

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Optimierte medikamentöse antianginöse Therapie der KHK

Zweiker D, Zweiker R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2016; 23

(5-6), 160-161

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Aktuelles: Optimierte medikamentöse antianginöse Therapie der KHK

D. Zweiker, R. Zweiker

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Universitätsklinikum Graz

■ Einleitung

Jeder 20. Patient zwischen 45 und 64 Jahren leidet an stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK), bei höherem Alter steigt die Prävalenz sogar auf bis zu 14 %. Bei stabiler KHK ist die Ursache von Angina pectoris-Anfällen ein vorübergehender relativer Durchblutungs-mangel, entweder spontan oder ausgelöst durch physische oder psychische Belastung. Neben dem typischen druckartigen Brustschmerz, bedingt durch myokardiale Ischämie, sind auch Dyspnoe und Stauung als Zeichen der ventrikulären Dysfunktion häufige Symptome. Der Ausschluss eines akuten koronaren Syndroms, das einer sofortigen intensivmedizinischen Therapie bedarf, ist vorrangig. Auch ist die Durchführung eines nicht-invasiven Ischämienachweises vor einer invasiven Abklärung mittels Herzkatheter essentiell [1]. In der weiteren Betreuung der Patienten ist medizinisches Feingefühl für die optimale antianginöse Therapie der stabilen KHK gefragt.

■ Empfehlungen

Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Behandlung der stabilen Angina pectoris [2] sehen zwei Therapieziele vor, die primär verfolgt werden sollen: (1) die Reduktion von Symptomen und (2) die Verhinde-

rung von kardiovaskulären Ereignissen. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen stehen die Reduktion bzw. Kontrolle der Risikofaktoren und vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund.

Zur symptomatischen anti-ischämischen Therapie (Tab. 1) werden in erster Linie kurzwirksame Nitrats (Nitroglycerin), gemeinsam mit Betablockern und/oder Kalzium-Antagonisten empfohlen. Bei Unverträglichkeit oder keiner ausreichenden Wirkung wird als Second-Line-Therapie die Zugabe von langwirksamen Nitraten, Ivabradin, Nicorandil oder Ranolazin empfohlen.

Nitrats

Nitrats führen vor allem zur Vasodilatation von Venen und dadurch zur Verringerung der Vorlast, in höheren Dosierungen kommt es auch zu einer Erweiterung der koronaren Arterien und Arteriolen. Sublinguales Nitroglycerin ist die Standard-Initialtherapie bei Angina pectoris bei Belastung. Bei Auftreten eines Angina-Anfalls sollte der Patient in sitzender Position alle 5 Minuten 1–2 Hub Nitroglycerin sublingual zu sich nehmen – bis zu einer Maximaldosis von 1,2 mg innerhalb von 15 Minuten. Auch eine prophylaktische Einnahme (z. B. nach körperlicher oder psychischer Belastung) ist möglich. Die häufigste Nebenwirkung ist der Nitro-Kopfschmerz, die schwerste Ne-

benwirkung die Hypotonie, die bei Einnahme in stehender Position zur Synkope führen kann. Eine Reduktion von harten Endpunkten ist durch die Nitrattherapie nicht belegt.

Betablocker

Betablocker reduzieren als direkt kardial wirksame Sympatholytika die Herzfrequenz (negativ chronotrop), Schlagkraft (negativ inotrop), AV-Überleitung (negativ dromotrop) und myokardiale Erregbarkeit (negativ bathmotrop). Außerdem wird die Verbesserung der Perfusion von ischämischen Arealen durch Verlängerung der Diastole und Erhöhung des vaskulären Widerstands in nicht-ischämischen Arealen erreicht. Bei Patienten nach Myokardinfarkt verringern Betablocker das Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse um 30 % [3].

Es werden Betablocker empfohlen, die vor allem auf den β_1 -Rezeptor wirken, wie Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol oder Nebivolol.

Kalzium-Antagonisten

Kalzium-Antagonisten wirken hauptsächlich über Vasodilatation und Reduktion des peripheren Widerstands durch Inhibierung des spannungsabhängigen Kalziumeinstroms in glatten Gefäßmuskulzellen und Herzmuskelzellen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe

Tabelle 1: Anti-ischämische Therapie bei stabiler KHK. Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press.

Angina/ischæmia relief	Class of recommendation	Level of evidence
Short-acting nitrates are recommended.	I	B
First-line treatment is indicated with β -blockers and/or calcium channel blockers to control heart rate and symptoms.	I	A
For second-line treatment it is recommended to add long-acting nitrates or ivabradine or nicorandil or ranolazine, according to heart rate, blood pressure and tolerance.	IIa	B
For second-line treatment, trimetazidine may be considered.	IIb	B
According to comorbidities/tolerance it is indicated to use second-line therapies as first-line treatment in selected patients.	I	C
In asymptomatic patients with large areas of ischaemia (> 10 %) β -blockers should be considered.	IIa	C
In patients with vasospastic angina, calcium channel blockers and nitrates should be considered and β -blockers avoided.	IIa	B

von Wirkstoffen, die in Dihydropyridinderivate und Nicht-Dihydropyridinderivate eingeteilt werden können.

