

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Der ATP-abhängige Kaliumkanal  
- Schnittstelle zwischen  
Diabetes und koronarer  
Herzkrankheit;  
Satellitensymposium anlässlich  
der Jahrestagung der  
Österreichischen  
Kardiologischen Gesellschaft;  
Wien, 31. Mai 2003**

**Die Bedeutung der Kaliumkanalöffner für die  
Therapie der Angina pectoris**

Auer J, Eber B

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal  
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum C)  
11-15*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**



# Die Bedeutung der Kaliumkanalöffner für die Therapie der Angina pectoris

J. Auer, B. Eber

**Kurzfassung:** In der Behandlung der koronaren Herzkrankheit ist primär die Senkung der Ereignisrate (Mortalität, Koronarletalität, Myokardinfarkt, rezidivierende Angina, Insult, Herzinsuffizienz, Revaskularisationen) anzustreben. Zusätzlich ist die Zielsetzung der antianginösen Therapie vor allem die Verbesserung der Belastungstoleranz sowie die Reduktion von ischämiebedingten Folgeerscheinungen.

Für die antianginöse Therapie stehen vier Wirkstoffklassen zur Verfügung, die ein differenziertes Vorgehen erlauben und die wahlweise als Monotherapien oder in Kombination in der Therapie der stabilen Angina pectoris zur Anwendung kommen können: Betablocker, Nitrate, Kalziumantagonisten und Kaliumkanalöffner. Im Rahmen der IONA-Studie (Impact Of Nicorandil in Angina) wurde rezent überprüft, ob unter einer Therapie mit Nicorandil bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris die Häufigkeit schwerwiegender koronarer Ereignisse verringert werden könnte. Mit dieser Studie konnte nun ein eindeutiger Hinweis für eine Reduktion ischämiebezogener klinischer Ereignisse unter Nicorandil bei Patienten mit Angina pectoris nachgewiesen werden.

Während für die antianginöse Therapie bisher lediglich eine symptomlindernde Wirkung zweifelsfrei doku-

mentiert ist, verbessern Maßnahmen zur Verhinderung von Thrombose- und Atheromentwicklung die Prognose (Aspirin, Cumarine, ACE-Hemmer und Lipidsenker [Statine] sowie Lebensstilmodifikation einschließlich Nikotinkarenz).

Grundsätzlich sollte darüber hinaus bei Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden immer die Option einer Koronarangiographie und Koronarintervention (PTCA, Stent, Bypass) überlegt werden.

## **Abstract: Treatment of Ischaemia in Coronary Artery Disease – K-Channel Openers and Beyond.**

The goal in the treatment of patients with coronary artery disease is primarily a reduction in coronary events (mortality, myocardial infarction, recurrent angina, heart failure, coronary revascularisation). Stable angina is important, not only as a cause of disability, but also as a frequently observed marker for underlying coronary heart disease. The effect of drug therapy to improve physical activity has to be considered in the management of angina. Several classes of drugs including beta-blockers, nitrates, calciumchannel-blockers, and K-channel openers are currently used for treatment of stable angina. These drugs are used both as monotherapy or in combination. Until recently, the effect of

specific antianginal treatment on morbidity and mortality in patients with stable angina was largely unknown.

The IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) study was a randomised trial performed to find out whether nicorandil could reduce the frequency of coronary events in men and women with stable angina and additional risk factors. This trial showed a significant improvement in outcome due to a reduction in major coronary events by antianginal therapy with nicorandil in patients with stable angina.

Treatment strategies that act on atherogenesis and thrombogenesis, such as aspirin, warfarin, angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors, statins, and lifestyle-interventions (including cessation of smoking, diet, physical activity) reduce the risk of cardiovascular events in most subgroups of patients with stable angina.

Additionally, assessment of the anatomy and pathology of coronary arteries and strategies of coronary artery revascularisation such as coronary artery bypass surgery (CABG) or percutaneous coronary interventions (PCI) should be considered in the management of coronary artery disease. **J Kardiol 2003; 10 (Suppl C): 11–5.**

