

Gedanken zum ORBITA-Trial und dem Medienecho

Stents bei Angina pectoris: Wie wirksam sind sie wirklich?

Thomas F. Lüscher

Center for Molecular Cardiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland, Zurich Heart House – Foundation for Cardiovascular Medicine, Zurich, Switzerland and Royal Brompton & Harefield NHS Trust, London, United Kingdom

*There is a disorder of the breast,
marked with strong and peculiar symptoms,
considerable for the kind of danger belonging to it,
and not extremely rare, of which I do not recollect
any mention among medical authors.
The seat of it and sense of strangling and anxiety
with which it is attended may make it improper
to be called angina pectoris*

William Heberden, 1772

Die Ausgangslage

Vor über 200 Jahren hat William Heberden als Erster die typischen Beschwerden der Angina pectoris beschrieben und auch auf die Gefährlichkeit der Erkrankung hingewiesen (Abb. 1) [1]. Bis zur Entdeckung der Wirksamkeit von Amylnitrat bei Angina pectoris durch Thomas Lauder Brunton im Jahre 1867 gab es kein wirksames Mittel zur Behandlung dieser Patienten [2]. Wenig später führte William Murrell Nitroglyzerin in die Behandlung ein [3]. Danach folgte über Jahrzehnte wenig, und die meisten Patienten mit Angina pectoris konnten nur akut mit Nitroglyzerin wirksam behandelt werden, da diese Medikamente meist nach geringer Behandlungsdauer zu Toleranz und Kopfschmerzen führten.

Erst in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts gelang Sir James Black, später Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie, die Entwicklung von Betablockern [4], und 1967 führte René Favoloro eine wirksame Technik zur Bypassoperation ein [5]. Am 16. September 1977 führte Andreas R. Grüntzig am UniversitätsSpital Zürich als Erster eine katheterbasierte Ballonerweiterung einer Einengung des Ramus interventricularis anterior bei einem jungen Versicherungskaufmann mit Angina pectoris durch. Dölf Bachmann blieb fast 20 Jahre beschwerdefrei [6].

Trotz all dieser Fortschritte wird die Wirksamkeit vor allem der perkutanen koronaren Intervention mit Ballonangioplastie und/oder Stent immer wieder in Frage gestellt. Die jüngste Publikation aus London, der ORBITA-Trial [7], führte zu einem medialen Sturm mit dem Ergebnis, dass Stents zur Behandlung der stabilen Angina pectoris insgesamt in Frage gestellt wurden, wie die New York Times [8] und zahllose andere Medien berichteten.

Der ORBITA-Trial

Was ist vom ORBITA-Trial zu halten? Der ORBITA-Trial war eine komplexe, sicher hervorragend geplante doppelblinde Studie bei Patienten mit stabiler koronarer



Abbildung 1: Pioniere der Angina-pectoris-Behandlung (von links nach rechts): William Heberden (1710–1801), der Erstbeschreiber der Angina pectoris, Thomas Lauder Brunton (1844–1916), Entdecker von Amylnitrat zur Behandlung der Angina, Sir James Black (1924–2010), Entwickler von Betablockern und Nobelpreisträger 1988, René Favoloro (1923–2000), Pionier der Bypasschirurgie und Andreas R. Grüntzig (1939–1985), Pionier der perkutanen koronaren Intervention. Bilder aus Wikimedia Commons.

Herzkrankheit und Angina pectoris. Die Patienten wurden zunächst 6 Wochen mit Antianginosa optimal behandelt, wobei die meisten Patienten drei oder mehr Medikamente erhielten. Am Ende dieser Periode wiesen die meisten Patienten nur noch geringe oder keine Beschwerden auf und zeigten daher insgesamt eine relativ gute Belastbarkeit. Danach wurde einfach-blind, «Sham»-kontrolliert eine Angiographie mit Bestimmung der Fractional Flow Reserve (FFR) durchgeführt, und randomisiert erhielten die Patienten entweder einen Stent oder wurden medikamentös behandelt, ohne dass sie darüber informiert wurden. 6 Wochen danach wurde erneut die körperliche Leistungsfähigkeit getestet und die medikamentöse und interventionelle Gruppe verglichen.

