



Perkutane
Koronarintervention
**Ist weniger
mehr?**

Übersichtsarbeit

Perkutane Koronarintervention bei stabiler koronarer Herzkrankheit – Ist weniger mehr?

Hans R. Figulla, Alexander Lauten, Lars S. Maier, Udo Sechtem, Sigmund Silber, Holger Thiele

Universitätsklinikum
Jena: Prof. em. Dr.
med. Hans-Reiner
Figulla

Medizinische Klinik
für Kardiologie (CBF),
Charité – Universitätsmedizin Berlin:
Prof. Dr. med.
Alexander Lauten

Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum
Regensburg: Prof. Dr.
med. Lars S. Maier

Cardiologikum
Stuttgart: Prof. Dr.
med. Udo Sechtem

Kardiologische
Praxis, München
und Herzkatheter im
Isar Herz-Zentrum,
München: Prof. Dr.
med. Sigmund Silber

Klinik für Innere
Medizin/Kardiologie,
Herzzentrum
Universität Leipzig:
Prof. Dr. med. Holger
Thiele

Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser Arbeit geht es um die Frage, welchen Nutzen die perkutane Koronarintervention (PCI) bei Symptomen von stabiler Angina pectoris oder beim asymptomatischen Patienten mit beim Screening nachgewiesener koronarer Herzkrankheit (KHK) – in der neuen Definition als chronisches Koronarsyndrom bezeichnet (CCS) – gegenüber einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) hat. Zudem soll geklärt werden, ob die derzeitige Indikationsstellung zur PCI bei CCS in Deutschland der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnis folgt.

Methode: Es wird das pathophysiologische Konzept der KHK und der Ischämieinduktion anhand der wissenschaftlichen Literatur diskutiert. Der daraus hergeleitete Nutzen der PCI bei der Behandlung vom CCS wurde anhand von sieben randomisierten sogenannten Meilensteinstudien ausgewertet, die den Wert der OMT mit der PCI beim CCS verglichen. Die Situation in Deutschland wurde anhand der zugänglichen Datenquellen ermittelt.

Ergebnisse: Aus dem pathophysiologischen Konzept der KHK ergibt sich, dass Myokardinfarkt induzierende Koronarstenosen (sogenannte vulnerable Plaques) mit den gegenwärtigen Methoden nicht prospektiv ermittelt werden können. Außerdem muss eine Koronarstenose nicht notwendigerweise eine Myokardischämie induzieren. Alle bisherigen randomisierten Studien zu OMT versus PCI plus OMT bei CCS haben ergeben, dass durch die Fokussierung der PCI auf einzelne Koronarstenosen kein Überlebensvorteil oder eine verminderte Herzinfarktrate im Langzeitverlauf erzielt werden kann. Dies gilt selbst dann, wenn eine mäßige oder ausgeprägte Myokardischämie durch eine Koronarstenose induziert wird (ISCHEMIA Trial). Eine PCI allein aufgrund morphologischer Stenosekriterien ohne funktionellen Stenosenachweis durchzuführen, ist bis auf wenige Ausnahmen für den Patienten nachteilig. Ein solches Vorgehen entspricht auch nicht den aktuellen Leitlinien. Zudem lässt die Indikationsqualität der im internationalen Vergleich hohen Zahl der in Deutschland durchgeführten PCIs zweifelhaft erscheinen.

Schlussfolgerung: Eine PCI beim CCS ist nach aktueller Datenlage für einen Großteil der Interventionen nicht mit einer Prognoseverbesserung assoziiert. Es besteht lediglich bei einer häufigen Angina pectoris ein symptomatischer Nutzen. Eine stärker an den Leitlinien ausgerichtete Indikationsstellung zur PCI beim CCS ist insbesondere in Deutschland notwendig.

Zitierweise

Figulla HR, Lauten A, Maier LS, Sechtem U, Silber S, Thiele H:
Percutaneous coronary intervention in stable coronary heart disease—is less more?
Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 137–44. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0137

Die perkutane Koronarintervention (PCI) verbessert die Prognose und die Symptomatik von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), das heißt von Patienten, die aufgrund einer Koronarstenose oder einem Verschluss mit einer Dynamik kardialer Troponine im Blut stationär aufgenommen und koronarangiografiert werden (1). Viele Patienten, aber auch Ärzte nehmen an, dass Gleiches auch beim chronischem Koronarsyndrom (CCS) gilt. Sie gehen davon aus, dass die Beseitigung einer Koronarstenose auch beim stabilen Patienten mit Angina pectoris und/oder

Myokardischämie ohne Troponindynamik das Risiko eines Myokardinfarkts oder des plötzlichen Herztods vermindert.

Methode

Im Folgenden wird diskutiert, ob das als plausibel angesehene Therapieprinzip pathophysiologisch nachvollziehbar ist und ob die Beseitigung einer Koronarstenose bei Patienten mit CCS einen in randomisierten Studien nachweisbaren symptomatischen und/oder prognostischen Nutzen hat.

Es wurden nur randomisierte Studien ausgewertet, die:

- den Wert der optimalen medikamentösen Therapie (OMT) mit der PCI plus OMT beim CCS verglichen
- die verwendeten PCI-Methoden angaben
- ein ACS ausschlossen
- zum Teil eine hämodynamische Testung durchführten (von der ISCHEMIA-Studie lagen im November 2019 nur Abbildungen vor, auch wurden in dieser Studie 26 % Patienten operativ revascularisiert).

Zusätzlich wurden die randomisierten Studien ausgewertet, die den hämodynamischen, das heißt funktionellen Nachweis einer Koronarstenose, dem ausschließlich morphologischen Nachweis aus dem Koronarangiogramm gegenüberstellten (die Ergebnisse dieser sieben sogenannten Meilensteinstudien sind in *Tabelle 1* zusammengefasst).

Zur Untersuchung der Häufigkeit der PCI und der Indikationsqualität in Deutschland wurden Statistiken zum Ländervergleich der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) und der deutschen Herzstiftung benutzt und den Leitliniempfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie gegenübergestellt (2).

Ergebnisse

Beeinträchtigt jede höhergradige Koronarstenose den Blutfluss im Herzkranzgefäß und erzeugt eine Ischämie?

Es ist essenziell, zwischen dem Nachweis beziehungsweise Ausschluss von epikardialen Koronarstenosen und dem Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer Myokardischämie zu unterscheiden.

