

To stent or not to stent: Was tun nach dem ISCHEMIA-Trial?

Lüscher Thomas F.

Royal Brompton and Harefield Hospital, Heart Division and Imperial College, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom; and Center for Molecular Cardiology, University of Zurich, Zurich Heart House-Foundation for Cardiovascular Research, Zurich, Switzerland

Angina pectoris

Als William Heberden 1772 in seinem Vortrag in der Royal Society in London die Angina pectoris beschrieb, wusste er nicht, was ihr zugrunde lag. Aber mit dem Auge des genialen Klinikers beschrieb er sie in einer Weise, die bis heute Gültigkeit hat: *«Those who are afflicted with it, are seized while they are walking, (more especially if it be up hill, and soon after eating) with a painful and most disagreeable sensation in the breast, which seems as if it would extinguish life...; but the moment they stand still, all this uneasiness vanishes. ... The pain is sometimes situated in the upper part, sometimes in the middle, sometimes at the bottom of the os sterni, and often more inclined to the left than to the right side. It likewise very frequently extends from the breast to the middle of the left arm.»* [1]

Als nächster beschrieb Thomas Lauder Brunton vom Saint Bartholomes Hospital in London 1863 im «Lancet» die lindernden Eigenschaften von Amylnitrit bei Angina pectoris [2] und 1879 William Murrell die antianginösen Wirkungen von Nitroglycerin [3]. Der Entdecker des Nitroglycerins Alfred Nobel wollte es nicht glauben, als er Angina pectoris entwickelte und ihm sein Arzt Nitroglycerin verschrieb. Er schrieb am 25. Oktober 1896 an seinen Freund Ragnar Sohlman: *«Es erscheint wie eine Ironie des Schicksals, dass man mir Nitroglycerin gegen meine Herzschmerzen verschreibt. Man nennt es Trinitrin, um Apotheker und Öffentlichkeit nicht zu verunsichern.»* Heute wissen wir, dass Nitroglycerin die epikardialen Koronargefässe und grossen Venen erweitert, so die myokardiale Durchblutung verbessert und den Füllungsdruck der Ventrikel und damit den myokardialen Sauerstoffverbrauch senkt und in der Folge die Brustschmerzen lindert.

Angina pectoris und Ischämie

Diese Beobachtungen liegen dem Konzept zu Grunde, dass eine Einengung und/oder Vasokonstriktion epikardialer Koronararterien zu einer Durchblutungsstörung des Herzmuskels (d.h. zu einer Ischämie), danach zu Angina pec-

toris und im schlimmsten Fall zu Rhythmusstörungen und Herztod führt. Umgekehrt gehen wir davon aus, dass eine Wiedereröffnung verengter oder verschlossener Koronargefässe die Durchblutungsstörung behebt, die Beschwerden lindert und Myokardinfarkt und Tod verhindert. Dazu sind in den letzten drei Dekaden zahllose Untersuchungen publiziert worden, die dieses Konzept belegen. Entsprechend werden Patienten mit Angina pectoris und/oder nachgewiesener Ischämie diagnostisch weiter abgeklärt und bei Vorliegen von Koronarstenosen und/oder Verschlüssen entweder einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) mit Stenting oder einer Bypass-Operation zugeführt [4].

Akute Ischämie

Bei Patienten mit Ruheschmerzen und Verdacht auf ein akutes koronares Syndrom (ACS) mit EKG-Veränderungen und Biomarkern sowie Angina pectoris ist meist ein Verschluss oder eine kritische Einengung einer Koronararterie die Ursache. Langzeituntersuchungen, nun über 15 Jahre, haben überzeugend nachgewiesen, dass bei Patienten mit ACS eine Wiedereröffnung der Koronararterien mit Ballooning und Stenting Tod und Myokardinfarkt im akuten und auch im weiteren Verlauf deutlich reduziert und nicht nur der medikamentösen Therapie, sondern auch der Thrombolyse überlegen ist (Abb. 1) [5].

