

# Stabiele angor: medicamenteuze behandeling of angioplastiek?

- **Klinische vraag** Wat is het klinische effect op lange termijn van coronaire angioplastiek in vergelijking met alleen medicamenteuze behandeling bij patiënten met stabiel, symptomatisch coronair lijden of met objectieve tekenen van myocardischemie?
- **Achtergrond** Patiënten met stabiele angor hebben een goede prognose. Wil men het klinische effect van een interventie inschatten, dan vereist dit dat men een vrij groot aantal patiënten gedurende voldoende lange tijd opvolgt. Om het klinische effect van coronaire angioplastiek bij stabiele angor te evalueren, moet men rekening houden met een bijkomende moeilijkheid. Er is een klein risico van sterfte en/of infarct tijdens de procedure. Dit zorgt er voor dat de complicaties samenklitten bij de start van de studie en dat de eventuele winst pas na verloop van voldoende tijd zichtbaar wordt. Twee eerder gepubliceerde meta-analyses onderzochten deze problematiek. Een nieuwe meta-analyse was nodig om de resultaten van alle pertinente studies over deze problematiek te bundelen.

**Analyse**  
E. Schröder

**Referentie**  
Schömig A, Mehilli J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.

## Methodologie

Meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, NIH (V.S.), Cochrane Central Registry of Controlled Trials van januari 1980 tot augustus 2007
- publicaties van de American Heart Association, de American College of Cardiology en de European Society of Cardiology, referentielijsten van publicaties, relevante reviews en editoriaalen in vooraanstaande tijdschriften.

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies die een invasieve aanpak met coronaire angioplastiek vergelijken met een medicamenteuze behandeling
- 19 gerandomiseerde studies geïdentificeerd, 17 geïncludeerd, in twee gepubliceerde studies was in de angioplastiegroep chirurgische revascularisatie toegelaten, twaalf studies hadden een onafhankelijk comité dat de gebeurtenissen beoordeelde (kwaliteitscriterium), twee studies waren geëxcludeerd omdat noch symptomen, noch tekenen van myocardischemie een voorwaarde waren voor inclusie.

### Bestudeerde populatie

- 7 513 personen met stabiel coronair lijden en tekenen van myocardischemie
- inclusie- en exclusiecriteria van elke studie waren goed beschreven.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit door eender welke oorzaak binnen de langste opvolgperiode
- secundaire uitkomstmaten: cardiale sterfte, myocardinfarct, samengesteld eindpunt van totale mortaliteit en/of myocardinfarct

- resultaten weergegeven als **odds ratio's**
- analyse volgens fixed effects en **random effects model**
- onderzoek van heterogeniteit en publicatiebias
- gemiddelde opvolgingsduur van 51 maanden (range van 12 tot 122 maanden).

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 20% sterftereductie voor coronaire angioplastiek in vergelijking met medicamenteuze behandeling (*zie tabel*); consistentie tussen de studies; geen publicatiebias; effect onafhankelijk van de behandeling, het aantal geïncludeerde patiënten, het jaar waarin de patiënten inclusie voltooid is, het aantal patiënten met voorgeschiedenis van myocardinfarct, het aantal patiënten in de angioplastiegroep met stent of PTCA en het aantal patiënten met revascularisatie in de medicamenteuze groep
- secundaire uitkomstmaten: *zie tabel*.

## Besluit van de auteurs

De auteurs menen dat het resultaat van deze meta-analyse doet veronderstellen dat bij stabiel coronair lijden een invasieve aanpak met coronaire angioplastiek de overleving op langere termijn kan verbeteren in vergelijking met een niet-invasieve aanpak.

**Financiering:** niet vermeld

**Belangenvermenging:** drie van de vijf auteurs verklaren financiering te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's en/of producenten van medisch materiaal.

Tabel. Odds ratio's met 95% BI, aantal patiënten (n) en heterogeniteit tussen de studies ( $I^2$ -test) voor de belangrijkste uitkomstmaten bij vergelijking van coronaire angioplastiek met medicamenteuze behandeling.