Nachweis beziehungsweise Ausschluss von epikardialen Koronarstenosen

Der klassische Nachweis beziehungsweise Ausschluss von epikardialen Koronarstenosen gelingt definitionsgemäß mittels der invasiven Koronarangiografie (Herzkatheteruntersuchung). Die Fortschritte auf dem Gebiet der Kardio-Computertomografie (CT) ermöglichen mittlerweile, diese Unterscheidung auch nichtinvasiv vorzunehmen – vor allem zum Ausschluss von Stenosen. Daher können nach einem unauffälligen Koronar-CT oft Herzkatheteruntersuchungen vermieden werden (3). Diese Verfahren erlauben nur eine morphologische Bewertung einer Koronarstenose und diese ist nicht mit der funktionellen Bedeutung, also dem Auftreten einer Belastungsischämie oder dem Risiko für einen Myokardinfarkt, gleichzusetzen.

Nichtinvasive Verfahren zum Nachweis/Ausschluss einer Myokardischämie

Die nichtinvasive Erfassung einer belastungsinduzierten Myokardischämie kann am besten mittels bildgebender Verfahren wie Stressechokardiografie, Myokardszintigrafie (SPECT, „single photon emission computed tomography“), Positronen-Emission-

Tomografie (PET) oder Stress-Magnetresonanztomografie (MRT) erfolgen. Das nichtinvasive Stress-MRT erlaubt sogar im Vergleich zur Koronarangiografie mit invasiver Druckdrahtmessung eine präzisere Aussage hinsichtlich der Notwendigkeit einer PCI. Mithilfe dieser Technik verminderte sich in einer Studie die Rate indizierter PCIs von 45,0 % auf 35,7 % ($p = 0,005$), ohne dass dies einen ungünstigen Effekt auf die 1-Jahres-Prognose oder Symptomatik hatte (4). Das MRT ist allerdings keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Ein nichtinvasiver Test sollte bei Patienten mit Verdacht auf CCS in aller Regel einer Herzkatheteruntersuchung vorgeschaltet werden, wenn die Prätest-Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Koronarstenose zwischen 15 und 85 % liegt (2).

Die Leitlinien der European Society of Cardiology empfehlen wegen der höheren Aussagekraft bildgebende Testverfahren dem Belastungselektrokardiogramm (Belastungs-EKG) vorzuziehen (2). Die Sensitivität bildgebender Verfahren zum Nachweis einer relevanten epikardialen Koronarstenose wird mit 73–93 % angegeben, die Spezifität zum Ausschluss liegt bei 53–87 %. Das Stress-MRT weist hierbei die beste Trennschärfe auf (5). Als Vergleichsstandard dienen entweder die morphologische Stenose im Koronarangiogramm oder die pathologische intrakoronare Funktionstestung (fraktionelle Flussreserve [FFR] oder neuerdings auch „instantaneous wave-free ratio“ [iFR] beziehungsweise „resting full cycle ratio“ [RFR]). Es kann jedoch, auch wenn eine signifikante Stenose in der invasiven Diagnostik ausgeschlossen wird, infolge einer mikrovaskulären Perfusionsstörung trotzdem eine echte Belastungsischämie bestehen. In der ISCHEMIA-Studie zeigte sich bei 20 % der Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit (KHK) eine große Ischämie in der nichtinvasiven Bildgebung, obwohl keine epikardialen Stenosen zu finden waren (6).

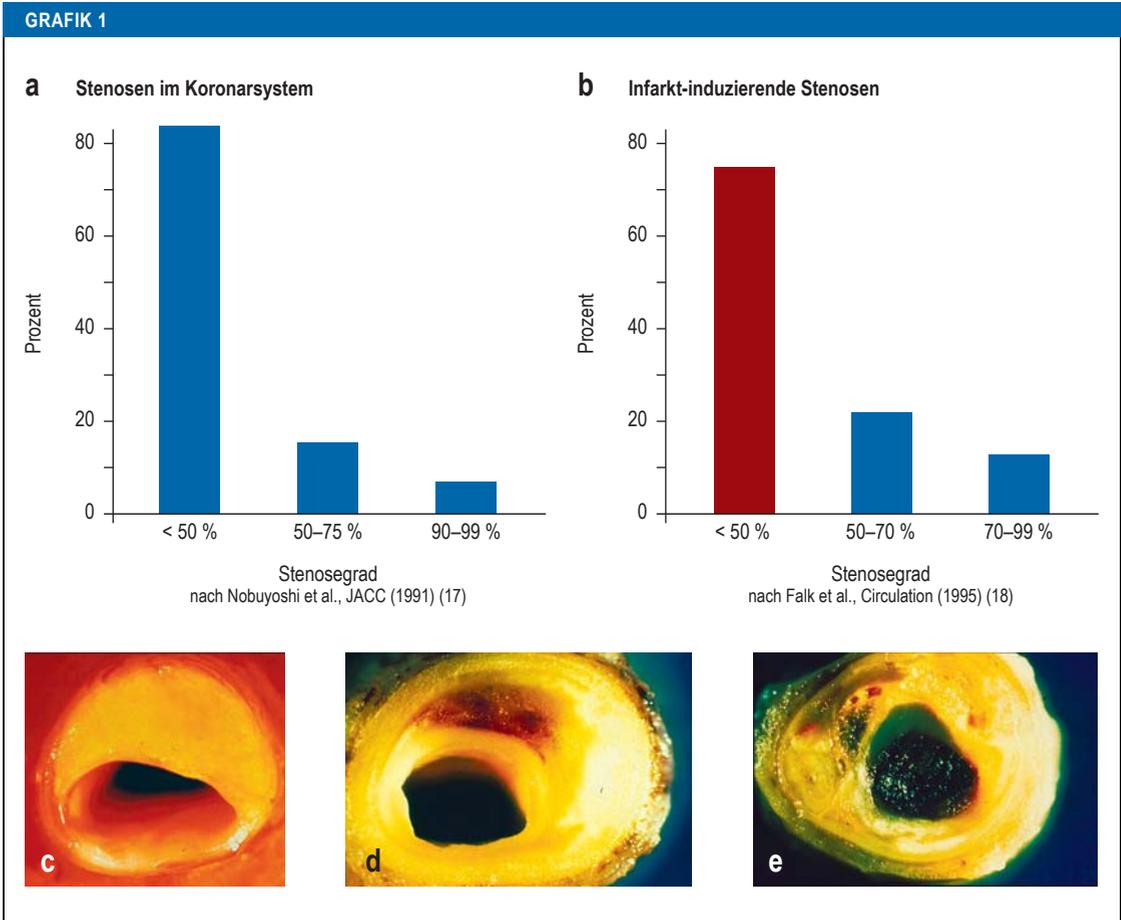
Anatomische Referenzmethoden wie invasive Koronarangiografie oder Koronar-CT erfassen die Mikrozirkulation nicht. Mikrovaskuläre anatomische Veränderungen oder Funktionsstörungen sind mit Atherosklerose-Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus assoziiert. Sie führen häufig zu einer Belastungsischämie des Myokards, ohne dass epikardiale Koronarstenosen vorliegen. Diese Mikrozirkulationsstörungen werden dann oft als falsch positiver Befund in der nichtinvasiven Bildgebung interpretiert. Streng genommen ist das nicht richtig, da wirklich eine Störung der myokardialen Perfusion vorliegen kann. Liegt hingegen eine Koronarstenose $> 50\%$ vor, die keine Behinderung des Blutflusses erzeugt, wird zuweilen eine unauffällige Belastungsuntersuchung als falsch negativ gewertet. In 37 % der Fälle lässt sich trotz einer Koronarstenose $\geq 50\%$ keine signifikante Beeinträchtigung des Blutflusses unter Belastung nachweisen (7).