## ■ Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die koronare Manifestationsform der Atherosklerose dar. Als solche ist sie eine chronisch-progredient verlaufende und letztlich (im Hinblick auf eine *restitutio ad integrum*) unheilbare Erkrankung. Kardiovaskuläre Erkrankungen als Folge der Atherosklerose sind in den westlichen Industriestaaten und somit auch in Österreich für mehr als die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich (etwa 60 % davon sind auf ischämische Herzerkrankungen, insbesondere den Myokardinfarkt und auf den plötzlichen Herztod, zurückzuführen). Die Spielformen der Angina pectoris reichen von stummer Myokardischämie, stabiler und instabiler Angina pectoris über den akuten Myokardinfarkt bis hin zur ischämischen Kardiomyopathie und zum ischämie- bzw. arrhythmiebedingten plötzlichen Herztod. Ein akuter Myokardinfarkt ist in der Regel die Folge einer thrombotischen Okklusion einer Koronararterie (funktionelle Endarterien), wobei die Thrombusbildung nicht unbedingt an das Vorliegen einer vorbestehenden, signifikanten Lumeneinengung der Koronararterie gebunden ist. In etwa der Hälfte der Fälle ist die für eine instabile Angina oder den akuten Myokardinfarkt ausschlaggebende Koronarläsion eine Stenose mit einer Lumeneinengung von weniger als 50 %. Insgesamt korreliert jedoch das Risiko für ein akutes koronares Ereignis mit der Ausdehnung bzw. dem Schweregrad der koronarsklerotischen Veränderungen. Die Therapiemöglichkeiten der sym-

ptomatischen koronaren Herzkrankheit umfassen im wesentlichen die medikamentös-konservative Therapie inklusive Lebensstilmodifizierung einerseits und revaskularisierende Maßnahmen (interventionelle Kathetermethoden oder Bypasschirurgie) andererseits. Insgesamt müssen revaskularisierende Maßnahmen in der Regel als symptomatische Therapie (bei Patienten mit Angina pectoris und Ischämienachweis) angesehen werden, nur in Ausnahmefällen (Stenose des Hauptstamms der linken Herzkranzarterie, Dreifäßerkrankung und reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion) ist durch eine chirurgische Revaskularisation eine Verbesserung der Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität zu erwarten. Abgesehen von diesen spezifischen Situationen müssen konservativ-medikamentöse Therapiekonzepte, interventionelle Kathetertechniken und chirurgische Revaskularisationsmaßnahmen als komplementäre Therapiestrategie der koronaren Herzkrankheit angesehen werden. Für die Auswahl des Behandlungskonzepts muß stets das Risiko einer Revaskularisation mit dem Risiko eines konservativen Therapiemanagements sorgfältig abgewogen werden, wobei die klinische Symptomatik, die bestehende Vorbehandlung, die angiographisch dokumentierte Koronarmorphologie, Lokalisation und Ausmaß der Myokardischämie und die Begleitmorbidität mitberücksichtigt werden müssen. Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie sollte schließlich nach eingehender Beurteilung der klinischen Gesamtsituation, idealerweise im Rahmen eines interdisziplinären Konsiliums (Kardiologe, Kardiochirurg, Herzanästhesist) erfolgen. Nicht außer acht gelassen werden dürfen die persönlichen Vorstellungen, Ansprüche und Bedürfnisse des Patienten, der ganz wesentlich diesen Entscheidungsprozeß mitbeeinflusst und auch beeinflussen sollte. Unabhängig davon, ob eine revaskularisierende Maßnahme (interventionelle Kardiologie oder Herzchirurgie) er-

Aus der II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Krankenhaus der Kreuzschwestern, Wels

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. med. Johann Auer, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, AKH Wels, Grieskirchnerstraße 42, A-4600 Wels; E-Mail: johann.auer@khwels.at

forderlich ist oder primär ein konservativ-medikamentöses Management angestrebt wird, müssen in jedem Fall Maßnahmen der Sekundärprävention, wie Lebensstilmodifikation und medikamentöse Therapieoptionen, berücksichtigt werden, zumal für den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten die Beeinflussung der Progression der zugrundeliegenden chronischen Erkrankung, nämlich der Atherosklerose, entscheidende Bedeutung hat. Zusätzlich ist eine Risikostratifizierung jedes Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Auswurfraction, Arrhythmien, Spätpotentiale, Barorezeptorenreflex, QT-Dispersion, Herzfrequenzvariabilität etc.) anzustreben, um gegebenenfalls Therapiemaßnahmen entsprechend gewichten zu können. Die koronare Herzkrankheit ist eine chronisch-progressive Erkrankung und bedarf einer entsprechenden symptom- und patientenorientierten, individualisierten Behandlung, wobei für die Therapieauswahl (medikamentös vs. interventionell-chirurgisch) eine Reihe von Determinanten (Erfahrung und Einschätzung des Arztes, Patientenfaktoren wie Alter, Komorbidität und Koronarmorphologie und vor allem der Patientenwunsch) eine Rolle spielen. Eine koronare Herzkrankheit prägt einen Patienten und führt aufgrund der Chronizität zu entsprechenden psychischen Veränderungen, sodaß psychosomatische Aspekte der Erkrankung in das Behandlungskonzept miteinbezogen werden sollten.