Nicht-Dihydropyridinderivate (häufigste Vertreter: Verapamil und Diltiazem) führen durch eine direkte myokardiale Wirkung zur Herzfrequenzreduktion. Im Vergleich zu Betablockern ist die anti-anginöse Wirksamkeit ähnlich [4] oder besser [5], jedoch besteht das Risiko eines AV-Blocks, einer Bradykardie und Herzinsuffizienz. Dieses Risiko steigt bei gleichzeitiger Gabe eines Betablockers noch zusehends an, sodass eine solche Kombination nicht empfohlen wird.

Dihydropyridinderivate (z. B. Amlodipin, langwirksames Nifedipin) haben keine Auswirkung auf die Herzfrequenz und zeigen vor allem in Kombination mit Betablockern eine gute Wirkung. Es konnte bei Patienten mit KHK eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden [6]. Beinödeme sind eine häufige Nebenwirkung.

Ivabradin

Ivabradin ist ein selektiver If-Kanalblocker mit rein herzfrequenzsenkender Wirkung im Sinusknoten. Ohne Blutdruck- oder Inotropieveränderungen wird eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht. Das Medikament wird für Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen. Die SIGNIFY-Studie konnte keinen über die antianginöse Wirkung hinausgehenden Benefit für Patienten mit KHK ohne Herzinsuffizienz zeigen [7].

Nicorandil

Nicorandil ist ein cGMP-Stimulator und kann zur anti-anginösen Therapie als Add-on bei bestehender Betablocker- und Kalziumantagonisten-Therapie verwendet werden. In der prospektiven Impact-Of-Nicorandil-in-Angina- (IONA-) Studie konnte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden, jedoch keine Verringerung der Symptomatik [8]. In einer im März 2015 publizierten Stellungnahme der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu Nicorandil wird die postulierte Reduktion von harten Endpunkten aufgrund von statistischen Überlegungen (geringe Fallzahl) und wegen der Heterogenität der im primären Endpunkt zusammengefassten Ereignisse in Zweifel gezogen [9].

Ranolazin

Ranolazin ist als selektiver Natriumkanalinhibitor ein Medikament mit anti-ischämischen und metabolischen Eigenschaften. Das Medikament kann ohne Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen Angina pectoris-Anfälle verringern und die Toleranz gegenüber physischer Belastung erhöhen. Nitrattypische Nebenwirkungen wie Kopfschmerz oder eine Gefährdung bei gleichzeitiger Einnahme von PDE-Inhibitoren gegen erektile Dysfunktion treten nicht auf. In die rezent hochrangig publizierte RIVER-PCI-Studie wurden 2604 Patienten mit fortbestehender Angina nach inkompletter Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) eingeschlossen und mittels Ranolazin oder Placebo behandelt. Die Symptomatik konnte nach 6 Monaten in den Sub-Gruppen der Patienten mit Diabetes mellitus oder mit häufiger Angina (tägliche bzw. wöchentliche Attacken) signifikant verbessert werden. Nach 12 Monaten war der Unterschied allerdings nicht mehr signifikant. Harte Endpunkte wurden nicht reduziert [10]. In der MERLIN-TIMI-36-Studie zeigte Ranolazin bei Patienten mit kürzlich stattgehabtem Non-STE-ACS (NSTEMI oder instabile Angina pectoris) keinen Benefit in Bezug auf die Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte [11]. Bei Diabetikern, die bereits mindestens ein anti-anginöses Medikament einnahmen, zeigte sich jedoch eine deutliche Reduktion von Angina-Episoden, vor allem bei Patienten mit höherem HbA1c [12]. Deshalb kann die Einleitung einer Ranolazin-Therapie vor allem bei Diabetikern mit erhöhtem HbA1c und bestehender Einnahme von konventionellen Anti-Anginosa sowie bei Patienten mit häufigeren Angina pectoris-Symptomen empfohlen werden.

Ranolazin hat das Potential, die QTc-Zeit zu verlängern. Die Substanz sollte deshalb bei Patienten mit angeborener oder iatrogen erworbener QT-Verlängerung mit Vorsicht angewendet werden.

■ Zusammenfassung

Die Reduktion von Symptomen und die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen sind die beiden zentralen Standbeine in der optimalen medikamentösen Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. Aus diesen Gründen

sind Betablocker nach Myokardinfarkt sowie Kalziumantagonisten die antianginöse Therapie der ersten Wahl. In der Zweitlinientherapie sind möglichst wenige Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Hypotonie günstig für die Adhärenz der Patienten zur verordneten Therapie. Die Wahl des Medikaments sollte immer an Beschwerden, eventuelle Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen sowie das individuelle Risiko-profil des Patienten angepasst werden.

Literatur:

1. Adlbrecht C, Delle-Karth G. Leitliniengerechte Therapie der Angina pectoris. die Punkte. Kardiologie 01/2016. MedMedia Verlag, Wien, 2016.
2. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
3. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 2088–93.
4. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). Eur Heart J 1996; 17: 76–81.
5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–16.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–25.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
8. Group IS. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.
9. EMA. Nicorandil. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/1korel_and_Dancor_30/WC500188989.pdf (Zuletzt gesehen 18.4.2016)
10. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, et al. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. Circulation 2016; 133: 39–47.
11. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. Circulation 2009; 119: 2032–9.
12. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2038–45.

Korrespondenzadresse:

Dr. David Zweiker

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker

Universitätsklinik für Innere Medizin,
LKH Universitätsklinikum Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung