

Die Überzeugungskraft der verstopften Rohre oder: Warum sich wissenschaftliche Beweise oft erst auf dem Friedhof durchsetzen

John Mandrola ist ein US-amerikanischer Kardiologe und Rhythmologe aus Louisville, Kentucky. Er ist auch Journalist und bloggt seit 2009 als „Dr. John“. Zugleich ist er Chief Cardiology Correspondent von Medscape, einer medizinischen Informationsplattform im Internet. Mandrola wurde an dieser Stelle schon öfter erwähnt. Er schwimmt häufig gegen den Mainstream und vertritt wohltuend andere Meinungen als die „key opinion leaders“ aus der Kardiologie. Nun rückt er in einer sehr lesenswerten Kolumne den interventionellen Kardiologen auf die Pelle, mit einer „Geschichte über wissenschaftliche Beweise und deren Unfähigkeit, medizinische Entscheidungen zu leiten“ (1).

Mandrola berichtet, dass es an seiner Klinik üblich ist, im Rahmen der jährlichen Personalversammlung einen wissenschaftlichen Disput auszutragen. Das Thema war diesmal die perkutane Koronarintervention (PCI) bei Patienten mit *stabiler koronarer Herzkrankheit* (KHK). Die zwei Diskutanten waren er selbst und ein kritischer interventioneller Kardiologe. Als „unparteiische Jury“ des Disputs dienten die anwesenden Kliniker aus allen Bereichen der Medizin.

Mandrola nennt *die PCI bei Patienten mit stabiler KHK* als den „größten blinden Fleck in der Kardiologie“. Er ist davon überzeugt, dass die der PCI zugrunde liegende „Theorie der verstopften Röhren“ falsch ist und wollte versuchen, seine Kollegen mit Hilfe von stichhaltigen Beweisen hiervon zu überzeugen. Die Diskussion sollte nicht um Lebensstil und die medikamentöse Therapie der KHK gehen – deren Nutzen stehen außer Zweifel. Der Streit ging allein darum, ob den Patienten eine PCI und Stents einen zusätzlichen Nutzen bringen.

Die Argumente: Die Beweise gegen den Nutzen der PCI bei stabiler KHK seien erdrückend. Schon in den einfachen Ballon-Angioplastie-Studien der 1990er Jahre zeigte sich zwar eine Besserung der Angina-pectoris-Symptome (APS), nicht aber eine Reduktion von Myokardinfarkten oder der Letalität (RITA-2-Studie, s. 2). Die Bare-Metal-Stents machten dann die PCI zwar sicherer, reduzierten aber ebenfalls weder die Häufigkeit von Myokardinfarkten noch die Letalität. Als Beweis wird die MASS-II-Studie angeführt, in der PCI mit Stents gegen Bypass-OP oder eine rein medikamentöse Therapie bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung verglichen wurde. Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen den drei Strategien nicht, und auch die Häufigkeit von Herzinfarkten wurde durch die Koronarintervention nicht reduziert (vgl. 3).

Als wichtigsten Beweis wird jedoch die COURAGE-Studie genannt. In dieser Studie verglichen die Forscher eine optimale medikamentöse Therapie (OMT) mit OMT plus PCI bei > 2.200 Patienten. Auch hier fand sich kein Unterschied bei den Endpunkten Tod oder Myokardinfarkt (vgl. 3). Seit 2007 haben

die COURAGE-Autoren zahlreiche Sekundäranalysen veröffentlicht, in denen nach einer Subgruppe gefahndet wurde, die von einer PCI profitieren könnte. Sie fanden keine. Weder Patienten mit pathologischer Myokardszintigraphie, noch mit Mehrgefäß-KHK oder mit proximalen Stenosen der Vorderwandarterie oder Dreigefäßkrankung und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion. Auch die Langzeit-Nachuntersuchungen (im Median nach 6,5 Jahren) hätten keine Vorteile der PCI ergeben. Auch andere große Studien und Meta-Analysen hätten keinen Zusatznutzen der PCI gegenüber einer OMT allein zeigen können, auch nicht bei konsequenter Verwendung medikamentenbeschichteter Stents.

Was ist mit der Verbesserung von APS? Eine Koronarstenose von 90% auf 0% zu reduzieren, muss doch APS reduzieren. In der Tat haben bis 2017 mehrere Studien dies auch zeigen können, wenngleich dieser Vorteil nach einiger Zeit wieder verschwindet. Zudem könnte die Tatsache, dass diese Studien ohne Scheininterventionen als Kontrollen durchgeführt wurden, bei dem subjektiven Endpunkt APS einen signifikanten Bias verursacht haben.

