

# Medikamentöse Therapie bei stabiler ischämischer Herzkrankheit

## Update der US-amerikanischen Guidelines

**Grundpfeiler der medikamentösen antiischämischen Therapie bei stabiler ischämischer Herzkrankheit bleiben Betablocker, Kalziumantagonisten und Nitrate sowie Ranolazin, Nicorandil und Ivabradin.**

### CIRCULATION

Die US-amerikanischen Guidelines zum Management von Patienten mit etablierter oder vermuteter ischämischer Herzkrankheit sind sehr umfangreich. Sie umfassen Kapitel zur Diagnostik und Risikoevaluation sowie zur Therapie. Hier werden nur die Aspekte der medikamentösen antiischämischen Behandlung zusammengefasst, die auch für die hausärztliche Praxis Relevanz haben (*Kasten 1*), ergänzt durch Hinweise zum Vorgehen, wenn diese Pharmakotherapie versagt (*Kasten 2*).

#### Betablocker

Betablocker werden zur initialen symptomatischen Therapie bei ischämischer Herzkrankheit empfohlen, da sie durch die Reduktion der Herzfrequenz den myokardialen Sauerstoffbedarf verringern und in der längerfristigen Anwendung die Wandspannung im linken Ventrikel verringern. Die Betablockerlangzeittherapie wird gut vertragen, reduziert die

Ischämiebelastung und verbessert das Überleben bei Koronarpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Status nach Myokardinfarkt, insbesondere wenn sie zusammen mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems verabreicht werden. Eine Metaanalyse zu Vergleichsstudien von Betablockern und Kalziumantagonisten ergab vernachlässigbare Unterschiede bei den kurzfristigen (6 Wochen bis 6 Monate) Mortalitäts- und Herzinfarkttraten. Hinsichtlich der Symptomkontrolle schnitten Betablocker besser ab, und auch die Nebenwirkungen waren geringer, besonders im Vergleich zu Nifedipin (Adalat® oder Generika). Allerdings können Nebenwirkungen auch unter Betablockern die Therapie erschweren. Dazu gehören insbesondere Müdigkeit, sexuelle Dysfunktionen oder Schlafstörungen. Bei Patienten mit vasospastischer (Prinzmetal-) Angina kann eine Verschlechterung der Symptomatik durch Betablocker mit alphaadrenerger Blockade (z.B. Labetalol [Trandate®] oder Carvedilol [Dilatrend® oder Generika]) oder mit direkt vasodilatierenden Eigenschaften (Nebivolol [Nebilet® oder Generika]) vermieden werden.

#### Kalziumantagonisten

Wenn Nebenwirkungen oder Kontraindikationen den Einsatz von Betablockern einschränken, werden Kalziumantagonisten zur Symptomlinderung empfohlen. Alle Klassen verbessern die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels und reduzieren den myokardialen Sauerstoffbedarf. Die Nicht-Dihydropyridin-Vertreter wie Verapamil (Isoptin®, Flamon®) oder in geringerem Ausmass auch Diltiazem (Dilzem® oder Generika) können den kardialen Schrittmacher und die Reizleitung hemmen, was zu Bradykardie und einer Verschlechterung vorbestehender Überleitungsstörungen führen kann. Die Verschreibung muss also individualisiert erfolgen.

Dihydropyridine bieten gegenüber den anderen Kalziumantagonisten Vorteile bei Sick-Sinus-Syndrom, Sinusbradykardie und AV-Überleitungsstörungen. Vorsicht ist jedoch geboten bei schwerer Aortenstenose.

Medikamenteninteraktionen sind bei Kalziumantagonisten wegen des ausgeprägten First-Pass-Metabolismus über das Zytochrom-P450-System (z.B. CYP3A4) zahlreich.

Eine Kombination von Verapamil oder Diltiazem mit Betablockern ist wegen der Gefahr von potenziell schwerwiegenden Auswirkungen auf die AV-Überleitung, die Herzfrequenz und die kardiale Kontraktilität zu vermeiden.

Insgesamt werden Kalziumantagonisten, vor allem Diltiazem, gut vertragen. Wichtigere Nebenwirkungen der Dihydropyridine sind Vasodilatation und Hypotonie mit entsprechenden

## Merksätze

- ❖ Betablocker sind Medikamente erster Wahl zur initialen symptomatischen Therapie bei ischämischer Herzkrankheit.
- ❖ Kalziumantagonisten oder lang wirksame Nitrate sind bei Betablockerkontraindikationen oder -unverträglichkeit eine gute Alternative.
- ❖ Sublinguales Nitroglycerin oder Nitroglycerinspray wird zur raschen Symptomlinderung im pektanginösen Anfall empfohlen.
- ❖ Ranolazin ist zur symptomatischen Therapie ein Ersatz für Betablocker oder Kalziumantagonisten, wenn diese nicht eingesetzt werden können oder nicht ausreichend wirksam waren.
- ❖ Akupunktur kann bei symptomatischer ischämischer Herzkrankheit nicht empfohlen werden.

