

Klinische vraag

Wat is naast een optimale conservatieve behandeling de meerwaarde van coronaire angioplastiek op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met stabiele angor?

Duiding

E. Schröder

Bespreking van

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.

Achtergrond

Voor de behandeling van stabiele coronaire pathologie worden verschillende vormen van angioplastiek toegepast (85% van de gevallen in de VS). Voor acute coronaire syndromen (zoals acuut myocardinfarct met Pardee-golven en verschillende klinische presentaties met hoog risico) is de superioriteit van angioplastiek boven niet-invasieve aanpak aangetoond. In geval van stabiele angor zou angioplastiek op korte termijn de ernst van angineuze klachten verminderen en de inspanningstolerantie verhogen. Over het effect op de half- tot langetermijnprognose bestaat echter onzekerheid.

Bestudeerde populatie

- inclusie: patiënten met stabiele angor sinds minstens één maand met objectieve tekenen van ischemie en minstens één proximale stenose van minstens 70% of meer ter hoogte van één van de drie voornaamste coronairen, vastgesteld met coronarografie
- exclusie: persisterende angor (Canadian Cardiovascular Society class IV), zeer pathologische inspanningstest, LV disfunctie, recente revascularisatie en coronaire anatomie die geen angioplastiek toelaat
- gemiddelde leeftijd: 61,7 ($\pm 9,9$) jaar; 15% vrouwen; 34% diabetici; 38% met myocardinfarct; 15% met angioplastiek en 11% met coronaire chirurgie in de voorgeschiedenis; 70% met een coronaire meertaksziekte.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde multicenter studie (50 centra in de VS en Canada)
- vergelijking van een gecombineerde interventionele en optimale conservatieve aanpak (n=1 149) versus enkel een intensieve conservatieve aanpak (n=1 138)
- optimale conservatieve aanpak: verstrekken van medicatie met een bewezen nut, samen met leefstijl- en dieetaanpassingen
- follow-up: 2,5 tot 7 jaar (mediaan 4,6).

Uitkomstmeting

- **samengestelde primaire uitkomstmaat:** overlijden en niet-fataal hartinfarct
- secundaire uitkomstmaten: samengestelde uitkomstmaat bestaande uit overlijden, hartinfarct en CVA; hospitalisatie omwille van instabiele angor
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- geen significant verschil tussen beide groepen voor primaire en secundaire eindpunten (zie tabel)
- 32,6% van de groep die enkel conservatieve behandeling kreeg versus 21,1% van de interventiegroep onderging een revascularisatie

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij de behandeling van stabiele angor een systematische interventionele aanpak bovenop een conservatieve behandeling met leefstijl- en dieetaanpassingen en bewezen effectieve medicatie, geen vermindering teweegbrengt van mortaliteit, noch van het aantal myocardinfarcten of hospitalisaties.

Financiering: 'Department of Veteran Affairs' en 'Canadian Institutes of Health Research'. De farmaceutische industrie heeft deelgenomen aan het project via het rechtstreeks toekennen van onderzoeksfondsen aan het "Department of VA".

Belangenvermenging: van de 22 auteurs rapporteerden er zeven honoraria te hebben ontvangen als 'consultant', zeven voor het geven van voordrachten, tien kregen onderzoeksfondsen en één was aandeelhouder.

Tabel: Aantal gebeurtenissen (primaire* en secundaire eindpunten**) tijdens follow-up (4,6 jaar) voor de groep met 'coronaire interventie met optimale conservatieve behandeling' versus de groep met 'enkel conservatieve behandeling'.

| Gebeurtenissen | Interventiegroep (n= 1 149) | Enkel conservatieve behandelingsgroep (n= 1 138) | HR (95% BI) | p-waarde |
|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|----------|
| Overlijden, niet-fataal myocardinfarct * | 211 (19%) | 202 (18,5%) | 1,05 (0,87 tot 1,27) | 0,62 |
| • overlijden | 68 | 74 | | |
| • myocardinfarct | 108 | 119 | | |
| Overlijden, hartinfarct, CVA ** | 222 | 213 | 1,05 (0,87 tot 1,27) | 0,62 |
| Hospitalisatie voor onstabiele angor ** | 135 | 125 | 1,07 (0,84 tot 1,37) | 0,56 |

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten voor deze studie gebeurde na diagnostische coronarografie. Een kwart van de patiënten voldeed niet aan de inclusiecriteria, waarvan de helft omdat hun coronaire anatomie niet geschikt was voor angioplastiek. De bedoeling van de studie was dus niet om de waarde te evalueren van een nauwkeurige afweging van de coronaire anatomie. De conservatieve behandeling was intensief en goed onderbouwd in de twee groepen. Na 3 jaar opvolging bleek dat 93% van de patiënten een statine en 39% nog een ander supplementair lipidenverlagend middel innam. Het intensifiëren van fysieke activiteiten en van leefstijl- en dieetaanpassingen is goed onderbouwd en verloopt op dezelfde manier in de twee groepen. Dankzij de studieopzet en de statistische **power**, kan men in deze studie de combinatie van interventionele en conservatieve aanpak vergelijken met enkel conservatieve behandeling. De mogelijke beperkingen van de studie zijn ondervetegenwoordiging van vrouwen, ondergebruik van 'drug eluting stents' en beperking van de follow-up tot 5 jaar.

