

# Stabile Angina pectoris

Leitsymptome, Diagnostik und Therapie

Eine stabile Angina pectoris ist Ausdruck einer hochgradigen Koronarstenose und muss von einer instabilen Angina pectoris und natürlich von einem Herzinfarkt abgegrenzt werden. Bei der Therapie kommt es zum einen darauf an, die Grunderkrankung zu behandeln (vasoprotektive Therapie), zum anderen, die Beschwerden zu lindern. Zudem drängen neue Medikamente auf den Markt, die die Sauerstoffversorgung verbessern sollen.

**ANDREAS MÜGGE**

Angina pectoris (Brustbeklemmung) ist das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit (KHK). Diese ist Folge eines chronischen Entzündungsprozesses, der in Abhängigkeit vom Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen) und familiärer Vorbelastung individuell unterschiedlich rasch verläuft.

## Plaquebildung und Plaqueruptur

Der Erkrankungsprozess führt zu einer Plauebildung, die über Jahrzehnte klinisch stumm verlaufen kann. Zunächst wird die Plauebildung durch eine Zunahme des Gefäßdurchmessers kompensiert («Remodeling»). Erst im Verlauf erschöpft sich dieser Kompensationsmechanismus, und es bildet sich eine Stenose (Abbildung 1).

## Instabile und stabile Angina pectoris

Wird das Koronargefäßlumen durch eine unversehrte Plaue um mehr als 50 Prozent eingeengt, kommt es unter körperlicher Belastung zu Durchblutungsstörungen. Diese erzeugen ein «Missempfinden» – die Angina pectoris. Ist das Herzkranzgefäß um mehr als 90 Prozent eingeengt, stellen sich Angina-pectoris-Beschwerden bereits unter Ruhebedingungen ein.

Dieses Krankheitsgeschehen wird stabile Angina pectoris genannt. Das Beschwerdebild ist reproduzierbar und über einen längeren Zeitraum berechenbar.

Eine Plaue kann jederzeit einreißen, es entsteht unmittelbar eine Plättchenaggregation, die das verbleibende Restlumen partiell oder vollständig verlegt. Gerade cholesterinreiche Plaques im frühen Stadium der Arteriosklerose zeigen diese Neigung zur Plaqueruptur. Dieses Phänomen mag erklären, warum eine Angina-pectoris-Symptomatik plötzlich ohne Vorwarnung und unabhängig von Belastungen auftreten kann. Dieses Szenario wird akutes Koronarsyndrom, die damit verbundenen Brustbeschwerden werden instabile Angina pectoris genannt. Bei einem kompletten Koronarverschluss sterben nach etwa 30 Minuten die nicht mehr durchbluteten Herzmuskelzellen ab, der irreversible Untergang von Herzmuskelgewebe wird als akuter Herzinfarkt definiert.

Verdächtig für das Vorliegen einer instabilen Angina pectoris sind folgende Umstände:

- neu auftretende Brustbeschwerden im Sinne einer Angina pectoris
- plötzliche Zunahme der Intensität oder Dauer von Angina-pectoris-Beschwerden
- in Ruhe auftretende Angina-pectoris-Beschwerden.

## Merksätze .....

- Bei Einengung einer Koronararterie um mehr als 50 Prozent kommt es bei Belastung zur Angina pectoris, bei mehr als 90 Prozent stellen sich die Beschwerden bereits unter Ruhebedingungen ein.
- Die antianginöse Therapie besteht aus Nitraten, Betablockern oder lang wirksamen Kalziumantagonisten, allein oder in Kombination.
- Die Wirkung der neuen Medikamente zur Therapie der stabilen Angina pectoris beruht vor allem auf einer metabolischen Steigerung der Belastbarkeit des Herzens.
- Für Patienten mit refraktärer Angina pectoris steht ein neues schmerztherapeutisches Verfahren, die Spinal-Cord-Stimulation, zur Verfügung.