TABELLE

Randomisierte Metaanalysen zur Untersuchung des Nutzens der PCI versus OMT plus PCI bei Patienten mit stabiler KHK (= CCS)

Name der Studie	COURAGE Trial (short) (24)	COURAGE Trial (long) (25)	Bart 2b Trial (31)	FAME I Trial (29)	FAME II Trial (34)	Orbita Trial (32)	ISCHEMIA Trial (6, 26, 27, 28, 33)
Gesamtzahl randomisierter Patienten	2 287	1 211	2 368 davon 1 605 Patienten im Vergleich PCI versus OMT, Rest ACVB versus OMT	1 005	888	196	5 179
mittlere Beobachtungsdauer	4,6 Jahre	11,9 Jahre	5,3 Jahre	1,0 Jahr	5 Jahre	6 Wochen	5 Jahre
Einschlusskriterien	Stenose \geq 70 % + Ischämie, oder > 80 + AP	siehe links	Typ 2 Diabetes + KHK, Stenose \geq 70 % Stenose oder Ischämienachweis	> 2 Gefäß-KHK, > 50 % Stenose, oder PCI indiziert	PCI > 50 % Stenose bei stabiler AP oder stummer Ischämie	FFR \leq 0,80 OMT; PCI versus OMT (doppelblind) bei 1-Gefäß-Erkrankung	mittlere bis schwere Ischämie im Belastungstest bei CCS, Ausschluss HS > 50 %, LVEF < 35 %
Ziele der Studie	Vergleich PCI oder OMT bei stabiler AP	siehe links	Vergleich OMT versus PCI oder ACVB	Vergleich funktionelle versus anatomische PCI-Indikation	Vergleich \leq FFR 0,80 PCI versus OMT, FFR \geq 0,80: OMT	Symptome verbessert nach PCI versus Schein-PCI	Nutzen Coro, wenn zuvor CCT? Falls HK: Nutzen der Revaskularisation versus OMT
Studienendpunkte	Mortalität + MI	Sterblichkeit	I. Tod + MI II. Tod + MI + Schlaganfall + IAP	I. kombiniert: Tod + MI + notwendige Revaskularisation, II. Tod oder MI	I. Tod + MF + Revaskularisation	Unterschiede Belastbarkeit?	Ci/-Tod + MI + IAP + HF + wiederbelebter Herzstillstand
Ergebnisse	19,0 % PCI/ 18,5 % OMT; OR 1,05	25 % PCI versus 24 % OMT; OR 1,03	I. Tod 11,7 % Revaskularisation OMT 12,1 %, p = 0,87 II. PCI 23,0 % OMT 21 %, p = 0,84 CABG 22,2 % OMT 30,5 %, p = 0,07	I. funktionelle FFR 13,2 % anatomisch 18,3 %, p = 0,02 II. MI + Tod 7,3 % funktionell, 11,1 % anatomisch (p = 0,04)	PCI 13,9 %, OMT 27,0 %, HR 0,46 (0,34-0,36), FFR \geq 0,80 = 15,7 %	keine signifikante Differenz Belastungsdauer Stresstest (P = 0,1) und Angina-pectoris-Häufigkeit (P = 0,073), aber signifikant mehr Patienten AP-frei durch PCI (49,5 % versus 31,5 %) und Stressecho verbessert durch PCI	kein signifikanter Unterschied, auch in allen Subgruppen bzgl. Revaskularisation versus OMT. Aber verbesserte Lebensqualität von Patienten mit AP bei Einschluss
Randomisierung	PCI oder OMT	siehe links	PCI oder CABG zu OMT mit Insulin oder oralen Antidiabetika	PCI FFR < 0,80 versus anatomisch angiografische Beurteilung von Stenose > 50 %	FFR \leq 0,80 randomisiert PCI versus OMT, FFR > 0,80 OMT	PCI versus Schein-PCI bei FFR \leq 0,80	Revaskularisation (24 % CABG, 76 % PCI) versus OMT
Bemerkungen	hochselektierte Patientengruppe > 90 % BMS	siehe links	34,7 % DES, 56 % BMS; kein Unterschied PCI versus OMT im primären oder sekundären Endpunkt, aber starker Trend für CABG besser als OMT im sekundären Endpunkt	Die Rate von Tod + MI ist signifikant erhöht, wenn keine funktionelle Klassifikation entsprechend einer FFR < 0,80 vorgenommen wird, sondern die PCI Indikation anhand des visuellen anatomischen Eindrucks aus dem Koronarangiogramm gestellt wird.	kein Unterschied von OMT versus PCI auch bei FFR \leq 0,80 in Bezug auf MI und Gesamtmortalität nach 5 Jahren. Allerdings deutlich häufiger Revaskularisation in der PCI-Gruppe, Cross Over 51 %	Erste Studie, die den symptomatischen Nutzen der PCI doppelblind untersuchte.	Metaanalyse, aber Rekrutierung langsam: Endpunkte neu + erweitert: Fallzahl ursprünglich 8 000 Patienten, jetzt verringert. Industrie-unabhängig finanziert, Ergebnisse bislang nur als Präsentation Nov. 2019
Konklusion	PCI ohne Effekt bei stabiler AP auf Gesamtmortalität und MI	auch nach ca. 12 Jahren kein Unterschied PCI versus OMT auf Letalität, Gesamtmortalität niedrig, ähnlich wie altersgleiche US-Population	auch bei Typ II Diabetes mellitus kein Effekt von PCI auf Überleben oder kardiale Ereignisse, aber CABG zeigt starken Trend zur Verbesserung	PCI ohne funktionelle Testung der Stenose ist mit erhöhter Tod + MI-Rate verbunden.	auch PCI gesteuert nach funktioneller Testung nicht besser als OMT trotz DES in Bezug auf Gesamtmortalität oder MI, aber 51 % Cross Over zur Revaskularisation	PCI ohne symptomatischen Nutzen gegenüber OMT bei doppelblinder Untersuchung, allerdings kleine Fallzahl, niedrige Power. Weniger Ischämie im Stressecho in der PCI-Gruppe	