**Kasten 1:**

**Empfehlungen zur medikamentösen Symptomlinderung bei stabiler ischämischer Herzkrankheit**

**Klasse I**

- ❖ Betablocker sollten zur initialen symptomatischen Therapie verschrieben werden (Evidenzgrad: B).
- ❖ Kalziumantagonisten oder lang wirksame Nitrate sollten bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Betablockern verschrieben werden (Evidenzgrad: B).
- ❖ Kalziumantagonisten oder lang wirksame Nitrate sollten in Kombination mit Betablockern verschrieben werden, wenn die initiale Behandlung mit Betablockern allein nicht erfolgreich war (Evidenzgrad: B).
- ❖ Sublinguales Nitroglycerin oder Nitroglycerinspray wird zur raschen Symptomlinderung bei Angina pectoris empfohlen (Evidenzgrad: B).

**Klasse II**

- ❖ Die Behandlung mit einem lang wirksamen Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (Verapamil oder Diltiazem) anstatt eines Betablockers ist eine vernünftige Alternative (Evidenzgrad: B).
- ❖ Ranolazin kann zur Symptomlinderung nützlich sein als Ersatz für Betablocker, wenn deren Einsatz in der initialen Therapie zu inakzeptablen Nebenwirkungen geführt hat, ineffektiv oder kontraindiziert ist (Evidenzgrad: B).
- ❖ Ranolazin in Kombination mit Betablockern kann zur Symptomlinderung nützlich sein, wenn die initiale Therapie mit Betablockern allein nicht erfolgreich war (Evidenzgrad: A).

Symptomen, ferner periphere Ödeme. Verapamil kann vor allem bei älteren Patienten schwere Obstipation verursachen.

**Nitrate**

Nitrate sind bei allen Formen von Angina pectoris wirksam. In der Langzeittherapie können sich die kurzfristig günstigen antiischämischen Auswirkungen von Nitraten in ihr Gegenteil verwandeln, wenn die kumulierte Einwirkung freier Sauerstoffradikale die Endothelfunktion schädigt und zu einer arteriellen Überempfindlichkeit gegenüber Vasokonstriktoren wie Angiotensin II führt. Diese Veränderungen hängen weder von der Nitratdosis noch von nitratfreien Intervallen ab und können eine Absenkung der Angina-schwelle im nitratfreien Intervall bewirken.

Alle Patienten mit symptomatischer ischämischer Herzkrankheit sollten sublinguale Nitroglycerinpräparate oder Nitroglycerinspray zur raschen Symptomlinderung verschrieben erhalten. Lang wirksame Nitroglycerinpräparate werden empfohlen, wenn die initiale Behandlung mit Betablockern oder Nicht-Dipyridin-Kalziumantagonisten kontraindiziert, unverträglich oder nicht ausreichend war. Bei allen verschiedenen Präparaten und Darreichungsformen ist eine individuelle Dosistitration notwendig, und mit allen sollte ein tägliches nitratfreies Intervall von 10 bis 14 Stunden eingehalten werden, um die Entwicklung einer Nitrattoleranz zu vermeiden.

**Ranolazin**

Ranolazin (Ranexa®) hemmt den späten Natriumeinstrom und vermindert so den natriumabhängigen Kalziumeinstrom bei ischämischen Störungen. Das führt zu einer Verbesserung der diastolischen Ventrikelentspannung und des Sauerstoffverbrauchs. In kontrollierten Studien wurden lediglich minimale Absenkungen der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks beobachtet, daher ist die Substanz eine attraktive Alternative bei Patienten mit Bradykardie oder vorbestehendem tiefem Blutdruck. Ranolazin ist derzeit indiziert bei chronischer Angina pectoris und kann in Kombination mit Betablockern, Nitraten, Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorblockern sowie Plättchenhemmern und Lipidsenkern eingesetzt werden.

Die Retardformulierung von Ranolazin vermindert die Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen, verbessert die Leistung unter Anstrengung und verzögert das Auftreten einer anstrengungsinduzierten Angina und ST-Absenkung.

Ranolazin verlängert unter der empfohlenen maximalen Dosis das QTc-Intervall um zirka 6 msec. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom war in einer grossen Studie kein erhöhtes Risiko für Proarrhythmien oder plötzliche Todesfälle erkennbar, vielmehr waren Rhythmusstörungen inklusive neu aufgetretenen Vorhofflimmerns im Vergleich zu Placebo seltener (80% vs. 87%).