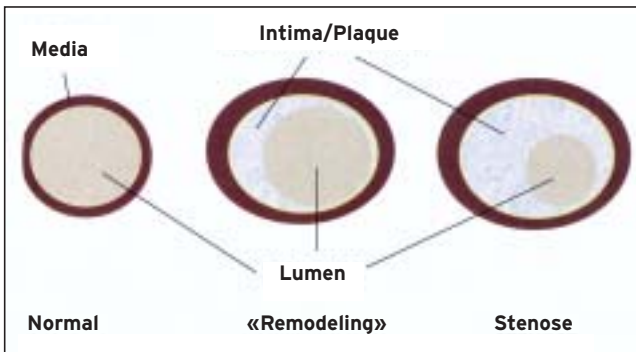


Abbildung 1: Plaques führen anfänglich nicht zu einer Einengung des Lumens, sondern es kommt zu einer Zunahme des Gefäßdurchmessers («Remodeling»). Erst wenn dieser Mechanismus versagt, entsteht eine Stenose.

Bei Verdacht auf eine instabile Angina pectoris muss ohne Zeitverlust eine Abklärung in einem Krankenhaus, am besten mit einer spezialisierten Einrichtung wie einer Chest-Pain-Unit (Herzschmerz-Ambulanz), erfolgen. In der Regel wird rasch koronarangiografiert, um Hochrisikopatienten zu identifizieren und gegebenenfalls einen drohenden Infarkt abzuwenden.

**Symptomenspektrum**

Die Angina pectoris kann sich sehr variabel präsentieren (Abbildung 2). Viele Betroffene klagen nicht über Schmerzen, sondern zum Beispiel über ein Beklemmungsgefühl, Brustenge, Brennen, starken Druck oder einen Reif um den Brustkorb. Die Beschwerden sind nicht punktuell, sondern eher «flächig», sie können nicht durch Druck auf die Rippen ausgelöst werden. Häufig geht die Angina pectoris mit einem Angstgefühl und vagalen Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbruch einher oder mit Luftnot.

Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum Herzinfarkt ist, dass die stabile Angina pectoris unter Ruhebedingungen oder nach Gabe von nitrohaltigen Medikamenten (Nitrospray oder Nitrokapseln) innerhalb von wenigen Minuten vollständig reversibel ist. Dauern Angina-pectoris-Beschwerden länger als 20 Minuten an, muss an einen Herzinfarkt gedacht werden. Als klinisch brauchbar hat sich eine Klassifikation der Angina pectoris in «typisch», «atypisch» und «nicht kardial» erwiesen.

**Typische Angina pectoris**

- retrosternales Druck- oder Engegefühl
- unter körperlichem oder emotionalem Stress auftretend
- vollständig reversibel unter Ruhe oder innerhalb von Minuten nach Gabe von Nitrospray/-kapseln.

**Atypische Angina pectoris**

- nur zwei der Kriterien treffen zu.

**Verdacht auf nicht kardialen Brustschmerz**

- nur ein oder kein Kriterium trifft zu.

Eine atypische Angina pectoris ist bei einzelnen Patientengruppen gehäuft zu beobachten, zum Beispiel bei Frauen oder bei Patienten mit diabetischer Neuropathie.

**Basismassnahmen bei stabiler Angina pectoris**

Die Therapie verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele: Symptomfreiheit und Verbesserung der Prognose durch Behandlung der Grunderkrankung. Uns steht ein ganzes Arsenal an Möglichkeiten zur Verfügung (Abbildung 3). Bevor dieses Arsenal aber geöffnet wird, sollten Begleiterkrankungen, die eine Angina-pectoris-Symptomatik erschweren können, erkannt und behandelt werden. Dazu gehören in erster Linie die Anämie, der schlecht kontrollierte Blutdruck und eine Hyperthyreose.

**Antianginöse Therapie**

Basis der antianginösen Therapie ist eine Therapie mit Nitraten, Betablockern oder lang wirksamen Kalziumantagonisten, allein oder in Kombination. Metaanalysen von über 90 randomisierten Studien lassen keinen Vorteil der Betablocker über die Kalziumantagonisten erkennen, vergleichende Studien mit Nitraten gibt es zu wenige, um gegenüber Nitraten einen Unterschied nachzuweisen. Die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften favorisieren – auch ohne Evidenz – Betablocker als First-Line-Medikamente in der Behandlung der stabilen Angina pectoris.