Entsprechend ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die lebensrettende Behandlung mit einer umgehenden primären PCI heute unumstritten, von allen internationalen Guidelines, darunter diejenigen der *European Society of Cardiology*, mit Level-I-A-Evidenz empfohlen [6, 7] und eine eindruckliche Erfolgsgeschichte (Abb. 2).

Stabile Angina

Wie steht es bei Patienten mit chronisch koronarem Syndrom? Dieser neue Begriff umschreibt stabile Patienten mit Veränderungen der Koronararterien, die entweder Ischämie verursachen, zu Angina pectoris führen oder bereits mit einem Stent oder einem Bypass behandelt wurden

Correspondence:

Thomas F. Lüscher, MD, FRCP, National Heart & Lung Institute, Imperial College, Scadding House, Dovehouse Street, London, SW3 6LY, United Kingdom, cardio[at]tomluescher.ch

oder in der Vergangenheit einen Herzinfarkt verursacht haben [9]. Somit weist der Begriff darauf hin, dass die koronare Herzkrankheit nicht geheilt werden kann, sondern ein lebenslanges Problem darstellt, das beschwerdefrei verlaufen oder Episoden von Angina pectoris oder sogar einen Herzinfarkt mit sich bringen und dann wieder stumm verlaufen kann.

Patienten mit einer Angina pectoris unter Belastung werden nach der *Canadian Cardiovascular Society* in 4 Klassen eingeteilt, entsprechend der Häufigkeit und der Stärke des Auftretens von Thoraxschmerzen unter Belastung (Klasse I–III) oder sogar in Ruhe [7]. Da Angina pectoris in ihrer typischen Form immer mit einer Ischämie des Myokards einhergeht, gehen wir aufgrund vieler Stu-

Abbildung 1: Kumulative Ereignisraten über 16 Jahre in der DANAMI-2 Studie. Der Endpunkt umfasste Tod und Hospitalisationen wegen eines Herzinfarkts. pPCI = primary percutaneous coronary intervention. Nachdruck aus: Thrane PG, Kristensen SD, Olesen KKW, Mortensen LS, Bøtker HE, Thuesen L, et al. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2020;41(7):847–54 [5], mit Genehmigung von Oxford University Press.