AP, Angina pectoris; ACVB, Aorto-Coronar-Venen-Bypass; BMS, bare metal stents; CABG, koronare Bypasschirurgie; CCS, chronisches koronares Syndrom; CCT, kardiale Computertomographie; Coro, Koronarangiografie; CV, kardiovaskulär; DES, „drug-eluting stent“; FFR, „functional flow reserve“; HF, Herzinsuffizienz; HK, Herzkatheter; HR, Hazard Ratio; HS, Hauptstamm; IAP, instabile Angina pectoris; KHK, koronare Herzkrankheit; MI, Myokardinfarkt; OMT, optimale medikamentöse Therapie; OR, Odds Ratio; PCI, perkutane koronare Intervention



Häufigkeitsverteilung von Stenosen im Koronargefäßsystem (a, b) und Morphologie von Koronargefäßquerschnitten (c–e):

- a) Das Balkendiagramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung von Stenosen im Koronarangiogramm klassifiziert nach Stenosegrad. Stenosen < 50 % sind mit circa 80 % am häufigsten.
- b) Das Balkendiagramm zeigt, welcher Stenosegrad einem Infarktgefäß vorausgeht. Die Stenosen < 50 % sind im Gefäßbaum am häufigsten und trotzdem meist für einen Gefäßverschluss verantwortlich (sogenannte vulnerable Plaques).
- c–e) Makroskopische Querschnitte durch verschiedene Koronargefäßstenosen:
 - c) stabile Plaque; d) vulnerable Plaque mit Atherom in Media; e) aufgebrochene vulnerable Plaque mit Gefäßverschluss durch Thrombus

Invasive Verfahren zum Nachweis/Ausschluss einer funktionell signifikanten Koronarstenose

Mittels der heute meist verwendeten Druckdrahttechnik wird der Blutdruckabfall distal einer Stenose im Vergleich zum Aortendruck gemessen – nach maximaler Vasodilatation des peripheren Gefäßbetts (FFR). Ein Blutdruckabfall distal einer Stenose um 20 % und mehr (FFR ≤ 0,8) wird als hämodynamisch signifikant betrachtet (8–10). Neben der FFR gibt es noch alternative Möglichkeiten, um Messungen mit dem Druckdraht durchzuführen, ohne dass eine Vasodilatation erforderlich ist (zum Beispiel iFR, RFR, Druck distal/Druck aortal [Pd/Pa]).

Weitere Verfahren sind softwarebasierte Methoden, die die FFR aus den Koronarangiogrammen berechnen. Hier zeigte sich eine gute Korrelation zur invasiv gemessenen FFR (11). Eine klinisch endgültige Validierung steht derzeit noch aus. Nichtinvasive Verfahren wie die CT-FFR versuchen den Abfall der Blutflussgeschwindigkeit distal einer Stenose mittels Algorithmen

aus dem CT zu erfassen, werden aber gegenwärtig nicht großflächig angewendet (12). Ebenso steht die endgültige Validierung noch aus.

Stellt eine hochgradige Koronarstenose ein Herzinfarkttrisiko dar?

Eine KHK ist durch das Vorhandensein von mehr oder weniger das Lumen einengende Plaques definiert und mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert. So geht das KHK mit einer im CT sichtbaren Zunahme der Koronarverkalkung und mit einer erhöhten kardialen Ereignisrate im Vergleich zu Patienten mit normalen Koronararterien einher (13, 14). Im CT nachweisbare Stenosen < 50 % bewirken nach 3,1 Jahren Nachbeobachtungszeit eine verdoppelte Letalität im Vergleich zu fehlenden Plaques (15). Allerdings findet sich eine erhöhte kardiale Ereignisrate auch bei einer koronaren Mikrozirkulationsstörung wie bei Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder Dialysepflichtigkeit, unabhängig vom Vorhandensein epikardialer Stenosen (16).

Tatsächlich sind nicht den Blutfluss limitierende (niedriggradige) Stenosen im kranken koronaren Gefäßbett deutlich häufiger als blutflusslimitierende (hochgradige) Stenosen (circa 80 % aller Stenosen haben einen Stenosegrad von < 50 %) (Grafik 1a) (17). Auch diese niedriggradigen Verengungen können zu Herzinfarkten führen – durch die Ruptur sogenannter vulnerabler Plaques, die über die Freisetzung ihres subendothelialen Lipidkerns einen akuten thrombotischen Koronarverschluss nachsichziehen (18). Daten klinischer Studien legen nahe, dass die meisten Myokardinfarkte aus niedriggradigen Stenosen hervorgehen (19). Dieser Zusammenhang konnte aus Vergleichen mit älteren Koronarangiogrammen von Patienten, die mit einem akuten Infarkt eine erneute Koronarangiografie erhielten, ermittelt werden (Grafik 1b und Abbildung).

Vulnerable Plaques können nicht anhand der Herzkatheteruntersuchung identifiziert werden. Eine morphologische Plaque-Charakterisierung kann heute mittels invasiver und nichtinvasiver Bildgebungsverfahren (Intravaskulärer Ultraschall [IVUS], optische Kohärenztomografie [OCT], MRT, CT-Koronarangiografie) erfolgen. Allerdings ist die Identifizierung solcher vulnerabler Plaques derzeit Gegenstand intensiver Forschung und ihre frühzeitige interventionelle Behandlung bisher nicht sinnvoll (Grafik 1 c–d).

Wird durch eine PCI das Infarkt- und/oder Letalitätsrisiko vermindert?