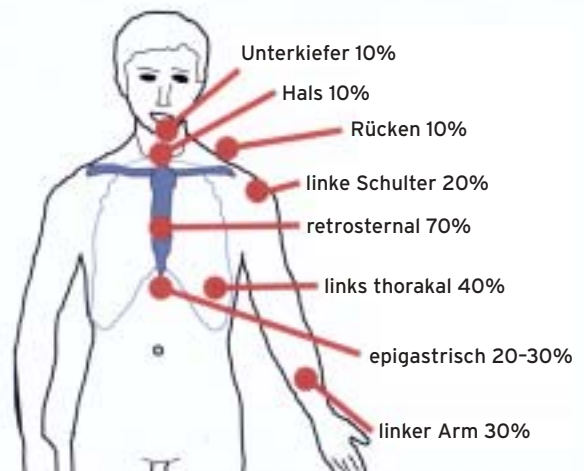


Abbildung 2: Mögliche Lokalisationen von Beschwerden bei Angina pectoris.

Ein Wort zur Verträglichkeit von Betablockern: Erkrankungen wie COPD oder pAVK stellen keine Kontraindikationen dar, eine antianginöse Therapie mit Betablockern wird bei diesen Patienten in der Regel besser vertragen als vielleicht erwartet. Betablocker sollten aber mit Kalziumantagonisten vom Diltiazem- und Verapamiltyp nicht kombiniert werden.

Die Nitrate unterscheiden sich im Wirkbeginn und in der Wirkdauer (Tabelle). Der beste Weg, eine Nitratintoleranz zu verhindern, ist eine intermittierende Gabe von Nitraten mit nächtlichen Pausen. Nitrate sollten nicht gleichzeitig mit selektiven Phosphodiesterase-5-Hemmern wie Sildenafil (Viagra®) eingenommen werden, der zeitliche Abstand sollte bei mindestens 24 Stunden liegen. Nehmen KHK-Patienten regelmässig PDE-5-Hemmer ein, sollte die antianginöse Therapie gänzlich auf Betablocker und Kalziumantagonisten umgestellt werden.