Insgesamt wurden 200 Patienten rekrutiert und schliesslich wurden 105 Patienten, die einen Stent erhalten hatten, und 91, die medikamentös behandelt wurden, in einer Intention-to-treat-Analyse verglichen. Bemerkenswert ist, dass vier Patienten in der medikamentösen Gruppe aufgrund einer Dissektion durch den FFR-Draht ebenfalls einen Stent erhielten, was natürlich die statistische Power der Intention-to-treat-Analyse schwächte. Alle Patienten hatten signifikante Stenosen mit einer FFR von median 0.72 und einer IFR von 0.85. Allerdings muss bemerkt wer-

den, dass von den 170 der 196 Patienten, die entweder eine isolierte Einengung des Ramus interventricularis anterior oder der rechten Koronararterie aufwiesen, 53% in der PCI-Gruppe proximale oder ostiale Veränderungen zeigten, Läsionen, die bekanntermassen eine ausgeprägte Ischämie verursachen, während dies in der medikamentösen Gruppe nur in 36% der Fall war – also eine erste Imbalance der zwei relativ kleinen Patientengruppen.

Am Ende der Beobachtungsperiode nahmen zwei Drittel der Patienten, die einen Stent erhalten hatten, drei oder mehr Antiangiosa ein, während dies bei in der Placebo-Gruppe bei drei Vierteln der Patienten der Fall war. 39% der gestenteten Patienten und 29% der nur medikamentös behandelten Patienten hatten nach sechs Wochen keinerlei Angina, weitere 13 bzw. 20% CCS1 und ein Drittel der Patienten in beiden Gruppen CCS2. Die Verbesserung der gesamten Belastungszeit bis zum Auftreten von Angina betrug in der PCI-Gruppe 28.4 Sek. und in der Placebogruppe 11.8 Sek., ein deutlicher Unterschied, der aber aufgrund der statistischen Grösse der Gruppen die Signifikanzgrenze nicht erreichte (Abb. 2A). Allerdings war in der Stressechokardiographie der «Peak Stress Wall Motion Index Score» der PCI-Gruppe signifikant besser als in der mit Medikamenten behandelten Gruppe (Abb. 2B). Somit