Vier Metaanalysen, die ältere, zum Teil nichtrandomisierte Studien sowie Observationsstudien ohne hämodynamische Testung eingeschlossen hatten, kamen zum Ergebnis, dass die chirurgische Revaskularisation die Letalität und Reinfarktquote reduziert, wohingegen dies durch die PCI nicht erreicht wird (20–23).

Die COURAGE-Studie im Jahr 2007 war die erste große klinische Studie bei Patienten mit CCS, die die PCI plus OMT randomisiert mit alleiniger OMT verglich. Hier konnte der Nutzen einer PCI plus OMT auch bei bis zu 12 Jahren Nachbeobachtung gegenüber der alleinigen OMT nicht nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich, dass die Gesamtsterblichkeit für beide Gruppen ähnlich war und auch nur wenig von der alters- und geschlechtsgleichen Normalbevölkerung abwich (Grafik 2) (24, 25). Allerdings wurden circa 50 % der Patienten in der OMT-Gruppe innerhalb von 5 Jahren aufgrund unerwünschter Symptome oder wegen der Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms revaskularisiert. In einer Subgruppe mit großer Myokardischämie (> 8 % des Myokards betroffen) ergab sich der Verdacht, dass die PCI doch einen prognostischen Vorteil haben könnte (24). Um diese wichtige Frage abschließend zu klären, wurde die prospektiv randomisierte ISCHEMIA-Studie durchgeführt (6, 26, 27).

Diese Studie umfasste über 5 000 Patienten mit epikardial-stenosierender KHK (Hauptstammstenose ausgeschlossen, CCS, linksventrikuläre Ejektionsfraktion \geq 35 %, keine schweren Symptome) und mäßiger und ausgeprägter Ischämie. Die Revaskularisation hat (74 % PCI, 26 % Bypass-OP) im Vergleich zur OMT

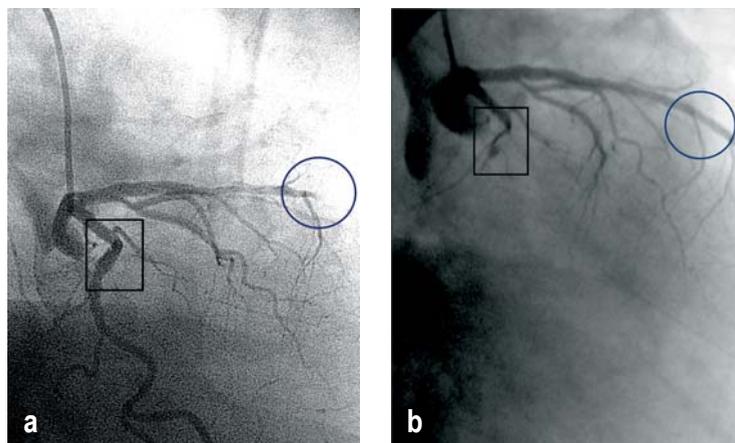


Abbildung: Koronarangiografie eines Patienten mit Reinfarkt aus einer zuvor niedriggradigen CX-Stenose

- a) Das Koronarangiogramm in RAO-Projektion zeigt einen 64-jährigen Patienten, der aufgrund eines akuten Vorderwandinfarkts mit LAD-Verschluss eine notfallbedingte Rekanalisation der LAD erhielt (mit Kreis markiert). Der Ramus circumflexus hat proximal eine circa 30-prozentige Stenose (mit Quadrat markiert).
- b) 12 Wochen später wird der Patient trotz OMT erneut mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellig. Es zeigte sich jetzt ein Ramus-circumflexus-Verschluss (mit Rechteck markiert), der aus einer vormals nichtkritischen Stenose erfolgte. Die zuvor rekanalisierte LAD zeigt im Stentbereich (mit Kreis markiert) eine geringe Lumeneinengung, ist aber offen.

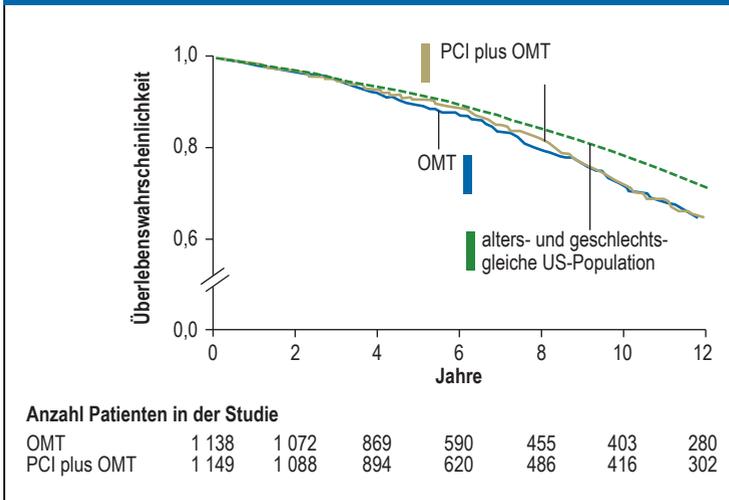
Dieses Beispiel demonstriert, dass Stenosen kleiner 50 % zu einem Gefäßverschluss führen können und dass die Behandlung von Stenosen bei der stabilen KHK die Infarktquote nicht senken kann, da diffuse geringgradige Veränderungen im Koronargefäßbaum keine PCI-Indikation darstellen.

CX, Ramus circumflexus; LAD, linksanterior descendierende Koronararterie; OMT, optimale medikamentöse Therapie; PCI, perkutane Koronarintervention; KHK, koronare Herzkrankheit (= CCS); RAO, rechts anterior oblique

nach einer Nachbeobachtungszeit von über 4 Jahren den primären kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisation wegen instabiler Angina, Herzinsuffizienz oder überlebtem plötzlichem Herztod nicht signifikant reduziert (13,3 % versus 15,5 %, $p = 0,34$) (28). In der ISCHEMIA-Studie wechselten allerdings im Verlauf der Nachbeobachtungszeit 23 % der Patienten aus der konservativen in die invasive Gruppe über.

