

Ischemische cardiomyopathie met hartfalen: coronaire bypasschirurgie toevoegen aan de medische behandeling?

Referentie

Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1602001

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke is op lange termijn (10 jaar) de werkzaamheid van coronaire bypasschirurgie als toevoeging aan een optimale medische behandeling versus een medische behandeling in monotherapie bij volwassenen met coronaire ischemie en een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$?

Achtergrond

In 1985 toonden de resultaten van een RCT het nut aan van coronaire bypasschirurgie versus medische behandeling voor de overleving na 7 jaar bij patiënten met stabiele angor, een verminderde ejectiefractie ($>0,34$ maar $<0,50$) en drietakslijden (niet bij patiënten met een- of tweetakslijden) (1). Deze resultaten dateren van vóór het gebruik van coronaire stents. De medische behandeling van deze patiënten is sindsdien sterk geëvolueerd. De STICH-studie (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) (2011) kon over mediaan 56 maanden geen verschil aantonen in globale mortaliteit tussen beide therapeutische opties bij patiënten met ischemische cardiopathie, hartfalen en verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (2). We bespreken hier de resultaten van deze studie op lange termijn (10 jaar).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 212 patiënten met coronaire ischemie, linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$ en mogelijke indicatie voor coronaire bypasschirurgie volgens de resultaten van de coronaire angiografie: afwezigheid van hoofdstamstenose (intraluminale stenose $\geq 50\%$) of angor klasse III of IV (volgens de classificatie van de Canadian Cardiovascular Society) onder medische behandeling
- exclusiecriteria (van dit studiegedeelte): o.a. nood aan chirurgische interventie voor valvulopathie, geplande percutane interventie, patiënten die in aanmerking kwamen voor chirurgische ventriculaire reconstructie (deze patiënten werden opgenomen in een ander studiegedeelte)
- belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde patiënten: mediane leeftijd van 59 tot 60 jaar, 12% vrouwen, 39 tot 40% diabetespatiënten, 20 tot 21% rokers, 59 tot 61% met hypertensie, 76 tot 78% met een voorgeschiedenis van myocardinfarct; 1/3 met drietakslijden; 20% van de patiënten toegewezen aan de medische behandeling onderging coronaire bypasschirurgie in de loop van de studie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, niet-geblindeerde, multicenter (99 centra), internationale (22 landen, veel patiënten uit Polen) studie met vergelijking van bypasschirurgie + optimale medische behandeling versus optimale medische behandeling in monotherapie

- geëvalueerde behandelingen:
 - medische behandeling (n=602): optimale behandeling met medicatie en hulpmiddelen volgens de geldende richtlijnen voor de behandeling van hartfalen en coronaire ischemie onder supervisie van een therapeutisch comité
 - CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) door een chirurg met ervaring in combinatie met dezelfde optimale medische behandeling (n=610)
- oorspronkelijke follow-up voorzien van ongeveer 3 jaar; verlenging van de follow-up tot 5 en nadien tot 10 jaar
- intention to treat-analyse
- de eerste publicatie vermeldde de resultaten na een follow-up van mediaan 56 maanden (2); in de hier besproken publicatie worden de resultaten bekendgemaakt na een follow-up van mediaan 9,8 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiovasculaire redenen, globale mortaliteit of hospitalisatie voor hartfalen, globale mortaliteit of hospitalisatie om eender welke reden, globale mortaliteit of revascularisatie.

Resultaten

- 25 patiënten konden niet geëvalueerd worden tijdens de finale follow-up
- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit: 58,9% in de CABG-groep en 66,1% in de medische behandelingsgroep (HR van 0,84; 95% BI van 0,73 tot 0,97; p=0,02); de mediane overleving was 1,44 jaar langer in de CABG-groep (NNT om 1 overlijden door eender welke oorzaak te vermijden=14; 95% BI van 8 tot 55)
- secundaire uitkomstmaten voor CABG versus alleen medische behandeling:
 - cardiovasculaire mortaliteit: HR van 0,79 (95% BI van 0,66 tot 0,93; p=0,006; NNT om 1 cardiovasculair overlijden te vermijden=11)
 - globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiovasculaire reden: HR van 0,72 (95% BI van 0,64 tot 0,82; p<0,001)
 - globale mortaliteit of hospitalisatie om eender welke reden (83% versus 89,4%, hoogste incidentie van alle uitkomstmaten): HR van 0,81 (95% BI van 0,71 tot 0,91; p=0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in dit cohort van patiënten met ischemische cardiomyopathie, de globale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit en de globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiovasculaire redenen na 10 jaar significant lager zijn bij patiënten die een CABG ondergingen als toevoeging aan de medische behandeling in vergelijking met patiënten die alleen een medische behandeling kregen.