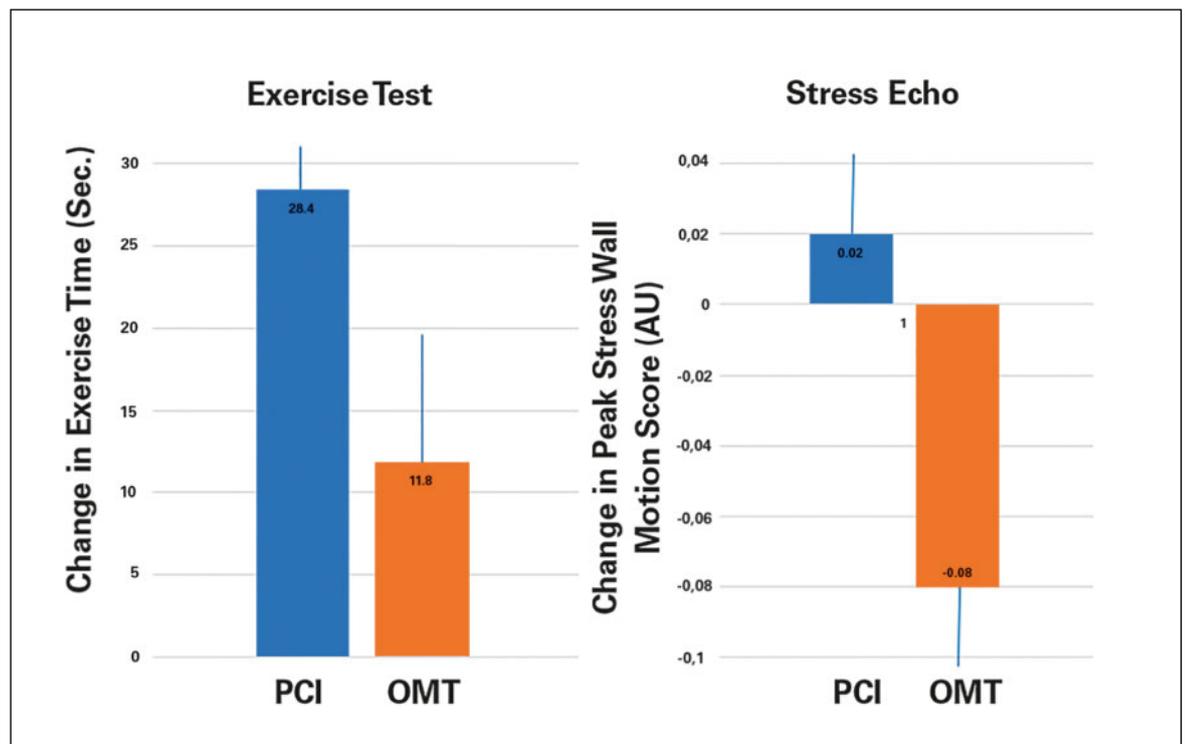


Abbildung 2: Ergebnisse des ORBITA-Trial: Dargestellt ist die Verlängerung des Arbeitsversuchs in Sekunden (links) und die Veränderung des «Peak Stress Wall Motion Index Score» in der Stressechokardiographie 6 Wochen nach medikamentöser Therapie bzw. einer perkutanen koronaren Intervention mit Stenting [7].

wurde zwar die objektiv gemessene Ischämie im linken Ventrikel in der PCI-Gruppe verbessert, die Verlängerung der Belastungsdauer durch die Intervention blieb aber statistisch nicht signifikant.

Was bedeuten die Ergebnisse?

Was bedeuten diese Ergebnisse nun? In der New York Times [9] und im Wall Street Journal wie auch in anderen Zeitschriften wurde bereits das Ende der Stents in der Behandlung der stabilen Angina pectoris angekündigt, eine Schlussfolgerung, die auch im Editorial [10] im Lancet, wo die Arbeit am 2. November 2017 erschienen ist, nahegelegt wurde. Ja, David L. Brown und Rita F. Redberg schlossen in ihrem Editorial «*Last nail in the coffin for PCI in stable angina?*» gar, dass die ESC-Guidelines zum Management der stabilen Angina pectoris [6] umgeschrieben werden sollten. Also nur noch Medikamente bei stabiler Angina?

Ist diese Schlussfolgerung gerechtfertigt? Eine statistische Analyse der Ergebnisse und der statistischen Annahmen bei der Power-Kalkulation, wie wir sie im *European Heart Journal* veröffentlicht haben [11], zeigen allerdings, dass die Studie massiv under-powered war, was bei 196 letztlich analysierten Patienten auch nicht überrascht. Zum einen ist bekannt, dass die Standardabweichung zwischen zwei oder mehr Belastungstests bei Patienten mit Angina pectoris sehr gross sein kann; dies hängt damit zusammen, dass körperliche Fitness nicht jeden Tag gleich ist, Medikamente verändert werden und/oder ein Trainings- bzw. Gewöhnungseffekt vorliegt. In den meisten grossen Studien mit Antianginosa [12–15] wurde eine Standardabweichung von 60 Sekunden angenommen und entsprechend die Power-Kalkulation auf etwa 500 Patienten angesetzt. Die ORBITA-Investigators haben eine Standardabweichung von 30 Sekunden angenommen, um die Anzahl zu rekrutierender Patienten möglichst gering halten zu können (was bei der Komplexität der Studie verständlich ist). Dies hat dazu geführt, dass die Studie nicht aussagekräftig ist. Allerdings zeigt sie einen klaren Trend zu einer Verbesserung der Belastungszeit und eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion jener Patienten, die einen Stent erhalten hatten (Abb. 2).

Weitere Daten

Selbst in der COURAGE-Studie, [16] die vor Jahren ebenfalls die perkutane koronare Intervention, allerdings mit veraltetem Material, mit der medikamentösen Therapie verglichen hat, konnte trotz fehlender Verbesserung der harten Endpunkte eine Verbesserung