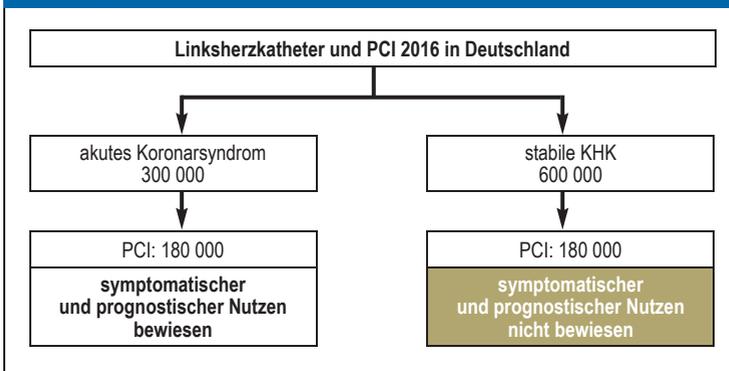
Die FAME-2-Studie stellt einen weiteren Ansatz dar, den prognostischen Vorteil einer PCI bei nachgewiesener Ischämie zu zeigen (29). Hier wurde mittels invasiver FFR-Messung funktionell relevanter Stenosen untersucht, ob die Beseitigung solcher Stenosen durch eine PCI die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt oder dringliche Revaskularisation verringern würde. Dazu wurden die Patienten mittels FFR randomisiert in entweder OMT oder OMT plus PCI. Die OMT-plus-PCI-Gruppe zeigte weniger dringliche – nicht geplante – koronare Revaskularisationen (6,3 %) als die OMT-Gruppe (21,1 %). Das trug entscheidend zur signifikanten Reduktion des kombinierten primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisation) in der OMT-plus-PCI-Gruppe bei (13,9 versus 27 %). Nach 5 Jahren war – ähnlich wie in der COURAGE-Studie – bei 51 % der OMT-Gruppe eine PCI notwendig geworden. Allerdings waren auch in der OMT-plus-PCI-Gruppe bei 13,4 % der Patienten eine erneute Revasku-

GRAFIK 2



Langzeitüberlebendwahrscheinlichkeit von US-Patienten der Jahre 1999–2012 mit chronischem Koronarsyndrom in Abhängigkeit vom Therapieverfahren und in Gegenüberstellung einer alters- und geschlechtsgleichen US-Allgemeinbevölkerung. In der COURAGE-Studie wurde der Effekt der perkutanen Koronarintervention (PCI) in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie (OMT) randomisiert verglichen gegenüber der OMT ohne PCI. Die Grafik zeigt, dass zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Letalität nachweisbar war. Auch ergab sich, dass die koronare Herzkrankheit (KHK) unter diesen beiden Therapieregimen erst nach 6 Jahren eine gering erhöhte Letalität gegenüber einer altersgleichen Allgemeinbevölkerung mit sich brachte (Aus: Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al.: Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. N Engl J Med 2015; 373: 1937–46 [25]; Abdruck mit freundlicher Genehmigung von The New England Journal of Medicine).

GRAFIK 3



Der Herzbericht der Deutschen Herzstiftung weist für das Jahr 2016 circa 900 000 Linksherzkatheter in Deutschland aus, davon werden circa 600 000 bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) durchgeführt, wobei diese in circa 180 000 mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) kombiniert werden.

larisation notwendig. Nach 5 Jahren war die Zahl der Todesfälle in beiden Gruppen identisch (5,1 % versus 5,2 %). Die Zahl der Myokardinfarkte in der OMT-Gruppe war größer (12,0 % versus 8,1 %), was aber knapp nichtsignifikant war (Hazard Ratio [HR]: 0,66 95%-Konfidenzintervall [0,43; 1,00]) (30). Die FAME-2-Studie zeigt somit übereinstimmend mit der ISCHEMIA-Studie, dass auch die Beseitigung einer

hämodynamisch signifikanten epikardialen Stenose die (insgesamt niedrige) Letalität nicht weiter senken kann. In der BARI-2b-Studie konnte auch für Patienten mit Diabetes mellitus trotz ihres erhöhten Infarkttrisikos kein prognostischer Vorteil einer PCI festgestellt werden (31).

In einer aktuellen Arbeit zur Bypass-OP wurde kürzlich dargestellt, dass die verringerte Herzinfarkt- und die verminderte Letalität im Langzeitverlauf gegenüber der PCI eventuell darauf zurückzuführen sind, dass durch den chirurgischen Bypass auch niedriggradige und potenziell vulnerable Stenosen überbrückt werden können im Sinne einer chirurgischen Kollateralisation (32).

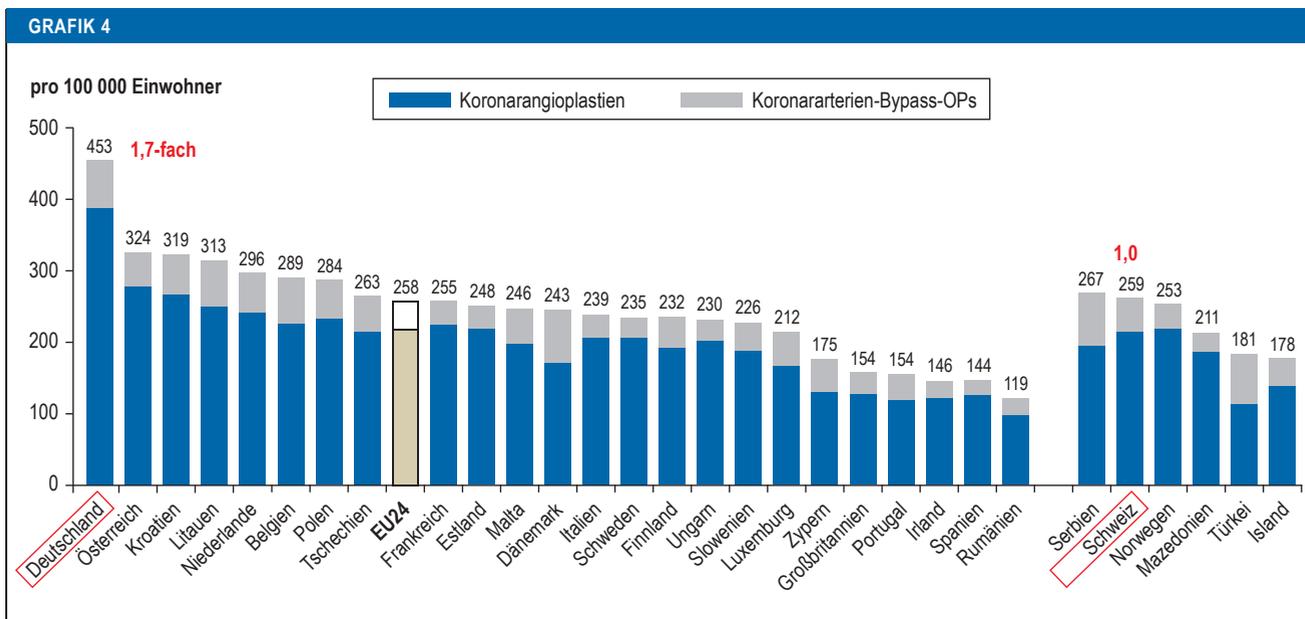
Kann eine PCI von Stenosen ohne funktionelle Bedeutung die Prognose verschlechtern?