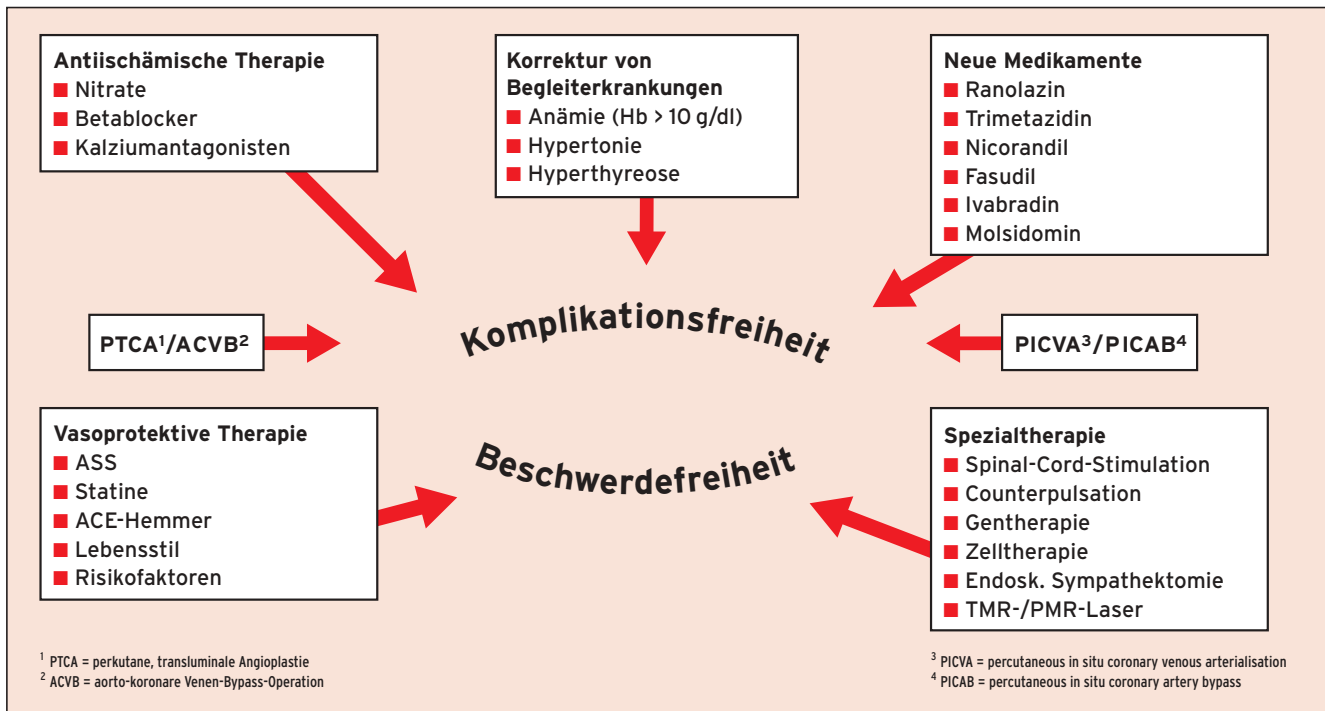


Abbildung 3: Therapie der stabilen Angina pectoris

### Vasoprotektive Therapie

Ein wesentlicher Eckpfeiler in der Behandlung der Angina pectoris sind Massnahmen, die die Progression der Grunderkrankung verhindern (Abbildung 3).

Das LDL-Cholesterin bei KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris sollte unter 100 mg/dl liegen, bei multiplen Risikofaktoren unter 70 mg/dl.

Zwei Studien – EUROPA und HOPE – belegen einen vaskuloprotektiven Benefit einer ACE-Hemmertherapie. Die europäischen Leitlinien von 2006 empfehlen eine ACE-Hemmertherapie bei Zustand nach Myokardinfarkt, Hypertonie, LV-Dysfunktion, Diabetes oder Nierenfunktionsstörung.

### Neue Medikamente

Zusätzlich zu diesen Basismedikamenten sind eine ganze Reihe von neuen Substanzen entwickelt worden, die teilweise auch bereits im Handel verfügbar sind. Summarisch lässt sich anmerken, dass die neuen Substanzen im Wesentlichen von einer metabolischen, weniger hämodynamischen Seite her die Belastbarkeit des Herzens erhöhen und Angina-pectoris-Anfälle reduzieren.

*Ranolazin* (Ranexa®, nicht im CH-Kompendium) erhöht die Glukosemetabolisierung des Herzens, die Hauptwirkung ist eine Hemmung von Natriumkanälen, dadurch wird eine Kalziumüberladung der Herzzelle verhindert (Zelle verarmt an Natrium, der Natrium-Kalzium-Transporter sorgt für eine Vermeidung eines Kalzium-Overloads). In der ERICA-Studie konnte der zusätzliche Nutzen dieses Therapieprinzips demonstriert werden. Unklar ist, ob diese Substanz nur symptomatisch hilft oder auch prognostisch einen Benefit hat. Ein interessanter Nebeneffekt ist, dass bei Diabetespatienten der HbA<sub>1c</sub>-Wert ab-

nimmt. Nicht überraschend konzentriert sich daher die Vermarktung von Ranolazin auf Diabetespatienten mit Angina pectoris.

*Trimetazidin* (nicht im CH-Kompendium) wirkt nur metabolisch, der Energiestoffwechsel des Herzens wird von einer Fettsäuren- zu einer Glukosemetabolisierung verändert, dadurch schöpft das Herz mehr ATP pro Sauerstoffeinheit. In mehr als 23 Studien wurde gezeigt, dass diese Substanz allein oder in Kombination die Belastbarkeit erhöht und Angina-pectoris-Anfälle reduziert. Nebenwirkungen wie bei Ranolazin (Übelkeit und Schwindel) treten weniger auf.