der Angina pectoris in der interventionellen im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe nachgewiesen werden. Eine Meta-Analyse im *British Medical Journal* konnte zudem zeigen, dass ein dringlicher Eingriff (*urgent revascularization*) bei Patienten, die einen Stent erhalten haben, deutlich weniger häufig auftritt als bei solchen, die nur medikamentös behandelt wurden [17] (Abb. 3). Somit lässt sich sagen, dass die meisten Daten darauf hinweisen, dass die PCI, wie dies auch der Erfahrung grosser Zentren und von Hochvolumen-Operateuren entspricht, zu einer deutlichen Verbesserung der Angina pectoris führt. Umgekehrt muss allerdings auch zugestanden werden, dass heute Antianginosa, vor allem in Kombination (z.B. Betablocker, Kalziumantagonisten und/oder Nitrat-ähnliche Vasodilatoren) ebenfalls eine hohe Wirksamkeit bei Angina pectoris aufweisen. Entsprechend empfehlen sowohl die *ESC Guidelines on Stable Coronary Artery Disease* [18] als auch wie die *ESC Guidelines on Myocardial Revascularization* [19] von 2013 und 2014, dass Patienten, die unter einer Therapie mit einem Betablocker und/oder einem Kalziumantagonisten keine Beschwerden aufweisen, nicht einer PCI unterzogen werden sollten. Daher hätten die in ORBITA eingeschlossenen Patienten eigentlich entsprechend den ESC-Guidelines überhaupt nicht in den Trial eingeschlossen werden sollen.

Die Frage, ob die PCI bei stabiler Angina pectoris auch das Auftreten harter Endpunkte wie Tod und Myokardinfarkt verbessert, ist nicht klar. So konnten viele zum Teil auch «underpowered» Studien nicht überzeugend eine Wirkung auf diesen kombinierten Endpunkt nachweisen. Eine Meta-Analyse im *British Medical Journal* von Windecker et. al. weist allerdings darauf hin, dass mit den neuen Stents, so insbesondere mit Zotarolimus- und Everolimus-coated Stents, die PCI im Vergleich zur einer rein medikamentösen Therapie auch bezüglich harten Endpunkten besser abschneidet (Abb. 3) [17].

Unglücklicherweise musste der laufende «ISCHEMIA Trial» [20] aufgrund schlechter Rekrutierungsdaten stark redimensioniert werden und wird daher nur 5000 und nicht wie vorgesehen 10000 Patienten analysieren können; es ist zu befürchten, dass erneut ein «underpowered» Trial unklare Ergebnisse hervorbringen und die Welt verwirren wird.

Es scheint in heutigen Umfeld der ökonomisierten Medizin schwierig, Eingriffe mit Medikamenten zu vergleichen, da sowohl die Operateure wie die Spitäler aufgrund der unterschiedlichen Einkommen aus beiden therapeutischen Strategien einen ausgeprägten Interessenskonflikt entwickelt haben.