## ■ Therapie der koronaren Herzkrankheit

### Therapieziele bei der koronaren Herzkrankheit

In der Behandlung der koronaren Herzkrankheit ist primär die Senkung der Ereignisrate (Mortalität, Koronarletalität, Myokardinfarkte, rezidivierende Angina, Insult, Herzinsuffizienz, Revaskularisationen) anzustreben (Abb. 1).

Zusätzlich ist die Zielsetzung der antianginösen Therapie vor allem die Verbesserung der Belastungstoleranz sowie die Reduktion von ischämiebedingten Folgeerscheinungen (ST-Streckendepression in der Ergometrie, Speicherdefekte in der Isotopendiagnostik). Die Beachtung ökonomischer Aspekte in der Therapieplanung gewinnt zunehmend an Bedeutung.

### Antianginöse Therapie (primär symptomatisch)

Die meisten Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris erhalten zunächst eine medikamentöse Behandlung. Für die antianginöse Therapie stehen vier Wirkstoffklassen zur

Verfügung, die ein differenziertes Vorgehen erlauben und die wahlweise als Monotherapien oder in Kombinationen in der Therapie der stabilen Angina pectoris zur Anwendung kommen können:

- Betablocker
- Kalziumantagonisten
- Nitrate
- Kaliumkanalöffner

Betablocker verringern durch Senkung der Pulsfrequenz und Herzmuskelkontraktilität den myokardialen Sauerstoffverbrauch und verbessern die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels, da in der längeren Diastole mehr Zeit für die Perfusion bleibt. Nitraten, Kalziumantagonisten und Kaliumkanalaktivatoren ist gemeinsam, daß sie gefäßerweiternd wirken und Koronarspasmen verhüten. Die Nitrate (Abb. 2) vermindern wegen ihrer venösen Selektivität auch Vorlast und Kammerdruck. Der Kaliumkanalöffner Nicorandil relaxiert die glatten Gefäßmuskeln der Koronarien, der systemischen Venen und der peripheren Arterien. Die Kalziumantagonisten vermindern die Angina über die direkte Erweiterung der Koronararterien und die Verringerung der Nachlast durch ihre gefäßdilatierenden Eigenschaften an den peripheren Arterien. Sie sind allerdings eine heterogene Wirkstoffgruppe: Die Dihydropyridine (Nifedipin, Nitrendipin, Lercanidipin, Nicardipin, Amlodipin) bewirken vor allem eine periphere arterielle Gefäßerweiterung, wobei Nicardipin eine größere Koronar-selektivität besitzt. Die antianginöse Wirkung von Verapamil entsteht zusätzlich über eine Bremsung der AV-Knotenüberleitung und negativ inotrope Effekte.

Diltiazem schließlich hat negative ino- und chronotrope Wirkungen und bewirkt eine Gefäßerweiterung mit zumindest einer gewissen Selektivität für die Koronararterien. Alle diese Angina-Medikamente sind in der Monotherapie zur Linderung der Symptome, Erhöhung der Belastbarkeit und Reduktion stiller Ischämien im Holter-EKG effektiv, wobei für keine Wirkstoffklasse eine Überlegenheit schlüssig nachgewiesen werden konnte. Bei chronischer stabiler Angina pectoris gibt es keine placebokontrollierten Mortalitätsstudien für alle Antianginosa-Klassen. Die klinische Praxis stützt sich auf Mortalitätsdaten aus Studien bei Patienten mit Myokardinfarkt (Betablocker) oder instabiler Angina und auf Untersuchungen mit Surrogat-Endpunkten, wie beispielweise die stumme Myokardischämie im Holter-EKG. In der Sekundärprävention nach Herzinfarkt haben Betablocker die Mortalität nachweislich kurz- und langfristig gesenkt. Bei chronischen Angina-Patienten mit asymptomatischer stummer Ischämie

