

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 3; Ausgabe 01 / 2024

## Stabile Koronare Herzkrankheit: Stent-Implantation doch antianginös wirksam? [CME]

Die perkutane Koronarintervention (PCI) ist eine sehr erfolgreiche Therapie beim Akuten Koronarsyndrom (ACS). Bei der chronisch-stabilen Koronaren Herzkrankheit (KHK) mit meist über viele Jahre progredienten und verkalkten Stenosen ist ihr therapeutischer Wert hingegen weit geringer. Wir haben dazu mehrfach berichtet – zuletzt anlässlich der 2020 publizierten ISCHEMIA-Studien<sup>[1]</sup>.

Mehrere randomisierte kontrollierte (RCT) und Metaanalysen konnten keinen klaren Vorteil der PCI mit begleitender optimaler konservativer Therapie („Optimal Medical Treatment“ = OMT) im Vergleich zu einem primär konservativen Vorgehen mit alleiniger OMT nachweisen hinsichtlich der Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte (Myokardinfarkt, Revaskularisation, Tod; = „prognostische PCI-Indikation“) – ausgenommen bei höchstgradigen Stenosen in zentralen Koronarsegmenten (vgl. <sup>[2]</sup>, <sup>[3]</sup>). Hinsichtlich der Besserung von Angina pectoris (AP)-Beschwerden (= „symptomatische PCI-Indikation“) schien die PCI wirksamer zu sein, und dementsprechend gab es in den Studien teils hohe Cross-Over-Raten von den OMT- in die PCI-Gruppen. Allerdings war die Aussagekraft dieser Studien dadurch eingeschränkt, dass sie nicht verblindet waren – und der Plazebo-Anteil an der Wirksamkeit invasiver Therapien ist bekanntlich als mindestens ebenso groß einzuschätzen wie in der Therapie mit Arzneimitteln (vgl. <sup>[4]</sup>).

Die 2018 publizierte ORBITA-Studie des britischen Imperial College war die erste *verblindete* RCT zu diesem Thema. Sie verglich in einem aufwändigen Design an 200 Patienten die Wirksamkeit der PCI mit einer Schein-PCI als Plazebo („Sham procedure“) bei stabiler KHK – jeweils zusätzlich zu OMT inkl. intensivierter antianginöser Arzneimitteltherapie mit im Mittel 3 unterschiedlichen Wirkstoffen, darunter Bisoprolol, Nifedipin, Isosorbidmononitrat, Nicorandil, Ranolazin. Die ergometrische Belastbarkeit 6 Wochen postprozedural als primärer Endpunkt war nach PCI überraschenderweise nicht signifikant besser als nach Schein-PCI, sodass für die PCI – neben der fehlenden „prognostischen Indikation“ – nun auch die bis dahin angenommene rein „symptomatische Indikation“ nicht mehr gegeben schien. Wir haben darüber berichtet (vgl. <sup>[5]</sup>).

Auf Basis dieser offenbar nicht besseren Wirksamkeit der PCI auf die AP empfehlen aktuelle Leitlinien als primäre Maßnahme bei stabiler KHK eine OMT inkl. antianginöser Arzneimitteltherapie und nur für solche Patienten, die darunter nicht beschwerdefrei werden, die Durchführung einer PCI. Diese Leitlinienempfehlung wird sich künftig wahrscheinlich ändern: Aktuell wurde nämlich von derselben Forschergruppe die ORBITA-2-Studie publiziert, die ebenfalls verblindet die PCI mit der Schein-PCI bei *nicht antianginös vorbehandelten* Patienten verglich<sup>[6]</sup>. Dies ist eine bisher nicht untersuchte, aber sehr realitätsnahe klinische Situation, denn Patienten erhalten trotz der anderslautenden

Leitlinienempfehlungen sehr häufig ohne vorbestehende OMT eine invasive Diagnostik und Therapie. Wie bei der ersten ORBITA-Studie handelt sich um eine rein von den Untersuchern gesteuerte Studie („investigator driven“) mit Unterstützung durch eine Reihe öffentlicher britischer Forschungseinrichtungen.