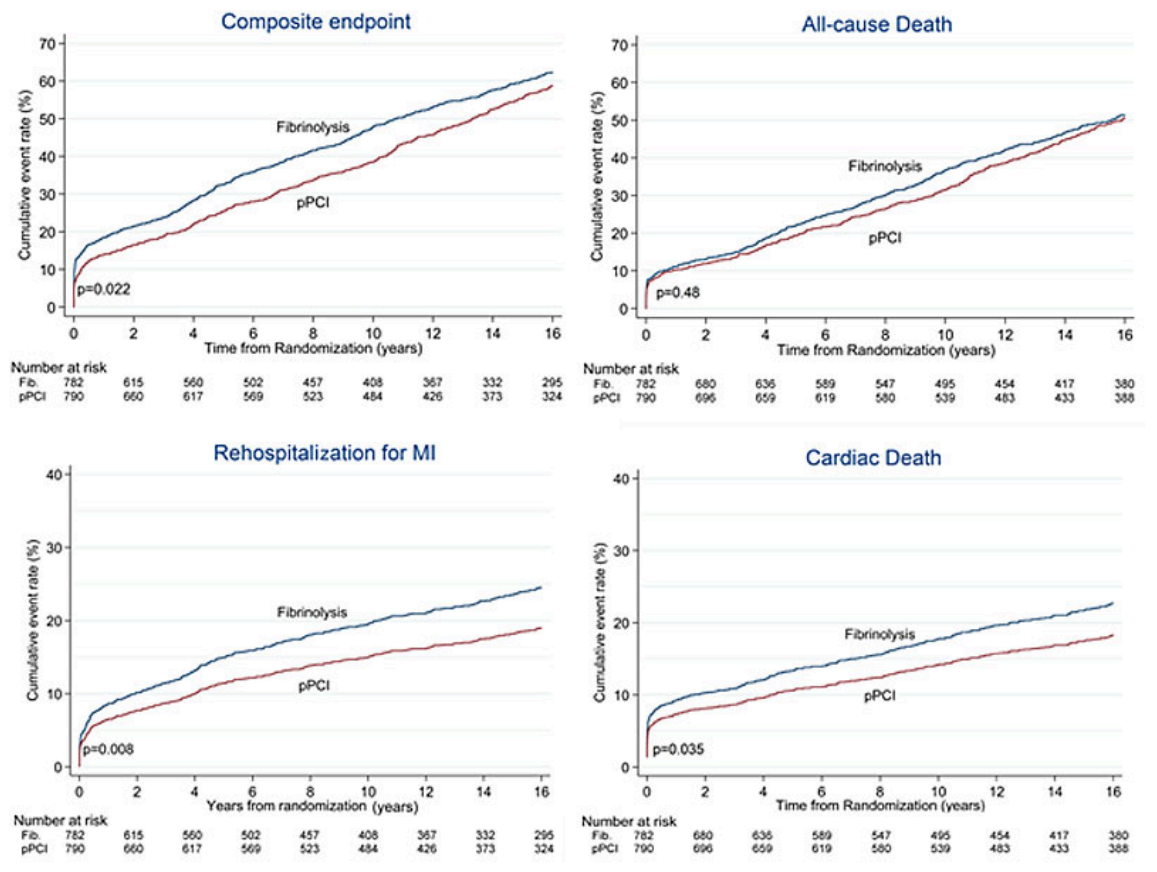
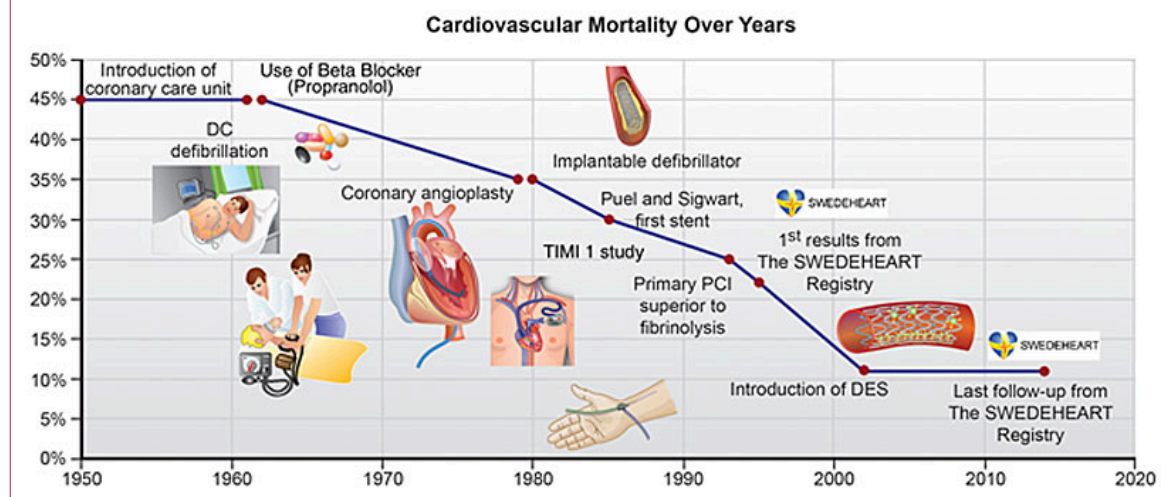


Abbildung 2: Sterblichkeit des Herzinfarkts über die letzten 60 Jahre dank verschiedenen bedeutenden Entwicklungen. Nachdruck aus: Lüscher TF, Obeid S. From Eisenhower's heart attack to modern management: a true success story! *Eur Heart J.* 2017;38(41):3066–9 [6], mit Genehmigung von Oxford University Press.



dien davon aus, dass vor allem eine moderate bis schwere Durchblutungsstörung in einem bildgebenden Verfahren mit einer schlechten Prognose assoziiert ist und dass ein Wiedereröffnen verengter koronarer Gefässe nicht nur die Symptome verbessert, sondern auch zu einer besseren Prognose führt.