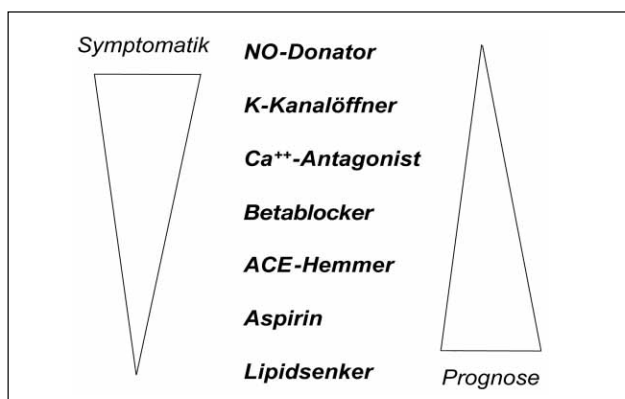


Abbildung 1: Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit

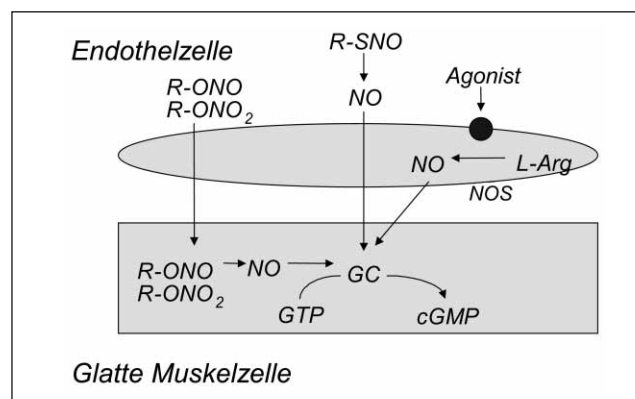


Abbildung 2: Nitrate – Wirkmechanismus

im Holter-EKG haben Betablocker im Vergleich zu Placebo das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse während einer achtmonatigen Studiendauer reduziert. Im Vergleich zu retardiertem Nifedipin bewirkte etwa Bisoprolol eine größere Reduktion ischämischer Episoden im EKG-Monitoring. Mortalitätsdaten zu den Kalziumantagonisten sind spärlich. Kurz wirkendes Nifedipin ist wahrscheinlich ungünstig. Bei akuten Koronarsyndromen hatten herzfrequenzsenkende Kalziumantagonisten neutrale oder geringfügig positive Effekte. Bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich kardialer Ereignisse im Vergleich zwischen Atenolol und Nifedipin beziehungsweise Metoprolol und Verapamil. Mortalitätsstudien mit Nitraten liegen nicht vor. Zwei große Sekundärpräventionsstudien bei Infarktpatienten ergaben für Nitrate keinen Mortalitätsvorteil.

Bei gestörter linksventrikulärer Funktion reduzieren ACE-Hemmer kardiovaskuläre Endpunkte. In der großen HOPE-Studie, in der mehr als die Hälfte der Teilnehmenden an chronischer Angina pectoris litt, war der ACE-Hemmer Ramipril dem Placebo hinsichtlich ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle überlegen. Weitere Studien laufen (ONTARGET).

Sublinguales Nitroglycerin ist zur Kupierung der akuten Attacke indiziert. Da zwischen den antianginösen Wirkstoffen keine Überlegenheiten auszumachen sind, wird die initiale Therapiewahl durch das individuelle Nebenwirkungsprofil geleitet. Die meisten Anfälle gehen mit einem ausgeprägten Pulsanstieg einher, weshalb Betablocker dank ihrer negativ chronotropen Wirkung als bevorzugte First-line-Medikamente gelten dürfen. Bei Unverträglichkeit sind Verapamil oder Diltiazem valuable Alternativen. Führt die initiale Monotherapie nicht zu einer adäquaten Symptombekämpfung, soll ein zweites Antianginosum hinzugefügt werden.

Grundsätzlich sollte bei Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden immer die Option einer Koronarangiographie und Koronarintervention (PTCA, Stent, Bypass) überlegt werden, da bei hochgradigen oder multiplen Stenosen auch unter Mehrfachkombinationen keine befriedigende Symptomkontrolle zu erreichen ist. Bis jetzt gibt es noch keine schlüssigen Daten zur Frage, ob die Angioplastie mit oder ohne Stent-Einlage Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris einen prognostischen Vorteil bietet.