Uitkomstmaat	OR	95% BI	p-waarde voor heterogeniteit	$I^2$
Totale mortaliteit (n=7 513)	0,80 * 0,80 **	0,68 - 0,95 0,64 - 0,99	0,263	17%
Cardiale sterfte (n=5 619)	0,74 *	0,57 - 0,96	0,161	29%

\* fixed effects model

\*\* random effects model

## Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse werd zorgvuldig uitgevoerd bij patiënten met symptomen van angor en/of objectieve tekenen van ischemie. De auteurs excludeerden publicatiebias en voerden een intention to treat analyse uit. Het groeperen van de gegevens gebeurde correct in functie van heterogeniteit, met fixed effects en random effects model. Een beperking van de meta-analyse is de lange rekruteringsduur van de gerandomiseerde patiënten (zeventien jaar), met interventies en medicamenteuze behandelingen die tijdens die periode geleidelijk aan wijzigden.

## Resultaten in perspectief

Dit is de eerste meta-analyse die een klinisch beter effect kan aantonen van coronaire interventie in vergelijking met medicamenteuze aanpak bij stabiel coronaire lijdende en dit op basis van een groter aantal geëvalueerde patiënten (7513) en een langere follow-up (gemiddeld 51 maanden). Bij analyse volgens het random effects model wijst voor de primaire uitkomstmaat de waarde van het bovenste betrouwbaarheidsinterval bijna op een afwezigheid van effect, waardoor er twijfel rijst over de klinische relevantie van de winst.

Twee eerder gepubliceerde meta-analyses van gerandomiseerde studies, met resp. 1901 en 2905 patiënten, konden geen effect aantonen op de levensverwachting<sup>1,2</sup>. De grootste gerandomiseerde studie in de hier besproken meta-analyse is de COURAGE-studie (2008)<sup>3</sup> met 2287 patiënten, waarvan Minerva een bespreking publiceerde<sup>4</sup>. Angioplastiek met daarnaast een optimale medicamenteuze behandeling had op lange termijn geen beter effect dan alleen de optimale behandeling, in ieder geval niet op het vlak van levensverwachting en/of myocardinfarct<sup>3</sup>. Op de forest plot van de hier besproken meta-analyse zien we voor de primaire uitkomstmaat geen enkel statistisch signifi-

cant resultaat in de RCT's met voldoende patiënten en dus een smal (precies) betrouwbaarheidsinterval. Dit zijn ook de meest recente studies. Indien een meta-analyse een effect aantoonde terwijl bijna alle geïncludeerde studies op een niet-significant effect wijzen, menen experts en ook de auteurs van de hier besproken meta-analyse dat het resultaat van de meta-analyse niet volstaat, en dat een nieuwe gerandomiseerde studie met voldoende power nodig is om het effect van angioplastiek op mortaliteit te bevestigen<sup>5</sup>.

## Voor de praktijk

Deze meta-analyse suggereert een beter resultaat voor angioplastiek in vergelijking met alleen medicamenteuze behandeling, wat bevestigd moet worden in gerandomiseerde studies. Dergelijke studies met voldoende patiënten en een voldoende lange opvolging zijn momenteel lopende. Indien de resultaten van deze studies conform zijn aan deze van de meta-analyse, kan men bij een klinisch beeld van stabiele angor het gunstige effect van angioplastiek op de lange-termijnprognose bevestigen. Tot op heden is het positieve effect van een invasieve aanpak alleen wetenschappelijk onderbouwd in het geval van acuut coronaire syndroom.

### ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse vergelijkt het effect van een invasieve aanpak (angioplastiek) met medicamenteuze behandeling bij stabiele angor en veronderstelt dat er een winst is met angioplastiek. Deze veronderstelling vraagt om bevestiging in RCT's, die momenteel ook lopende zijn.



1. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-7.
2. Katritsis DC, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.

3. 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.
4. Schröder E. De plaats van coronaire angioplastiek bij stabiele angor. *Minerva* 2007;6(10):152-3.
5. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.