Von COURAGE zu ISCHEMIA

Die erste Enttäuschung über dieses Konzept kam mit der COURAGE-Studie, die 2007 Patienten mit stabiler Angina einer primären Therapie mit PCI oder einer initial medikamentösen Therapie unterzog [8]. Dabei zeigte die PCI keinen Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie. Die Studie wurde in der Folge heftig kritisiert aufgrund der geringen Repräsentanz der eingeschlossenen Patienten (so wurden nur wenige Prozent der Patienten, die einer Koronarangiographie in den involvierten Zentren unterzogen wurden, auch randomisiert), sowie der Tatsache, dass nicht modernes Material Verwendung fand. Die klinische Praxis wurde daher nur geringgradig durch COURAGE beeinflusst.

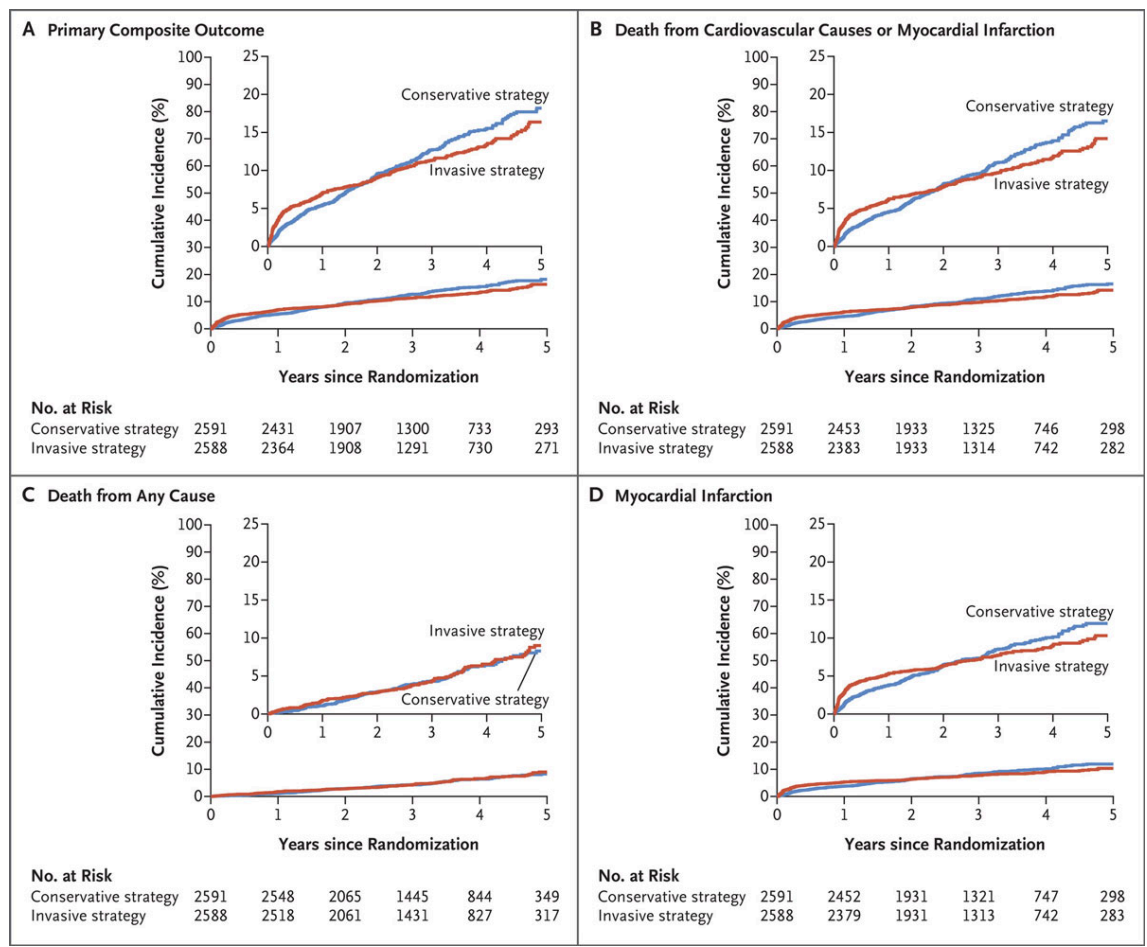
Die nächste Enttäuschung waren die Ergebnisse der ORBITA-Studie, die eine allerdings nur geringe Zahl von 100 Patienten randomisierte und dann entweder einer PCI oder einer «sham procedure» unterzog [9]. Obgleich Patienten der PCI-Gruppe eine Verbesserung des Stressecho-Befun-