#### Nicorandil in der Therapie der Angina pectoris

Im Rahmen einer Myokardischämie kommt es zu einem Anstieg des zellulären ADP-Gehaltes. Als Folge öffnen sich die Kaliumkanäle der Zelle, und Kaliumionen strömen vermehrt aus [1]. Die daraus resultierende Hyperpolarisation der Zellmembran bewirkt eine Blockade der Kalziumkanäle. Der erniedrigte intrazelluläre Kalziumspiegel führt zur Relaxation der koronaren Gefäßmuskulatur. In der Folge kommt es zu einer Zunahme des koronaren Blutflusses als „antiischämischer“ Mechanismus [2–7]. Es handelt sich um einen physiologischen Schutzeffekt. Genau in diesen Schutzprozeß greift Nicorandil als spezifischer kardiovaskulärer Kaliumkanalöffner selektiv ein und bewirkt dadurch zusätzlich eine Reduktion der Nachlast [8–9]. Nicorandil weist noch einen weiteren Wirkmechanismus auf, nämlich einen nitratähnlichen Effekt. Ein Anstieg des intrazellulären zyklischen GMP (c-GMP) führt zu einer vorwiegend venösen Vasodilatation und so zu einer Senkung der Vorlast. Während jedoch un-

ter Nitraten die Entwicklung eines Toleranzphänomens beobachtet werden kann, wie man unter kontinuierlicher Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks nachweisen kann, besteht dieses Toleranzphänomen unter kontinuierlicher Verabreichung von Nicorandil nicht [10]. Nicorandil vereint also einzelne Effekte der „traditionellen“ Antianginosa (orale Nitrate, Betablocker, Kalziumantagonisten). Zusätzlich könnten „kardioprotektive“ Effekte durch eine Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle vermittelt werden und eine klinische Rolle im Sinne einer ischämischen Präkonditionierung spielen. „Ischämische Präkonditionierung“ beschreibt Prozesse, die dazu führen, daß durch repetitive kurzfristige Ischämien der schädigende Effekt einer nachfolgenden kompletten Ischämie abgeschwächt werden kann. Klinische Beispiele der Bedeutung der ischämischen Präkonditionierung umfassen den Einfluß von kurzen Ischämieepisoden vor einem definitiven Myokardinfarkt („Präinfarktangina“) als möglichen protektiven Faktor für das Ausmaß der Nekrose und darüber hinaus das sogenannte „Walking through“-Phänomen bei der Angina pectoris. Die Kaliumkanalöffnung wird durch die gleichzeitige Anwendung von oralen Antidiabetika (vom Typ der Sulfonylharnstoffe) gehemmt. Dieser Mechanismus könnte eine Erklärung dafür bieten, daß in einzelnen Untersuchungen Hinweise darauf bestehen, daß bei Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, die Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu einer diabetischen Kontrollgruppe ohne Sulfonylharnstoffbehandlung erhöht ist.

#### Die IONA-Studie

Im Rahmen der IONA-Studie (Impact Of Nicorandil in Angina) [11] wurde rezent überprüft, ob unter einer Therapie mit Nicorandil bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris die Häufigkeit schwerwiegender koronarer Ereignisse verringert werden könnte. An dieser Studie waren rund 200 klinische Zentren und allgemeinmedizinische Praxen sowie 5126 Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris beteiligt. Die Patienten erhielten eine Standard-Basistherapie der koronaren Herzkrankheit (Aspirin, Statine etc.). Eingeschlossen wurden Patienten mit Angina pectoris, die ein insgesamt erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (erlittener Myokardinfarkt, Bypassoperation, Diabetes mellitus, Hypertonie etc.) aufwiesen. Wesentliche Zielsetzung der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie war der Nachweis einer Reduktion ischämischer Ereignisse unter der Nicorandil-Therapie im Vergleich zu einer Standardtherapie.

Nach Randomisierung erhielt die eine Hälfte zusätzlich zur üblichen antianginösen Therapie mit Betablockern, Nitraten oder Kalziumantagonisten zweimal täglich 20 mg Nicorandil oder Placebo. Primäre Studienendpunkte waren Tod durch KHK, nichttödlicher Infarkt und Krankenhauseinweisung wegen Brustschmerzen. Die Ergebnisse nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 1,6 Jahren sind kürzlich in der Zeitschrift „Lancet“ publiziert worden. In der Placebogruppe erreichten demnach 15,5 % der Patienten einen primären Endpunkt, in der Nicorandil-Gruppe waren es 13,1 %. Die relative Reduktion des Risikos betrug 17 % ( $p = 0,014$ ) (Abb. 3). In erster Linie war diese Reduktion des kombinierten Endpunktes durch eine Reduktion rezidivierender Angina pectoris-Beschwerden mit Hospitalisation bedingt. Die Gesamtmortalität war zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Im Hinblick auf den sekundären Endpunkt

(koronarer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt) zeigte sich unter Nicorandil ein Trend zu einer Reduktion um 21 % (4,2 % versus 5,2 %;  $p = 0,068$ ).