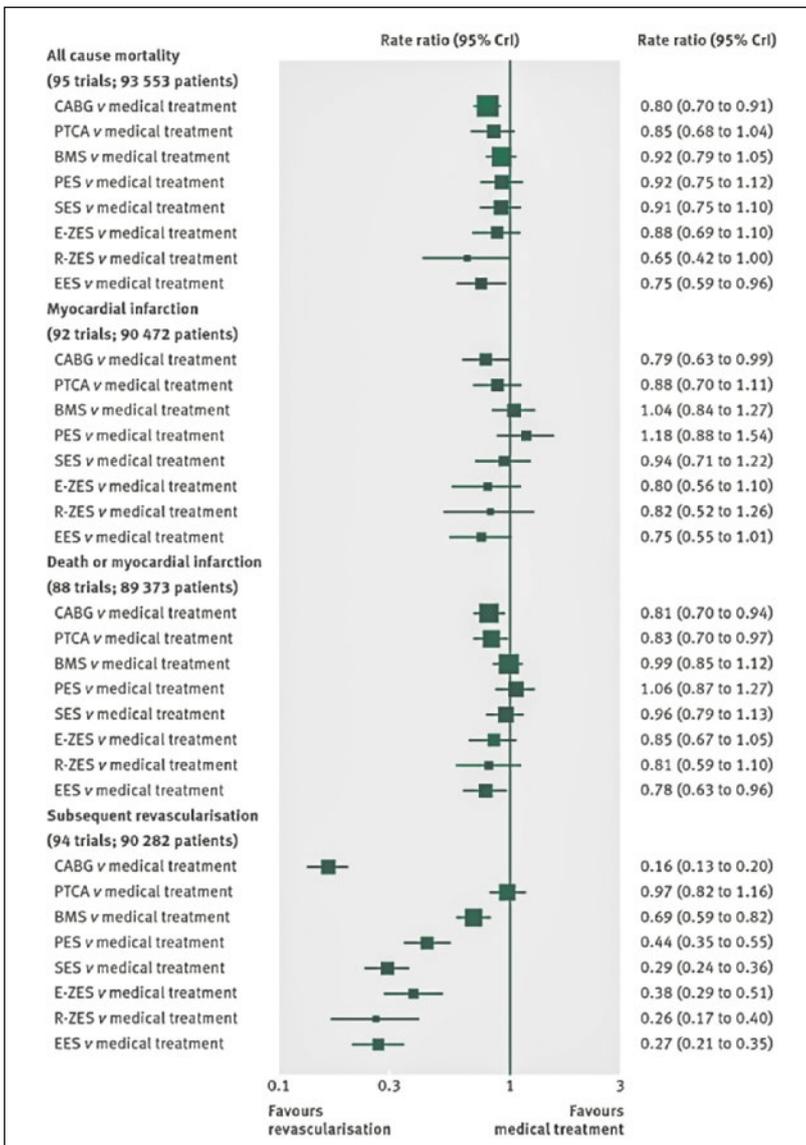


Abbildung 3: Perkutane koronare Intervention mit Stent oder Bypass versus Medikamenten bei stabiler Angina pectoris. Aus: Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.

Korrespondenz:
Thomas F. Lüscher, F.R.C.P.
Zurich Heart House
Hottingerstrasse 14
CH-8008 Zürich
Cardiotf[at]gm.ch

Schlussfolgerung

Die PCI hat seit der Einführung der Ballonerweiterung von Koronarstenosen durch Andreas R. Grüntzig vor 40 Jahren massive Fortschritte gemacht und lässt sich

heute technisch sicher mit einer geringen Komplikationsrate durchführen. Die Ergebnisse der PCI vor allem mit modernen Stents weisen insgesamt darauf hin, dass sowohl die Angina pectoris wie wahrscheinlich auch harte Endpunkte positiv beeinflusst werden. Der zu klein geratene ORBITA-Trial hat unglücklicherweise Ärzte wie Patienten verunsichert und eine Botschaft verbreitet, die sich weder statistisch noch medizinisch halten lässt.

Auch nach ORBITA sollten daher Patienten mit Angina pectoris und stabiler koronarer Herzkrankheit entsprechend den ESC-Guidelines [18, 19] primär medikamentös behandelt werden, und zwar mit Aspirin 100 mg und einem Statin zur Sekundärprävention. Weiter wird empfohlen, dass solche Patienten einen Beta-blocker und/oder einen Kalziumantagonisten zur medikamentösen Behandlung erhalten sollten. Falls damit weiterhin Beschwerden bestehen (wie dies bei signifikanten Koronarstenosen nicht selten der Fall ist), sollte eine perkutane koronare Intervention in Betracht gezogen werden. *Last nail in the coffin for PCI in stable angina?* Sicher nicht, das eine wie das andere hat seinen Platz.

Das Dilemma beim oben beschriebenen Vorgehen ist allerdings, dass bei ausgeprägter Angina pectoris bzw. bei Diabetikern (die häufig nur eine stumme Ischämie aufweisen) zwingend eine Hauptstamm- und/oder eine proximale Stenose des Ramus interventricularis anterior, die beide prognostisch sehr ungünstig sind, ausgeschlossen werden sollte, wie dies die internationalen Guidelines empfehlen [18, 19]. Ein Ischämietest oder eine koronare Computertomographie wäre damit in dieser Patientengruppe zwingend, wenn man nicht direkt zu einer Koronarangiographie schreiten wollte. *Plus ça change, plus ça reste la même chose!*

Disclosure statement

Der Autor hat Forschungsmittel und Educational Grants von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Biotronik, Boston Scientific, Eli Lilly, MARS Inc., Medtronic, St. Jude Medical, Novartis, Servier und Sanofi zuhänden der Institution erhalten. Weiter hat er Beratungshonorare von Amgen, AstraZeneca, Servier und Novartis erhalten.

Literatur

Die komplette Referenzliste finden Sie in der Online-Version dieses Artikels: DOI 10.4414/cvm.2018.00541