Resultaten

De auteurs hebben als primaire uitkomstmaat gekozen voor de combinatie van 'harde' klinische eindpunten (overlijden, gedocumenteerd myocardinfarct volgens vooraf gedefinieerde criteria). Er werd geen enkel positief effect gevonden van angioplastiek op mortaliteit, hartinfarct of CVA. Tussen de twee groepen werden slechts twee verschillen vastgesteld, maar het gaat hier niet om primaire eindpunten zodat de besluiten hieruit enkel hypothetisch zijn. Het percentage revascularisaties is hoger in de groep die enkel een conservatieve aanpak kreeg. Er is een tijdelijke vermindering van angineuze klachten in de interventiegroep over een verloop van drie jaar: 72% van de interventiegroep heeft geen angineuze klachten meer, tegenover 67% van de medicamenteuze groep ($p < 0,02$ voor het verschil). Dit resulteerde in een lager gebruik van nitraten. Dit beperkte voordeel verdween echter na vijf jaar. In de groep met enkel conservatieve behandeling onderging 32,6% een revascularisatie, versus slechts 21,1% in de interventiegroep. Deze studie kan geen uitspraak doen over een mogelijk voordeel van een chemische endoprothese (stent met geleidelijke afgifte van medicatie) met betrekking tot een eventuele reductie van het aantal reïnterventies (aangevoerd in sommige studies) of op de prognose (niet aangevoerd volgens recente studies). Let wel dat het aandeel van

stabiele angor in de indicatiestelling van angioplastiek veel lager ligt in Europa dan in de VS. In 2004 werd in België slechts 40% van de angioplastieken verricht voor de indicatie stabiele angor¹.

Andere studies

Een meta-analyse² evalueert het effect van percutane coronaire interventies versus conservatieve behandelingen bij niet-acute coronaire ischemie (minstens één week na een acuut coronair syndroom). Zij includeert 11 RCT's met 2 950 patiënten, waarvan 25 tot 55% een hartinfarct doormaakte (in acht studies). In vijf studies werd geen endoprothese (stent) geplaatst en in zes andere studies werd een (metalen) stent geplaatst bij 40 tot 100% van de patiënten. De conservatieve behandelingen variëren naargelang de studies (en het jaar waarin ze plaatsvonden). Over een follow-up van één tot zeven jaar was er geen enkel statistisch significant verschil voor de verschillende uitkomstmaten: overlijden, overlijden door hartlijden of myocardinfarct, niet-fataal hartinfarct, coronaire bypass of percutane angioplastiek. Er was evenmin een verschil in het aantal geplaatste stents. De auteurs van de meta-analyse merken op dat de populaties van de verschillende studies zeer heterogeen zijn. Eén RCT³ vond gelijkaardige resultaten. Hierin werden stabiele postinfarctpatiënten gedurende gemiddeld 1 059 dagen opgevolgd. Dat waren hoogrisicopatiënten met een persisterende verstopping van de coronair die verantwoordelijk was voor het infarct en met een ejectionfracctie $< 50\%$ of met proximale occlusie. Zij werden behandeld met een percutane coronaire interventie, waarbij in de ene groep een endoprothese werd geplaatst en een optimale medicamenteuze behandeling werd ingesteld ($n=1 082$), terwijl de andere groep enkel een optimale medicamenteuze behandeling kreeg ($n=1 084$). Het primaire samengestelde eindpunt was overlijden, recidief hartinfarct en hartinsufficiëntie graad IV (NYHA). Na vier jaar bedroeg de cumulatieve incidentie van de primaire uitkomsten 17,2% voor de interventiegroep (PCI) en 15,6% voor de alleen medimedamenteus behandelde groep: HR 1,16 (95% BI 0,92 tot 1,45; $p=0,20$).

In Minerva bespraken we reeds een studie⁴ bij patiënten die een stabiele coronaire ischemie hadden met een beperkt letsel van één coronair⁵. Fysieke training gaf minder coronaire accidenten en overlijdens, evenals een betere inspanningstolerantie en ging gepaard met minder kosten versus percutane transluminale angioplastiek met plaatsing van een endoprothese.

● Besluit Minerva

Deze grote gerandomiseerde studie toont aan dat, in geval van stabiele angor, het systematisch onmiddellijk uitvoeren van een coronaire angioplastiek bovenop een optimale medicamenteuze aanpak, gecombineerd met dieet- en leefstijladviezen, niet in staat is om de prognose te verbeteren (overlijden en/of hartinfarct) over een periode van vijf jaar. Dit bevestigt de conclusies van een eerder gepubliceerde meta-analyse over hetzelfde onderwerp².

1. Data kindly provided by V. Legrand on behalf of the BWGIC.
 2. Kastritsis DC, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
 3. Hochman JS, Lamas CA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.

4. Fagard R, Chevalier P. Fysieke training versus PTCA bij stabiele angor. *Minerva* 2005;4(6):95-6.
 5. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.