**Stellenwert von Nicorandil in der antianginösen Therapie**

Durch zahlreiche klinische Studien ist heute die Effektivität und Therapiesicherheit von Nicorandil beim Einsatz in der Behandlung der stabilen Angina pectoris belegt [12–17]. Bei wenig ausgeprägter Ischämie kann Nicorandil durchaus als Monotherapie zur Anwendung kommen. Hauptsächlich wird die Substanz jedoch als Kombinationspartner zu einer etablierten Therapie mit Betablockern und Kalziumantagonisten eingesetzt werden. Nicorandil kann zusätzlich bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung zum Einsatz kommen und ist aufgrund der Stoffwechselneutralität auch bei Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus geeignet. Zusätzlich ist aufgrund der fehlenden Toleranzentwicklung unter Nicorandil eine Kombination mit exzentrisch dosierten Nitraten zur antiischämischen Therapie im nitratfreien Intervall günstig. Aufgrund der fehlenden negativen Inotropie ist ein Einsatz von Nicorandil auch bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion möglich.

Mit der IONA-Studie [11] konnte nun ein eindeutiger Hinweis auf eine Reduktion ischämiebezogener klinischer Ereignisse unter Nicorandil bei Patienten mit Angina pectoris nachgewiesen werden (Tab. 1).

**Sekundärpräventive Maßnahmen (primär prognostisch)**

Dazu gehören die gerinnungsaktiven Medikamente wie Aspirin, Cumarine, die ACE-Hemmer und die Lipidsenker (Statine) sowie die Lebensstilmodifikation.

Während für die antianginöse Therapie bisher lediglich eine symptomlindernde Wirkung zweifelsfrei dokumentiert ist, verbessern Maßnahmen zur Verhinderung von Thrombose- und Atheromentwicklung die Prognose. So fand die Swedish Angina Pectoris Aspirin-Studie (SAPAT) eine 4,4%ige Reduktion des absoluten Risikos für Myokardinfarkt und plötzlichen Tod nach einer 50monatigen Kombinationsbehandlung mit Betablocker und Aspirin bei chronischer

Angina pectoris. Für Patienten mit Salicylat-Intoleranz bietet Clopidogrel eine etwas effektivere Alternative. In der kontrovers diskutierten Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment (AVERT)-Studie erwies sich die aggressive Lipidsenkung mit dem Statin der Koronarangioplastie hinsichtlich „harter“ kardiovaskulärer Endpunkte als ebenbürtig. Eine Reihe großer klinischer Studien (4S, LIPID, CARE, HPS, LIPS) konnte eine klare Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion unter Statintherapie zeigen, sodaß Statine für die meisten Patienten mit koronarer Herzkrankheit (jedenfalls für alle Patienten mit Hypercholesterinämie) indiziert sind. Es sind jedoch darüber hinaus auch die anzustrebenden Lifestyle-Modifikationen zu erwähnen: Gewichtskontrolle, körperliche Aktivität, Nikotinabstinenz.

**Therapie Nebenwirkungen, nichtindizierte Therapien und Kontraindikationen**

Hinsichtlich der antianginösen Therapie muß auf die Gefahren einer Kombination von Betablockern mit frequenzsenkenden Kalziumantagonisten (Verapamil oder Diltiazem) hingewiesen werden, zumal sich aus dieser Kombination eine erhebliche Bradykardieneigung ergeben kann. Eine ungerichtete, antiarrhythmische Therapie ist nicht indiziert (Mortalitätserhöhung durch Klasse-I-Antiarrhythmika wie Flecainid, Encainid und Moricizine [CAST-Studie]), lediglich Amiodaron findet bei symptomatischen ventrikulären Arrhythmien und reduzierter Pumpfunktion in den letzten Jahren zunehmend Verwendung. Die Kombination aus Cumarinen und Aspirin sollte nur bei ganz spezifischen Indikationen zum Einsatz kommen und nicht in der Routinetherapie Verwendung finden. In der Herzinsuffizienztherapie wurden in den letzten Jahren zusätzlich zur Standardbehandlung mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika vermehrt Betablocker (Carvedilol, Bisoprolol und retardiertes Metoprolol in sehr niedriger Anfangsdosierung und bei langsamer Dosissteigerung) eingesetzt.