Auch Ranolazin wird über das Zytochrom-P-System metabolisiert, weshalb die Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Azol-Antimykotika, Makrolide, Proteasehemmer, Grapefruitsaft und -produkte etc.) kontraindiziert ist. Dosisanpassungen sind erforderlich bei mässigen CYP3A4-Hemmern wie Diltiazem und Verapamil. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Simvastatin (Zocor® oder Generika) werden die Konzentrationen dieses Wirkstoffs und seiner aktiven Metaboliten verdoppelt. Bei gleichzeitiger Einnahme von CYP2D6-Hemmern ist mit Ausnahme von trizyklischen Antidepressiva und gewissen Antipsychotika keine Dosisanpassung notwendig.

Ranolazin wird gut vertragen, hauptsächliche Nebenwirkungen sind Obstipation, Nausea, Benommenheit und Kopfschmerzen. Synkopen kommen bei weniger als 1 Prozent vor.

**Nicorandil und Ivabradin**

Nicorandil und Ivabradin finden in den US-amerikanischen Guidelines Erwähnung, obwohl diese Substanzen in den USA zurzeit nicht verfügbar sind.

Die antianginöse Wirksamkeit und die Sicherheit von Nicorandil (Dancor®, Nicorandil Rivopharm®) sind vergleichbar mit derjenigen von oralen Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit rund 5000 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris brachte Nicorandil zusätzlich zur Standardtherapie eine relative Risikoreduktion von 17 Prozent bei einem zusammengesetzten Endpunkt aus Koronartod, nicht tödlichem Herzinfarkt oder Hospitalisation wegen kardialen Brustschmerzes.

Ivabradin (Procoralan®) wirkt direkt an den Schrittmacherzellen im Sinusknoten und bewirkt eine Verlangsamung der Herzfrequenz mit einer Verlängerung der Diastole und dadurch einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbalance. Ivabradin verbessert die Belastbarkeit und vermindert

**Kasten 2:**

**Alternativtherapien zur Symptomlinderung bei Patienten mit refraktärer Angina pectoris**

**Klasse IIb**

- ❖ Die externe Gegenpulsation (enhanced external counterpulsation [EECP]) kommt bei refraktärer Angina pectoris in Betracht (Evidenzgrad: B).
- ❖ Die Rückenmarksstimulation kommt bei refraktärer Angina pectoris in Betracht (Evidenzgrad: C).
- ❖ Die transmyokardiale Revaskularisation (TMR) kommt bei refraktärer Angina pectoris in Betracht (Evidenzgrad: B).

**Klasse III: kein Behandlungsnutzen**

- ❖ Akupunktur sollte zur Symptomlinderung oder Reduktion der kardiovaskulären Risiken bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad: C).

bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris im Vergleich zu Atenolol die Häufigkeit anginöser Beschwerden. Ivabradin ist indiziert bei Betablockerkontraindikation oder -unverträglichkeit. Häufigste Nebenwirkung sind Phosphene. Diese vorübergehenden Lichtempfindungsphänomene im Auge verschwinden jedoch bei 77 Prozent ohne Absetzen des Medikaments.

**Therapeutische Optionen bei refraktärer Angina pectoris**

Bei Angina-pectoris-Patienten, deren Schmerzen mit Medikamenten nicht ausreichend behandelt werden können und

deren koronare Gefäßveränderungen einer chirurgischen oder perkutanen Revaskularisation nicht zugänglich sind, kommen verschiedene Massnahmen oder Eingriffe infrage. Ihr Stellenwert ist jedoch nicht abschliessend geklärt (Kasten 2). Wie häufig diese klinische Situation ist, bleibt vorderhand ebenfalls unklar. Registerdaten lassen den Schluss zu, dass ungefähr 10 Prozent der Patienten, die wegen symptomatischer ischämischer Herzkrankheit zur Angiografie kommen, eine Koronar Anatomie aufweisen, die durch Revaskularisation nicht gebessert werden kann.

Für transmyokardiale Revaskularisation (TMR), externe Gegenpulsation (enhanced external counterpulsation [EECP]) sowie Rückenmarksstimulation liegen Studien unterschiedlicher Methodik und Güte vor, die auf einen Nutzen bei ausgewählten Patienten hinweisen. Die mancherorts durchgeführte Akupunktur zur Linderung anginöser Schmerzen ist demgegenüber nicht rigoros studiert worden. Die US-amerikanischen Guidelines empfehlen dieses Vorgehen daher ausdrücklich nicht. ❖

**Halid Bas**

Fihn S.D. et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126: e354–e471.

Interessenlage: Die Originalpublikation hält fest: «The Task Force makes every effort to avoid actual, potential, or perceived conflicts of interest that may arise as a result of industry relationships or personal interests among the members of the writing committee.» Die für die Guidelines verantwortlichen Organisationen haben sich umfangreiche Vorgaben zur Eindämmung von Interessenkonflikten gegeben.