Die Ergebnisse der FAME-1-Studie legen dies in der Tat nahe. Hier wurden Patienten mit angiografisch hochgradig erscheinenden Stenosen in zwei Gruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt eine PCI nur auf der Basis einer morphologischen Beurteilung. Bei der anderen Gruppe wurde eine PCI nur dann durchgeführt, wenn die Stenose auch bei der FFR-Messung einen Wert $\leq 0,80$ zeigte. In der nur nach dem morphologischen Koronarbefund intervenierten Gruppe traten signifikant mehr Ereignisse auf (Todesfälle plus Myokardinfarkte, 11,1 % versus 7,3 %, $p = 0,04$). Aufgrund des morphologischen Eindrucks wurde zu 37 % häufiger interveniert (7). Grundsätzlich sind natürlich durch unnötige PCIs intra- und/oder post-interventionelle Myokardinfarkte aufgrund koronarer Dissektionen oder Stentthrombosen möglich.

Hat die PCI einen symptomatischen Nutzen?

In zahlreichen Registern und nichtrandomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten nach einer PCI oder Bypass-OP symptomärmer waren gegenüber dem Ausgangsbefund. Es wurde allerdings nicht untersucht, ob dieser Effekt nicht auch mit einer ausschließlichen OMT erzielt werden konnte. In der oben genannten ISCHEMIA-Studie verbesserte die randomisierte Revaskularisation plus OMT (26 % Bypass-OP, 74 % PCI) versus alleiniger OMT bei Patienten mit initial häufiger Angina pectoris und deutlicher Myokardischämie signifikant und nachhaltig die Lebensqualität und führte zur Anginafreiheit nach 3 Jahren (33).

In der FAME-2- und in der Orbita-Studie wurden die Patienten mit hämodynamisch signifikanten Stenosen randomisiert in PCI plus OMT versus ausschließlich OMT und die Symptomatik untersucht. Nach drei Jahren hatten die PCI-Patienten in der FAME-2-Studie signifikant seltener Angina pectoris (5,2 % versus 9,6 %). Nach fünf Jahren war eine signifikante Verminderung der Angina pectoris nicht mehr nachweisbar, allerdings hatten inzwischen in der OMT-Gruppe 51 % eine Revaskularisation erhalten (22). Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht verblindet erzielt, das heißt sowohl Arzt als auch Patient wussten stets von der Behandlung und ein Placebo-Effekt nach einer invasiven Behandlung ist nicht auszuschließen. Bei der ORBITA-Studie handelt es sich um eine erstmalig doppelblind durchgeführte kleine Studie mit 200 Patienten (34).



Anzahl der Koronarangioplastien und Koronararterien-Bypass-Operationen im Jahr 2014 pro 100 000 Einwohner im europäischen Vergleich
 Im Vergleich europäischer Länder werden in Deutschland bezogen auf jeweils 100 000 Einwohner die meisten perkutanen Koronarinterventiven (PCIs) durchgeführt. Im Vergleich zur Schweiz circa 70 % mehr PCIs. (Quelle: OECD Health Statistics 2016; Eurostat Database); EU24, Mittelwert von 24 EU-Ländern

Die Patienten erhielten während der Koronarangiografie (FFR in beiden Gruppen $\leq 0,80$) entweder eine echte oder eine „scheinbare“ PCI. Nach sechs Wochen ergab sich eine gering höhere Belastbarkeit in der PCI-Gruppe, wobei der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Angina pectoris nicht signifikant war. Obwohl die Studie sehr klein war, unterstreicht sie erstmalig, welche Bedeutung Scheinbehandlungen haben, um eine Beeinflussung von Patienten und Ärzten bei der Bewertung des symptomatischen Nutzens der PCI auszuschließen.

Situation in Deutschland

Während in Deutschland laut Deutschem Herzbericht die Anzahl der Linksherzkatheter-Untersuchungen von 2014 im Vergleich zu 2017 von 906 843 auf 880 886 um 2,9 % abgenommen hat, ist die Anzahl der PCIs im gleichen Zeitraum um 4,6 % auf insgesamt 378 152 gestiegen (35, 36). Parallel stieg die Anzahl an Herzkatheterlaboren in Deutschland von 919 auf 1 005 um rund 9,4 % an.

Im internationalen Vergleich war die Zahl von PCIs in Deutschland laut OECD im Jahr 2014 am höchsten (457 PCIs Deutschland versus 258 PCIs Europa/100 000 Einwohner/Jahr, das heißt 78 % höher – deutsche Zahlen im europäischen Mittelwert enthalten) (Grafik 3 und 4). In den USA ist sie deutlich zum Teil um 40 % gefallen, der oben genannten medizinischen Evidenz und verbesserten Transparenz zur Indikation folgend. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) berichtet, dass der in Herzkatheterlaboren erfasste Qualitätsindikator „nichtinvasive Ischämiezeichen als Indikation zur elektiven, isolierten Koronarangiografie“ (QI-HD 56000) im Mittel nur bei 55,6 % liegt (37). Außerdem wurde laut dem Register der Ar-

beitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte e. V. (ALKK) zwischen 2010 und 2013 bei nur 3,3 % der ad hoc durchgeführten PCIs in Deutschland eine Druckdrahtmessung vorgenommen (38), obwohl die PCI einer lediglich angiografisch relevant erscheinenden Stenose ungünstigere Langzeitergebnisse zeigt als die PCI von Stenosen mit nachgewiesener funktioneller Koronarflussbeeinträchtigung (7).