des gegenüber einer «sham procedure» zeigten, war die etwas längere Belastungszeit nicht signifikant. Offensichtlich handelte es sich hier um eine kleine Studie mit recht geringem statistischem Gewicht, und entsprechend war ORBITA nicht konklusiv [10].

Am 14. November 2019 wurde schliesslich in der *Late Breaking Clinical Trial Session* der *American Heart Association* in Philadelphia der ISCHEMIA-Trial vorgestellt und nun im *New England Journal of Medicine* publiziert [11]. Der mit grosser Spannung erwartete Trial randomisierte 5'179 Patienten mit stabiler Angina pectoris zu einer primär konservativen Strategie mit den heute verfügbaren Antianginosa und sekundärpräventiven Medikamenten oder einer invasiven Therapie mit PCI plus Medikamenten. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist von grosser Wichtigkeit, dass Patienten mit ACS, mit Hauptstammstenose (meist aufgrund einer koronaren Computertomographie) und solche mit ausgeprägter Angina pectoris trotz Antianginosa, eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden. Somit beziehen sich die Ergebnisse ausschliesslich auf Patienten mit stabiler Angina oder moderater bis schwerer Ischämie in einem bildgebenden Verfahren ohne Hauptstammstenose (Tab. 1).

Insgesamt zeigten die Ergebnisse über 3.2 Jahre ein vergleichbares Überleben der Patienten in der invasiven im

Abbildung 3: Hauptresultate des ISCHEMIA-Trial. Nachdruck aus: Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa1915922 [11], mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society.



Vergleich zu der konservativen Gruppe und eine nur geringgradige, statistisch nicht signifikante relative Reduktion klinischer Ereignisse von 3.4% bzw. 5.3% mit den beiden Strategien (Abb. 3) [11]. Somit lässt sich bei Patienten mit den Einschlusskriterien des ISCHEMIA-Trial offensichtlich mit der heutigen medikamentösen Therapie (d.h. Antianginosa, Antihypertensiva, Lipidsenker, Aspirin und ggf. Antidiabetika) durch einen Katheter-Eingriff mit Stenting das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse kaum verbessern, jedenfalls nicht über die 3.2 Jahre, die der Trial dauerte. In der Tat erlitten von den 5'179 randomisierten Patienten 318 in der invasiven und 352 in der konservativen Gruppe ein kardiovaskuläres Ereignis, und die Mortal-

ität war mit 145 und 144 Todesfällen mit einer invasiven oder konservativen Strategie identisch (Abb. 3).

Allerdings war die invasive gegenüber der konservativen Strategie bezüglich Lebensqualität, Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen, Tablettenverbrauch von Antianginosa, physischer Belastbarkeit und Lebensqualität etwas überlegen. Insbesondere waren mehr Patienten der invasiven Therapiegruppe frei von Angina pectoris als Patienten, die ausschliesslich konservativ behandelt wurden (Abb. 4) [12].

Abbildung 4: Wirkung einer invasiven oder konservativen Strategie auf die Angina-Häufigkeit im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung im ISCHEMIA-Trial. Nachdruck aus: Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al.; ISCHEMIA Research Group. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. N Engl J Med. 2020;NEJMoa1916370 [12], mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society.