**Methodik:** Einschlusskriterien waren in einem ersten Schritt (a) eine mittels Angiographie oder Computertomographie nachgewiesene relevante Koronarstenose, (b) AP-Symptomatik sowie (c) eine mittels nicht-invasiver oder invasiver Methoden nachgewiesene belastungsabhängige Myokardischämie. Die Patienten mussten sodann für 2 Wochen sämtliche antianginös wirksamen Medikamente absetzen. Dann wurde eine Koronarangiographie durchgeführt, während der sie mittels Kopfhörer akustisch abgeschirmt wurden. Die Wirksamkeit der Koronarstenosen wurde durch intrakoronare Messung der Druckgradienten evaluiert. Nach Abschluss der Diagnostik wurden die für eine PCI geeigneten Patienten am Kathetertisch 1:1 randomisiert für PCI vs. Schein-PCI. Alle randomisierten Patienten erhielten eine Analgosedierung; die Patienten der PCI-Gruppe erhielten eine Intervention, die Patienten der Schein-PCI-Gruppe wurden für mindestens 15 Minuten ohne weitere Maßnahmen auf dem Herzkathetertisch belassen. Das gesamte weiterbetreuende Personal außerhalb des Herzkatherlabors war ebenfalls verblindet. Primärer Endpunkt war die täglich mittels eines Scores über eine Smartphone-App ermittelte AP-Intensität (ein kombinierter Punktewert errechnet aus Symptomen, benötigten antianginösen Arzneimitteln und klinischen Ereignissen; s.u.) über eine Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen. Sekundärer Endpunkt war neben anderen die ergometrische Belastbarkeit. Beide Patientengruppen erhielten in dieser Zeit eine duale Hemmung der Thrombozytenaggregation und konnten in Rücksprache mit dem Studienteam bedarfsweise wieder antianginöse Arzneimittel einnehmen.

**Ergebnisse:** Von 439 in die zweiwöchige Prä-Randomisierungsphase eingeschlossenen Patienten (96% mit AP im Stadium CCS II oder III; vgl. [7]) wurden nach Koronarangiographie und invasivem Ischämienachweis 301 Patienten randomisiert (151 PCI vs. 150 Plazebo; mittleres Alter 54 Jahre; 79% Männer; 80% Ein-Gefäß-KHK, 20% Mehr-Gefäß-KHK). Nach 12 Wochen lag der mittlere AP-Score bei 2,9 vs. 5,6 (Odds Ratio = OR: 2,21; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,41-3,47; p < 0,001), hauptsächlich bedingt durch weniger häufige AP-Episoden von im Mittel 0,3 vs. 0,7 pro Tag (OR: 3,44; CI: 2,00-5,91; p < 0,001). Ergometrisch war die PCI-Gruppe signifikant länger belastbar als die Schein-PCI-Gruppe (11 Min. 40 Sek. vs. 10 Min. 40 Sek.); verschiedene andere sekundäre Endpunkte zu AP-Schweregrad und Lebensqualität waren ebenfalls hochsignifikant besser. Die Effekte waren bereits unmittelbar postinterventionell nachzuweisen und hielten über die gesamte Nachbeobachtung an. In der Schein-PCI-Gruppe musste ein Patient wegen inakzeptabler AP entblindet werden, und bei 4 vs. 6 Patienten kam es zu einem ACS.

**Diskussion:** Die erste ORBITA-Studie hatte gezeigt, dass durch eine intensivierte antianginöse Arzneimitteltherapie die AP-Symptome gut behandelt werden können und dass in dieser Situation die PCI keinen wesentlichen Zusatznutzen bringt. Hingegen zeigt nun ORBITA-2, dass eine alleinige PCI ohne (intensive) antianginöse medikamentöse Begleittherapie ebenfalls gut antianginös wirken kann, was durchaus auch der klinischen Erfahrung im Alltag entspricht. Für Patienten, die keine Arzneimittel nehmen wollen oder diese nicht vertragen, und bei Koronarstenosen, die mit geringem Risiko

intervenierbar sind, könnte die PCI demnach im Rahmen eines „Shared Decision Making“ als primäre Therapieoption erwogen werden – entgegen aktuellen Leitlinienempfehlungen, die primär eine OMT empfehlen.

Dennoch sollten Stents nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da jede PCI ein invasiver Eingriff mit Strahlen- und Kontrastmittelbelastung ist und ein (wenn auch geringes) Komplikationsrisiko hat. Die in ORBITA-2 eingeschlossenen Patienten waren sorgfältig selektiert mit nachgewiesenen symptomatischen und funktionell relevanten, hochgradigen Koronarstenosen. Dass eine primär konservative Therapie eine gute und sichere Therapieoption bei stabiler KHK ist, hat zuletzt die wichtige ISCHEMIA-Studie erneut gezeigt (1).

Wenn man sich bei einem Patienten für eine PCI „statt“ einer antianginösen Medikation entscheidet, sollten selbstverständlich alle übrigen medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten der begleitenden OMT beibehalten werden. Diese umfasst ja als wesentliche Bestandteile auch die sekundärpräventive Modifikation von Lebensstil und Risikofaktoren.