**Revaskularisationsmaßnahmen (Abbildungen 4 und 5)**

Die interventionelle Kardiologie bietet die PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie), Stentimplantation und Spezialverfahren wie die Rotablation, Laserangioplastie und Atherektomie als revaskularisierende Maßnahmen an.

Beim Auftreten einer diffusen „In-Stent“-Rezidivstenose kommt zur Zeit die intravaskuläre Brachytherapie (Beta- oder Gamma-Strahler im „Afterloading“-Verfahren) zum Einsatz.

Zur Reduktion des Restenoserisikos nach Stentimplantation stehen seit einigen Monaten sogenannte „beschichtete“ Stents zur Verfügung. Die „Beschichtung“ mit einer antiproliferativ wirksamen Substanz (Sirolimus, Taxane etc.) reduziert die Intimaproliferation nach Stentimplantation und damit das Restenoserisiko.

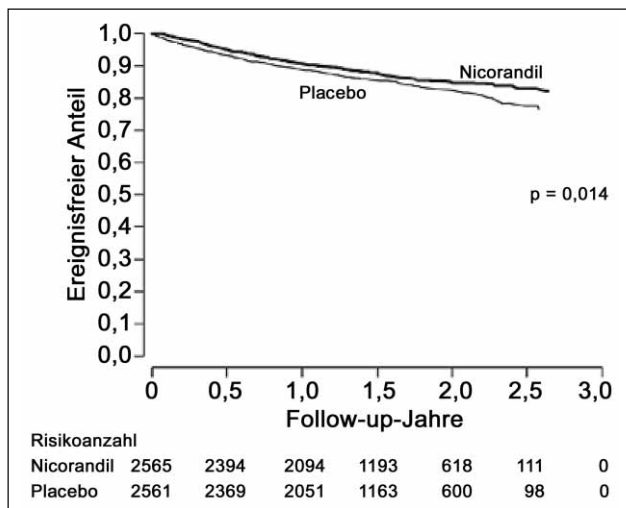
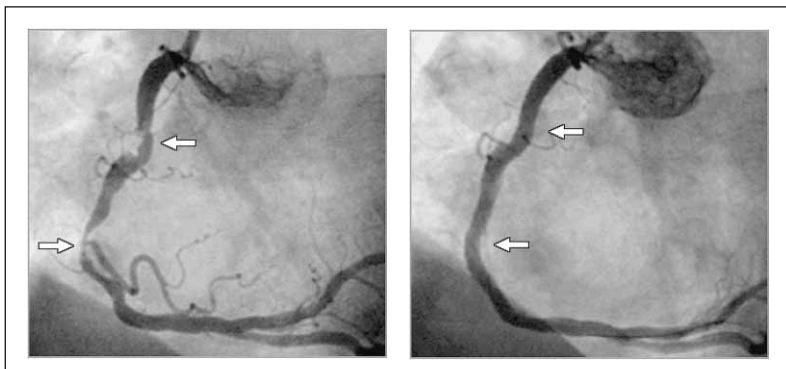


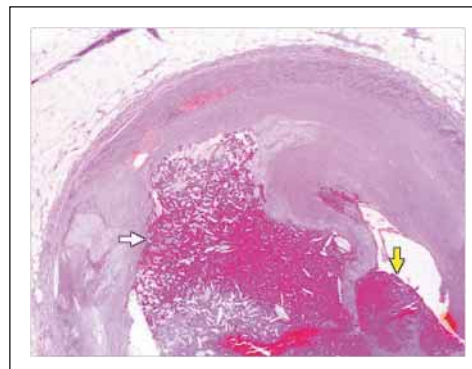
Abbildung 3: Primärer Endpunkt in der IONA-Studie (modifiziert nach [12])

Tabelle 1: Nicorandil in der Therapie der Angina pectoris

- Monotherapie der Angina pectoris
- Kombinationspartner bei therapierefraktärer (interventionell austherapierter) Angina pectoris (auch zu Nitraten!)
- Patienten mit Nitrattoleranz
- Kontraindikationen für Einzelsubstanzen (z. B. Betablocker)
- Hypotone Patienten
- Patienten mit Herzinsuffizienz, reduzierter EF



**Abbildung 4:** Links: Selektive Koronarangiographie mit Darstellung zweier Stenosen in der rechten Herzkranzarterie. Rechts: Selektive Koronarangiographie – Kontrollangiogramm nach PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) und Stentimplantation in die Stenosen in der rechten Herzkranzarterie.