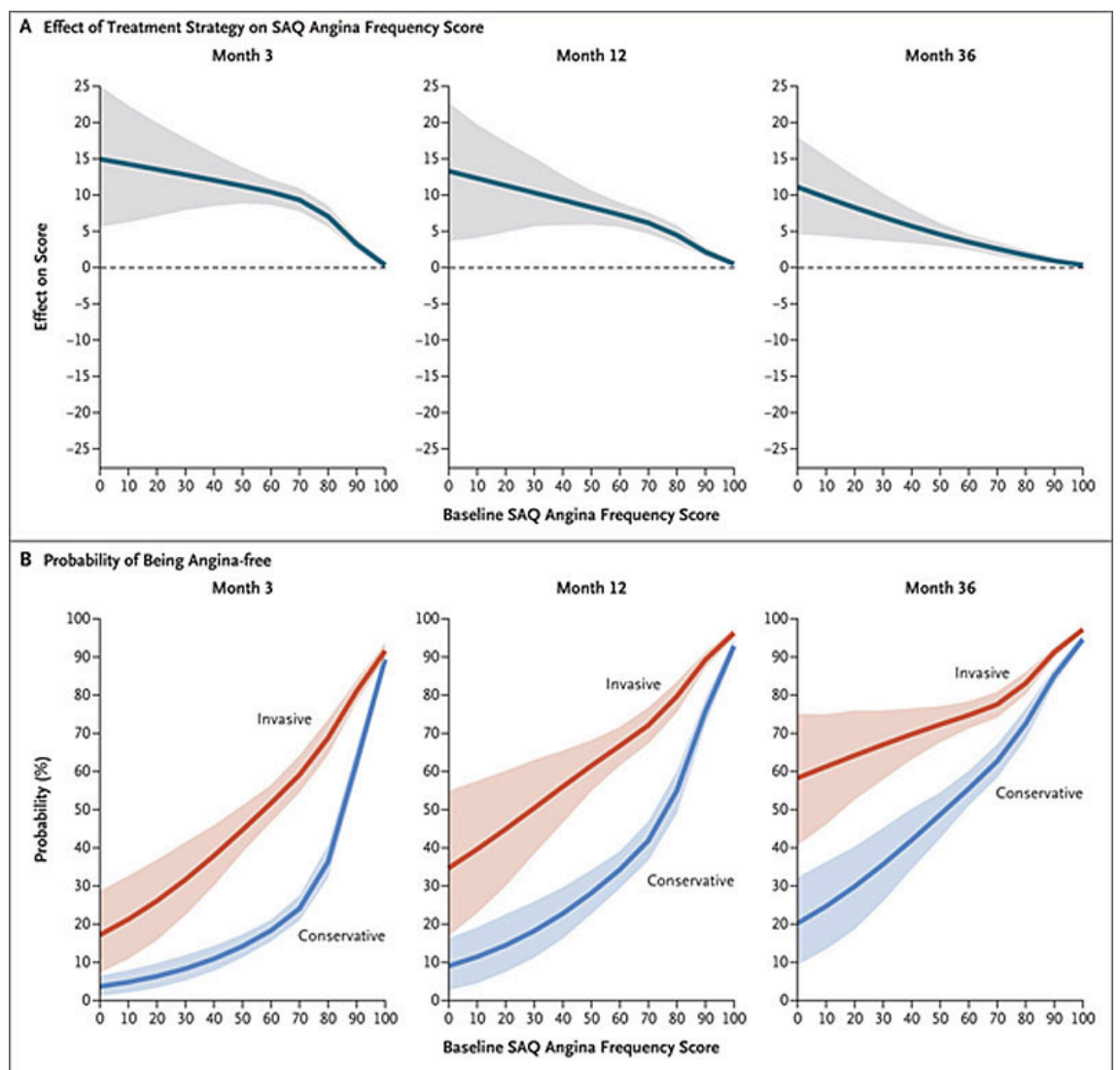


Tabelle 1: Charakteristika von Patienten des ISCHAEMIA-Trial und von Patientengruppen, die vom Trial ausgeschlossen wurden [11].

