:

Es wurde eine sehr aggressive Statintherapie mit einem LDL-Zielwert zwischen 60-85mg% durchgeführt und im Mittel auch in der Studie tatsächlich erreicht.

Ergebnisse der COURAGE-Studie:

Endpunkt	Anzahl der Ereignisse		p	Kumulatives Risiko nach 4,6 Jahren (%)	
	PCI (n=1.149)	Med. Therapie (n=1.138)		PCI (n=1.149)	Med. Therapie (n=1.138)
Primärer Endpunkt					
Tod jeglicher Genese, nicht tödlicher Reinfarkt	211	202	62	19	18,5
Tod (alle)	85	98	38	7,6	8,3
Infarkt (alle)	143	128	33	13,2	12,3
Rehospitalisation wegen instabiler AP	135	125	56	12,4	11,8

Eine Überlegenheit der PCI gegenüber einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie konnte in der COURAGE-Studie weder bezüglich des primären Endpunktes, noch für einzelne globale Endpunkte gezeigt werden.

Man kann die Ergebnisse dieser Studie nur eingeschränkt auf alle in Frage kommende Patienten übertragen. Insbesondere ist zu beachten, dass von den initial 35.539 untersuchten Patienten der COURAGE-Studie, letztendlich nur 2.287 (6,4%) Patienten in 50 Zentren über 4,6 Jahre eingeschlossen wurden. Das entspricht pro Zentrum etwa 10 Patienten pro Jahr oder weniger als einem Patienten pro Monat. Ob Erkenntnisse an einer solch selektionierten Patientengruppe für alle repräsentativ sein können, kann unseres Erachtens zurecht bezweifelt werden. Sicher sind Patientenkonstellationen bei stabiler Angina pectoris denkbar, die auch nach einer Stratifizierung mittels Ergometrie und aber auch einer Herzkatheteruntersuchung konservativ behandelt werden können.

Das Problem liegt aber darin, dass die Ergebnisse von der Laienpresse völlig verzerrt dargestellt wurden. Angesichts der Schlussfolgerung der Autoren „Die Ergebnisse der COURAGE-Studie zeigen, dass die Koronarintervention plus optimale medikamentöse Therapie langfristig bei Patienten mit chronischer stabiler KHK im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie weder Herzinfarkte verhindert noch die Sterblichkeit senkt. Diese Ergebnisse stellen die Indikation einer rein präventiven PCI bei koronarer Gefäßerkrankung in Frage.“ kann man aber da kaum Kritik üben.

Beide Studien werfen die Frage auf, welche Kriterien in Zukunft an klinische Studien angelegt werden sollten, um als repräsentativ für Alltagsentscheidung bewertet zu werden.

(1) Boden WE et al. for the COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 356: 1503-1516

(2) Dzavik V et al. for the TOSCA-2-Investigators: Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 Trial

(3) Hochman JS et al for the Occluded Artery Trial (OAT) Investigators: Coronary Intervention for persistent occlusion after myocardial infarction NEJM (2006) 355: 2395-2407