**Abbildung 5:** Rupturierte atherosklerotische Plaque mit Thrombus bei akutem Koronarsyndrom

Als chirurgische Revaskularisationsmaßnahme steht die aortokoronare Bypassoperation sowohl unter Anwendung von Venenbypässen (Vena saphena magna-Graft) als auch von arteriellen Bypässen (linke und rechte Arteria thoracica interna bzw. Arteria mammaria interna und andere arterielle Grafts [A. gastroepiploica, A. lienalis, A. radialis]) zur Verfügung.

Eine Therapieoption bei fehlender Möglichkeit einer konventionellen Revaskularisation bietet die transmyokardiale Laserrevaskularisation.

Von zunehmender klinischer Bedeutung ist derzeit die minimalinvasive Bypasschirurgie (endoskopisch oder mit Minithorakotomie am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine).

Die chirurgische Revaskularisation und die interventionelle Kardiologie sind derzeit als einander ergänzende Therapieverfahren anzusehen; für den Einzelpatienten ist eine individualisierte Entscheidung erforderlich.

## Literatur

1. Noma A. ATP regulated K-channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147–8.
2. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Herrmann HC, Larskey WK. Adaption to ischaemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044–51.
3. Yellon DM, Alkhalaf AM, Puxley WB. Preconditioning in human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276–7.
4. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI-4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37–45.
5. Mason M, Yebson N, Patel D, Ilsley C. Ischemic preconditioning: Does it exist in

the clinical setting? *Br J Cardiol* 1997; 4: 108–10.

6. Yellon DM, Baxter GF, Marber MS. Angina reassessed: pain or protector? *Lancet* 1996; 347: 1059–62.
7. Lechleitner P. Klinische Bedeutung der ischämischen Präkonditionierung. *J Kardiologie* 1997; 4: 221–8.
8. Darius H, Ruprecht HJ, Mair J. Aktuelle Therapie der koronaren Herzkrankheit. *Der Internist* 1997; 38: 1168–78.
9. Eber B. Nicorandil versus Amlodipin bei der KHK – Ergebnisse der SWAN-Studie. *J Kardiologie* 1997; 4 (Sh 3): 21–3.
10. Gasser R, Eber B. Kaliumkanalöffner – die 4. Säule in der Therapie der stabilen Angina pectoris. *Arzt und Praxis* 1998; 52: 785–7.

11. The IONA Study Group: 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.
12. Auer J. Nicorandil – derzeitiger Stellenwert in der antianginösen Therapie. *Forum Dr Med* 1998; 15: 5–7.
13. Auer J, Eber B. KHK-Therapie – Ein Update. *Der Mediziner* 1999; 11: 9–14.
14. Auer J, Eber B. Neue therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der

koronaren Herzkrankheit. *Forum Dr Med* 1998; 10: 6–14.

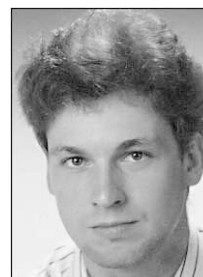
15. Auer J. Kaliumkanalöffner in der Therapie der koronaren Herzkrankheit – Kongresssplitter. *J Kardiologie* 1998; 5: 316–8.
16. Auer J. Kaliumkanalöffner in der Therapie der KHK. *Forum Dr Med* 1998; 13: 44–5.
17. Lesnfsky EJ. The IONA study: preparing the myocardium for ischaemia. *Lancet* 2002; 359: 1262.

Weitere Literatur bei den Verfassern.

## Univ.-Doz. Dr. med. Johann Auer

Geboren 1966 in Schärding/Inn, Oberösterreich. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1991. Von 1991 bis 1994 Turnusausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am AKH Wels und am Krankenhaus Braunau. Ab 1994 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am AKH Wels (1994–1996 Nephrologie und Hämatookologie, Vorstand: Prim. Dr. Kramar; ab 1996 Kardiologie, Vorstand: Prof. Dr. O. Pachinger, ab 1997 Prof. Dr. B. Eber). 1998–1999 I. Interne Abteilung mit Gastroenterologie und Hepatologie (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Knoflach); 1999: Facharzt für Innere Medizin; ab 2000: Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Kardiologie; ab 2001: Oberarzt an der II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber). 2003: Habilitation an der Universität Graz (Univ.-Prof. Dr. W. Klein).

Verfasser von mehr als 100 Original- und Übersichtsarbeiten sowie Autor von mehr als 60 Abstracts bzw. Vorträgen bei nationalen und internationalen wissenschaftlichen Veranstaltungen.



ABONNEMENTBESTELLUNG

# JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 60,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 60,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschritt

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---