Patientenkollektiv ISCHAEMIA-Trial	ausgeschlossene Patientenkollektive
Stabile Angina Pectoris mit: – nachgewiesener moderater oder schwerer myokardialer Ischämie (Imaging-Test) – ausgeprägter Ischämie beim Belastungstest	– akute Koronarsynndrome (ACS) – Hauptstammstenose (50% Einengung oder mehr im koronaren CT) – LVEF <35% – schwere Angina pectoris trotz Antianginosa – Herzinsuffizienz NYHA II-IV – ausgeprägte Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1.73m ²)

The bottom line

Wie sind die Ergebnisse des ISCHEMIA-Trial zu beurteilen? Der ISCHEMIA-Trial zeigt, dass eine PCI im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit moderater bis schwerer Ischämie in einem Imaging-Test oder schwerer Ischämie in einem Belastungstest (Laufband), die weder über Ruheschmerzen noch schwerste Angina trotz Antianginosa klagen und weder ein kürzliches ACS noch eine Hauptstammstenose aufweisen (Tab. 1), bezüglich Prognose nicht von Vorteil ist (Abb. 3). Somit kann bei solchen Patienten mit einem Eingriff ohne weiteres zugewartet werden, denn bezüglich kardialer Ereignisse ist hier nichts zu gewinnen – wie die Amerikaner schon immer sagten: *Don't fix what ain't broken!*

Besteht allerdings trotz hochdosierten Antianginosa weiterhin eine ausgeprägte Angina oder werden die Antianginosa nicht vertragen, so sollte die Indikation zur PCI aus symptomatischer Sicht gestellt werden. Weiter ist zu berücksichtigen, dass gewisse Patienten eine PCI einer lebenslangen medikamentösen antianginösen Therapie vorziehen (*Patient Choice*). Je grösser der Leidensdruck trotz Antianginosa, je grösser das Risiko (Hauptstammstenose, ACS, eingeschränkte LVEF u.a.m.), desto eher lohnt sich eine PCI oder eine Bypassoperation, und gewiss rettet sie Leben bei Patienten mit Myokardinfarkt.

Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Referenzen

- 1 Heberden W. Some account of a disorder of the breast. Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London. 1772;2:59–67.
- 2 Brunton TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. Lancet. 1867;90(2291):97–8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)51392-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)51392-1).
- 3 Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet. 1879;113(2894):225–7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)42404-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)42404-X).
- 4 Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto UESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87–165. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>. PubMed.
- 5 Thrane PG, Kristensen SDO, Ileson KK, Mortensen LSB, Øtaker HET, Thuesen L. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2020;41(7):847–54. PubMed.
- 6 Lüscher TF, Obeid S. From Eisenhower's heart attack to modern management: a true success story! Eur Heart J. 2017;38(41):3066–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx569>. PubMed.
- 7 Kaul PN, Naylor CD, Armstrong PW, Mark DB, Theroux PD, Dagenais GR. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. Can J Cardiol. 2009;25(7):e225–31. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)70506-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70506-9). PubMed.
- 8 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356(15):1503–16. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070829>. PubMed.
- 9 Al-Lamee R, Thompson DD, Dehbi H, Sen ST, Ang K, Davies JORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10115):31–40. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9). PubMed.
- 10 Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox KL, Lüscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? Eur Heart J. 2018;39(11):963–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx796>. PubMed.
- 11 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore SO, Brien SM, Boden WEISCHMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>. PubMed.
- 12 Spertus JA, Jones PGM, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg YISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>. PubMed.
- 13 Roffi MP, Patrono C, Collet JPM, Mueller CV, Valgimigli M, Andreotti FESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267–315. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>. PubMed.
- 14 Ibanez B, James SA, Grewal S, Antunes M, Bucciarelli-Ducci C, Bueno HESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119–77. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>. PubMed.
- 15 Knuuti JW, Wijn WS, Saraste AC, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano CESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407–77. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>. PubMed.