Tatsächlich deute die als sehr mutig bezeichnete ORBITA-Studie vom Imperial College London in diese Richtung. Die Autoren teilten 200 Patienten mit einer nachgewiesenen Eingefäß-KHK am Kathetertisch nach dem Zufallsprinzip einer echten PCI oder einer Schein-PCI zu. Während des Eingriffs trugen die Patienten Kopfhörer und wussten nicht, ob sie den Stent erhielten oder ob die Stenose in Ruhe gelassen wurde. Die Behandlung blieb auch den nachuntersuchenden Ärzten verborgen. Die Ergebnisse waren aufsehenerregend: Die PCI linderte zwar die Ischämie vollständig, wenn diese mittels Stresstests gemessen wurde, aber diese Verbesserung führte nicht zu dem erwarteten Unterschieden bei der APS. Hier gab es keine signifikanten Unterschiede der symptomfreien Trainingszeit (der primäre Endpunkt), der Bewertung des APS-Grads durch die behandelnden Ärzte oder der Lebensqualität (vgl. 4). Nun hatte Mandrola das Gefühl, dass seine Beweisführung so überzeugend war, daß er den Disput gewinnen würde. Aber er irrte!

Die Gegenargumente: Sein Opponent verwendete wenig Zeit darauf, die zitierten Studienergebnisse zu widerlegen. Stattdessen präsentierte er Krankengeschichten und zeigte Herzkatheterfilme mit Bildern von bedrohlich aussehenden Koronarstenosen und fragte ins Auditorium: „Was würdet Ihr tun, wenn das Eure Vorderwandarterie wäre?“

Er erzählte Geschichten von Patienten mit ungestenteten hochgradigen Koronarstenosen, die eine nicht-kardiale Operation benötigten, z.B. eine Cholezystektomie wegen einer Cholezystitis. Er zeigte, wie eine 90%ige Stenose in eine chronische Totalokklusion übergeht und warnte, es sei allemal besser, diese Dinge früh zu reparieren.

Während der interventionelle Kardiologe weiter anekdotisch argumentierte, schaute Mandrola ins Publikum, und die Gesichter signalisierten ihm, dass er den Disput verlieren würde. Er dachte an die deckungsgleichen Kaplan-Meier-Kurven aus den Publikationen seiner Studien und an die konsistenten Ergebnisse aus den Meta-Analysen.

Warum glaubten die Kollegen an die Einzelfälle und verstanden nicht, dass sich Einzelfälle in Studien mit Tausenden von Patienten ausgleichen? Genau dies ist ja der Grund, weshalb randomisierte

kontrollierte Studien durchgeführt werden, um uns nicht von unseren eigenen Vorurteilen täuschen zu lassen.

Das Urteil und seine Konsequenzen für die evidenzbasierte Medizin: Am Ende bestätigte eine Abstimmung per Handzeichen Mandrolas Vorahnung und die Niederlage. Vor dem Bild einer proximalen LAD-Stenose stimmte die vermeintlich unparteiische Jury nahezu ausnahmslos für den Stent.

Die wissenschaftliche Methodik erfordert das Testen von Nullhypothesen. Im Falle der stabilen KHK und dem Nutzen einer PCI wurde die Nullhypothese in über 61 Studien stichhaltig widerlegt ohne Hinweise auf eine bedeutsame Ergebnisverzerrung. Zweifellos gibt es Patienten, die nicht von den klinischen Studien abgebildet werden, in der Mehrzahl der Fälle lässt sich ein Patient aber doch einer der genannten Studien zuordnen.

Mandrola ist enttäuscht und kommt zu dem Schluss, dass er zwar wisse, dass wissenschaftliche Beweise bei politischen Entscheidungen keine Rolle spielen. Aber er hätte doch gedacht, da Ärzte in Wissenschaft und Vernunft ausgebildet sind, könnten sie durch Beweise überzeugt werden.

Vielleicht habe Max Planck eben doch recht gehabt, als er 1922 mit 64 Jahren schrieb: „Eine neue wissenschaftliche Wahrheit pflegt sich nicht in der Weise durchzusetzen, dass ihre Gegner überzeugt werden und sich als belehrt erklären, sondern vielmehr dadurch, dass ihre Gegner allmählich aussterben und dass die heranwachsende Generation von vornherein mit der Wahrheit vertraut gemacht ist.“

Literatur

1. Medscape 1.5.2018. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2000, **34**, 67a. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2014, **48**, 17. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2018, **52**, 13. [Link zur Quelle](#)