Financiering van de studie

National Institutes of Health, USA.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van 1 of meerdere farmaceutische firma's; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch correct opgezet en het protocol is goed uitgewerkt. De initiële patiëntkenmerken van beide studie-armen verschillen niet noemenswaardig. De studie is niet

dubbelblind uitgevoerd, maar de randomisatie gebeurde wel op toevallige wijze (via een interactief spraakgestuurd antwoordsysteem). Een onafhankelijk comité **beoordeelde centraal** de (post-) operatoire complicaties en de doodsoorzaken zonder op de hoogte te zijn van de toegewezen behandeling. De niet-geblindeerde studie-opzet kan de onderzoekers beïnvloed hebben voor de uitkomstmaat ‘revascularisatie’. In de CABG-groep moest deze interventie plaatsvinden binnen de 14 dagen; de mediane tijd bedroeg 10 dagen (IQR van 5 tot 16) en 91% van de patiënten werd geopereerd in de loop van de studie. In de groep met alleen een medische behandeling onderging 19,8% van de patiënten een CABG vóór de uiteindelijke evaluatie na 10 jaar. De analyses in functie van de werkelijk gekregen behandeling (CABG) en per protocol (exclusie van de patiënten met CABG in de medicamenteuze behandelingsgroep en van de patiënten zonder CABG in de CABG-groep) bevestigden de significante resultaten voor de primaire uitkomstmaat, met zelfs een licht voordeel voor CABG versus medische behandeling in monotherapie (HR van 0,75 en 0,77 voor de analyses volgens respectievelijk de werkelijk gekregen behandeling en de per protocolanalyse). De optimale medische behandeling bij aanvang was dezelfde in beide onderzoeksgroepen en werd goed opgevolgd in de loop van de studie. Voor de finale evaluatie konden de auteurs de gegevens van 97,9% van de patiënten analyseren.

Interpretatie van de resultaten

Het zou niet correct zijn om de resultaten van deze studie te vergelijken met de resultaten van oudere studies. In vergelijking met de studies van 30 jaar geleden zijn de medische behandelingen en de chirurgische technieken sterk verbeterd. Statines zijn bijvoorbeeld nuttig gebleken om vernauwing in de bypass te vermijden (3) en er wordt meer gebruik gemaakt van een bypassoperatie met behulp van de Linker Interne Arteria Mammaria (LIMA-graft) (91,0% in de hier besproken studie versus 9,9% in een studie uit 1994) (4) dan van de vena saphena graft. CABG werd uitgevoerd door chirurgen die vooraf konden aantonen dat ze recent een mortaliteit van hoogstens 5% bereikt hadden bij patiënten die overeenkwamen met de studiepopulatie. Uit de rapportering van de STICH-studie op korte termijn bleek dat de globale mortaliteit binnen de 30 dagen na randomisatie 4% bedroeg in de CABG-groep versus 1% in de medische behandelingsgroep (HR 3,12; 95% BI van 1,33 tot 7,31) (2).

De resultaten na 10 jaar zijn significant in het voordeel van CABG voor globale mortaliteit. Dat was niet het geval op 56 maanden na de randomisatie (2), en is na 10 jaar waarschijnlijk het gevolg van de (sterke) toename in aantal sterfgevallen: 59% van de patiënten in de CABG-groep en 66% in de medische behandelingsgroep. Dat betekent in totaal 62,5% van de studiepopulatie, die bij aanvang mediaan 59 tot 60 jaar oud was.

De auteurs voerden verschillende subgroepanalyses uit. CABG was significant effectiever bij patiënten met drietaklijden met $\geq 75\%$ stenose (HR 0,68; 95% BI van 0,54 tot 0,86), maar niet bij een- of tweetaklijden met stenose $\geq 75\%$. Bij 60-plussers was er geen statistisch significant voordeel van CABG (HR 0,91; 95% BI van 0,75 tot 1,10), maar wel bij patiënten jonger dan 60 jaar (HR 0,75; 95% BI van 0,60 tot 0,93).