Verbesserungsmöglichkeiten

Warum werden in Deutschland im Vergleich zu anderen westlichen Ländern prozentual viel mehr Herzkatheteruntersuchungen und PCIs durchgeführt? Gewisse ökonomische Anreize im deutschen Gesundheitssystem, die das wirtschaftliche Führen eines Krankenhauses durch den Aufbau eines Katheterlabors erst möglich machen, kommen als mögliche Ursache in Betracht. Die bisherige Qualitätssicherung in Deutschland ist sicherlich besserbar, da derzeit keine relevanten Sanktionen erfolgen, wenn Leitlinien nicht eingehalten werden. Eine PCI aufgrund wirtschaftlicher Zielvorgaben und Überlegungen widerspricht in jedem Fall dem Ärzte-Codex (39).

Fazit

Eine stärker an den Leitlinien ausgerichtete Indikationsstellung zur PCI beim CCS erscheint insbesondere in Deutschland notwendig. Eine PCI zusätzlich zur OMT ist beim CCS nach aktueller Datenlage meistens nicht mit einer Prognoseverbesserung assoziiert. Nur bei häufiger Angina pectoris kann die Lebensqualität verbessert werden.

Zum heutigen Tage müssen wir deshalb sagen: „Mit dem Wissen wächst der Zweifel“ (J. W. Goethe).

Kernaussagen

- Beim chronischen koronaren Syndrom (CCS) ist der Stenosegrad im Koronarangiogramm für eine funktionelle Bewertung der Koronarperfusion alleine nicht ausreichend. Eine Differenzierung bezüglich der Relevanz einer Stenose ist nur mithilfe intrakoronarer Testverfahren oder bildgebender Verfahren möglich (Stress-Echo, Stress-MRT, SPECT, PET-CT).
- Eine perkutane Koronarintervention (PCI) nur aufgrund des angiografischen Stenosegrades ist bis auf wenige Ausnahmen mit einer erhöhten Herzinfarktrate verbunden und deshalb nicht indiziert. Allein aufgrund des Stenosegrades kann keine prognostische Aussage hinsichtlich der möglichen Entstehung eines Herzinfarktes getroffen werden.
- In keiner randomisierten Studie konnte der Nutzen einer PCI beim CCS, auch wenn diese nur bei hämodynamisch signifikanten Stenosen erfolgte, in Bezug auf eine Verringerung der Infarktrate oder der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen werden. Lediglich bei häufiger Angina pectoris ließ sich durch die PCI die Lebensqualität verbessern.
- In Deutschland ist die Anzahl der PCIs bezogen auf die Bevölkerungszahl europaweit am höchsten und entgegen dem internationalen Trend nicht rückläufig. Eine stärker an den Leitlinien ausgerichtete Indikationsstellung zur PCI beim CCS erscheint insbesondere in Deutschland notwendig.

Interessenkonflikt

Prof. Maier bekam Beraterhonorare von Berlin-Chemie, Gilead und Mecavini. Er erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von Sanofi und Berlin-Chemie. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zuteil von Gilead.

Prof. Sechtem bekam Reisekostenerstattung von Abbott und Vortragshonorare von Servier. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 7. 8. 2019, revidierte Fassung angenommen: 30. 12. 2019

Literatur

1. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al.: Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908–17.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. [Epub ahead of print].
3. Chang HJ, Lin FY, Gebow D, et al.: Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12 (7 Pt 2): 1303–12.
4. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al.: Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2418–28.
5. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al.: The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39: 3322–30.
6. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al.: Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA cardiology* 2019; 4: 273–86.
7. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–24.
8. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al.: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703–8.
9. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al.: Fractional flow reserve in acute coronary syndromes: factors that might determine the accurate evaluation of the non-culprits. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 12: 274–81.
10. Gaede L, Möllmann H, Rudolph T, Rieber J, Boenner F, Tröbs M: Coronary angiography with pressure wire and fractional flow reserve—state of the art in the diagnosis of coronary stenosis. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 205–11.
11. Collet C, Onuma Y, Sonck J, et al.: Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 3314–21.
12. Renker M, Schoepf UJ, Becher T, et al.: [Computed tomography in patients with chronic stable angina: fractional flow reserve measurement]. *Herz* 2017; 42: 51–7.

13. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al.: Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136: 1993–2005.
14. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al.: Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR Study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation* 2018; 137: 665–79.
15. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, et al.: Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 510–9.
16. Tomiyama H, Yamashina A: Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circulation* 2010; 74: 24–33.
17. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, et al.: Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904–10.
18. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
19. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729–32.
20. Katritsis DG, Ioannidis JP: Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906–12.
21. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al.: Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859.
22. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devreux PJ: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013; 29: 472–82.
23. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al.: Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 232–40.
24. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
25. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al.: Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1937–46.
26. Group ITR, Maron DJ, Hochman JS, et al.: International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J* 2018; 201: 124–35.
27. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA). www.clinicaltrials.gov/NCT01471522. 2002 (last accessed on 11 February 2020).
28. Hochman J: ISCHEMIA trial: primary report of clinical outcomes. Presentation at the American Heart Association Meeting, Philadelphia, November 2019. 2019.
29. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al.: Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208–17.
30. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al.: Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018; 379: 250–9.
31. Group BDS, Frye RL, August P, et al.: A randomized trial of the therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–15.
32. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al.: PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 964–76.
33. Spertus J: ISCHEMIA trial: primary report of quality of life outcomes. Presentation at the American Heart Association Meeting, Philadelphia, November 2019. 2019.
34. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al.: Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 31–40.
35. Deutsche Herzstiftung: Deutscher Herzbericht 2015. www.herzstiftung.de/herzbericht (last accessed on 31 January 2020).
36. Deutsche Herzstiftung: Deutscher Herzbericht 2018. www.herzstiftung.de (last accessed on 31 January 2020).
37. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen: QS-Berichte: Daten 2017. <https://iqtig.org/qs-berichte/bundesauswertung/> (last accessed on 5 January 2020).
38. Harle T, Zeymer U, Hochadel M, et al.: Real-world use of fractional flow reserve in Germany: results of the prospective ALKK coronary angiography and PCI registry. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 140–50.
39. Deutsches Ärzteblatt: Klinik Codex „Medizin vor Ökonomie“. *Dtsch Arztebl* 2017; 114: 4.

Anschrift für die Verfasser

Prof. em. Dr. med. Hans-Reiner Figulla
 Klinik für Innere Medizin I
 Universitätsklinikum Jena, Bachstraße 18, 07743 Jena
hans.figulla@med.uni-jena.de

Zitierweise

Figulla HR, Lauten A, Maier LS, Sechtem U, Silber S, Thiele H: Percutaneous coronary intervention in stable coronary heart disease—is less more? *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 137–44. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0137

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de