Die wesentlichsten Einschränkungen von ORBITA-2 sind die kurze Nachbeobachtung von 12 Wochen und die – durch das aufwändige Studiendesign bedingte – relativ kleine Zahl von 301 Patienten. Verlässliche Aussagen zu „harten“, aber selteneren kardiovaskulären Endpunkten, wie PCI-assoziierte Komplikationen, Myokardinfarktrate und Mortalität, sind daher nicht möglich. Bisherige Studien haben aber gezeigt, dass weder Antianginosa noch die PCI einen „disease modifying effect“ haben, d.h. zugrunde liegende pathogenetische Abläufe (und damit auch klinische kardiovaskuläre Endpunkte) beeinflussen.

Erwähnenswert ist, dass in ORBITA-2 in der PCI-Gruppe – trotz der signifikanten klinischen Verbesserung – immer noch ca. 60% der Patienten AP-Symptome angaben. Dies zeigt einmal mehr, dass in der Pathogenese der AP-Symptomatik noch Fragen offen sind. Es besteht offensichtlich eine „nichtlineare“ Beziehung zwischen Schweregrad einer Koronarstenose und AP-Symptomen.

Der primäre Endpunkt der ORBITA-2-Studie ist besonders bemerkenswert, denn es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der – anders als bei sonst üblichen geplanten Studienvisiten – von den Patienten über eine eigene Smartphone-App erfasst wurde. Subjektive Symptome und eingenommene Arzneimittel konnten damit quasi in „Echtzeit“ täglich erhoben werden, und die Patienten konnten während der Nachbeobachtung jederzeit mit dem Studienteam Kontakt aufnehmen. Die einzelnen Komponenten wurden dann je nach Gewichtung mittels einer Ordinalskala ausgewertet, z.B. wurden für eine tägliche AP-Episode ohne Medikation 2 Punkte, für eine tägliche AP-Episode unter einer antianginösen Zweifach-Kombination 16 Punkte vergeben. Es ist zu erwarten, dass uns ähnliche „telemedizinische“ und internetbasierte Anwendungen in großen klinischen Studien künftig häufiger begegnen werden.

## Fazit

Erstmals hat eine randomisierte plazebokontrollierte Studie die Wirksamkeit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit einer Scheinprozedur bei Patienten mit symptomatischen, ischämisch

wirksamen stabilen Koronarstenosen ohne vorherige „optimierte“ antianginöse Therapie verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Angina-pectoris-Symptomatik in der PCI-Gruppe signifikant besser zu beeinflussen war als in der Gruppe mit Scheinprozedur. Dies bestätigt die im klinischen Alltag bereits häufig geübte Praxis, dass Patienten mit stabiler KHK eine PCI als rein antianginöse Therapieoption angeboten werden kann, obwohl Leitlinien formal ein primär konservatives Vorgehen mit optimierter medikamentöser Therapie empfehlen. Es ändert sich aber durch diese Ergebnisse nichts an der Evidenz aus mehreren vorangegangenen Studien, dass die PCI bei stabiler KHK „harte“ kardiovaskuläre Endpunkte, wie Mortalität und Myokardinfarktrate, nicht beeinflusst. Auch die große Bedeutung sekundärpräventiver Maßnahmen ist davon nicht betroffen.

## Literatur

1. Maron, D.J., et al.: (ISCHEMIA = International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches): N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1395.  
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915922?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915922?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed). Vgl. AMB 2020, 54, 53. ([Link zur Quelle](#))
2. AMB 2007, 41, 39. ([Link zur Quelle](#))
3. AMB 2014, 48, 17. ([Link zur Quelle](#))
4. AMB 2017, 51, 25. ([Link zur Quelle](#))
5. Al-Lamee, R., et al. (ORBITA = Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of angioplasty in stable Angina): Lancet 2018, 391, 31.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=391%5Bvolume%5D+AND+31%5Bpage%5D+AND+2018%5Bpubdat%5D>  
Erratum: Lancet 2018, 391, 30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29323656>. Vgl. AMB 2018, 52, 13. ([Link zur Quelle](#))
6. Rajkumar, C., et al. (ORBITA-2 = Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of angioplasty in stable Angina-2): N. Engl. J. Med. 2023, 389, 2319. ([Link zur Quelle](#))
7. [https://ccs.ca/wp-content/uploads/2020/12/Ang\\_Gui\\_1976.pdf](https://ccs.ca/wp-content/uploads/2020/12/Ang_Gui_1976.pdf) ([Link zur Quelle](#))