Resultaten in perspectief

CABG (coronary artery bypass grafting)

In een netwerk meta-analyse (2014) verlaagde CABG versus een medische behandeling significant de mortaliteit bij patiënten met stabiel coronair lijden (5), maar het voordeel werd niet verklaard in functie van de lokalisatie van de overbrugde coronaire letsels. Minerva publiceerde in 2016 een bespreking van een RCT over het nut van een invasieve aanpak samen met een optimale medische behandeling versus een optimale medische behandeling in monotherapie bij 80-plussers met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor (6,7). De combinatie van een invasieve aanpak (percutane coronaire interventie bij 47% en CABG bij 3% van de patiënten) en een optimale medische behandeling was gunstiger dan de medische behandeling in monotherapie. Bij diabetespatiënten lijkt CABG effectiever dan angioplastie (met een ‘bare metal stent’ of een ‘drug eluting stent’) voor de samengestelde uitkomstmaat van globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en CVA (8).

Percutane angioplastie (PTCA)

Minerva gaf in 2007 commentaar op de COURAGE-studie over de plaats van coronaire angioplastie bij stabiele angor (9,10). Uit de resultaten bleek dat het systematisch onmiddellijk uitvoeren van coronaire angioplastie 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 5 jaar. Dat is ook bevestigd in een netwerk meta-analyse die de nieuwste technieken onderzocht voor het plaatsen van een stent (klassieke ‘bare metal stents’ en ‘drug eluting stents’) bij angioplastie (11,12). In deze netwerk meta-analyse is er geen voordeel vastgesteld van de nieuwe technieken op het vlak van mortaliteit en preventie van myocardinfarct bij patiënten met niet-acute coronaire ischemie.

Na een gemiddelde follow-up van 4,3 jaar had PTCA in een meta-analyse bij patiënten met stabiel coronair lijden en myocardischemie geen meerwaarde bovenop een optimale medische aanpak: men kon geen voordeel aantonen op het vlak van sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-geplande revascularisatie en angorklachten (13).

In 2015 publiceerden Sedlis et al. de resultaten op lange termijn van de COURAGE-studie (15 jaar follow-up) (14). Ook bij de follow-up van deze studie bleek dat het niet nuttig is om bij patiënten met stabiele angor PTCA toe te voegen aan de medische behandeling.

Stents die everolimus vrijgeven, hebben volgens een observationeel onderzoek over gemiddeld 2,9 jaar hetzelfde effect op mortaliteit als bypasschirurgie (15). De stent met everolimus verhoogt echter het risico van myocardinfarct (bij gedeeltelijke revascularisatie) net als het risico van herhaalde revascularisatie, maar het risico van CVA is lager dan met bypasschirurgie.

Besluit van Minerva

De hier besproken studie rapporteert de resultaten na 10 jaar van de STICH-studie bij patiënten met coronaire ischemie en een verminderde linkerventriekeljectiefractie. De resultaten tonen na 10 jaar een significant gunstig effect aan op globale mortaliteit voor coronary artery bypass grafting (CABG) in combinatie met een optimale medische behandeling versus een optimale medische behandeling in monotherapie. Bij de evaluatie na 56 maanden was er geen positief effect op globale mortaliteit aangetoond.

Voor de praktijk

De richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) over stabiele coronaire pathologie raden revascularisatie aan om de prognose te verbeteren bij patiënten met een linker hoofdstamletsel >50% (sterk niveau van bewijskracht), proximale LAD-stenose (left anterior descending) >50% (sterk niveau van bewijskracht), twee- of drietaklijden en verminderde linkerventrikelfunctie/hartfalen (matig niveau van bewijskracht) of gedocumenteerde grote zone van ischemie (>10% van de linkerventrikel) (matig niveau van bewijskracht) (16). Naargelang de lokalisatie en de ernst van de stenose (**SYNTAX-score**) gaat de voorkeur naar CABG of PTCA.

De hier besproken RCT toont na 10 jaar het nut aan van CABG bij patiënten met een linkerventriekeljectiefractie $\leq 35\%$ en drietaklijden met $\geq 75\%$ stenose.

Referenties: zie website