*Nicorandil* (Dancor®) verfügt über zwei Wirkmechanismen: Es hat Nitrateigenschaften, zusätzlich öffnet es die ATP-abhängigen Kaliumkanäle am Herzen. Der letztere Punkt ist interessant, denn über diese Kanäle wird das Phänomen der ischämischen Präkonditionierung vermittelt, das heisst, dass wiederholte Episoden von kurzen Ischämien die Toleranz des Herzens für folgende Ischämien erhöhen. Im IONA-Trial senkte Nicorandil kardiovaskuläre Endpunkte wie Tod und Myokardinfarkt. Dies ist insofern bemerkenswert, da keine andere antianginöse Substanz bisher diesen prognostischen Endpunkt positiv beeinflussen konnte.

*Ivabradin* (Procoralan®) hemmt If-Kaliumkanäle im Sinusknoten und senkt darüber hinaus die Herzfrequenz. Bei über 5000 Patienten konnte gezeigt werden, dass sich die Belastbarkeit und die Symptomatik von Patienten mit stabiler Angina pectoris bessern liessen. Die Hauptindikation wird für KHK-Patienten gesehen, die einen Betablocker nicht oder nur eingeschränkt tolerieren. In der im Jahr 2008 publizierten BEAUTIFUL-Studie verbesserte eine Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin jedoch nicht die Prognose von Patienten mit einer KHK und reduzierter LV-Funktion.

**Tabelle: Am häufigsten verwendete Nitrate in der Schweiz**

Organische Nitrate	Darreichungsform	Wirkbeginn	Wirkdauer
		min	h
Glyceroltrinitrat (GNT)	Spray	1	0,5
(Nitroderm®, Nitroglycerin Streuli®, Nitrolingual, Trinitrin Simplex Laleuf®)	Tablette	2-5	1-2
	Patch	5-10	4-8
Isosorbiddinitrat (Isoket®, Sorbidilat®)	Tablette	1-2	1
	Slow Release	10-30	8-12
Isosorbid-5-Mononitrat (Corangin®)	Spray	10-20	4-6
	Tablette	10-30	1-2

*Fasudil* ist ein Hemmer der rho-Kinase, ein kleines Molekül, das in der Signalkaskade für die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur von Bedeutung ist. *Fasudil* kann die Belastungsdauer bis zum Auftreten von ST-Senkungen verlängern, es ist jedoch noch nicht geklärt, ob damit auch die Angina-pectoris-Symptomatik zu behandeln ist.

*Molsidomin* (Corvaton®) ist ein NO-Donor und benötigt keine Biotransformation wie die Nitrate, um Gefässe zu relaxieren. Es wird in Deutschland anstelle von Nitraten, aber auch in Kombination mit Nitraten verabreicht und ist ebenso wie Nitrate in der Lage, die Belastungsdauer zu verbessern und die Anzahl von Angina-pectoris-Anfällen zu reduzieren. Schwierig einzuschätzen ist mit der NO-Freisetzung die gleichzeitige Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Ob dieses (biochemische) Phänomen von klinischer Relevanz ist, ist unklar.

**Interventionen**

Kann medikamentös keine Beschwerdefreiheit erreicht werden, sind Interventionen hilfreich und auch erst dann indiziert. Wir verfügen über die Möglichkeit einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTCA, Ballonkatheter) und über die aorto-koronare Venen-Bypass-Operation (ACVB). Patienten mit einer koronaren Ein- oder Zwei-Gefäss-Krankheit (d.h. eines oder zwei der grossen Koronargefässe sind erkrankt) werden in der Regel mittels einer PTCA im Herzkatheterlabor behandelt, solche mit einer Drei-Gefäss-Krankheit oder Läsionen am linken Hauptstamm werden in der Regel einer ACVB-Operation unterzogen. Der wichtigste diagnostische Schritt vor einer geplanten Koronarintervention ist die Klärung der Frage, ob die zur Revaskularisierung (sei es PTCA oder ACVB-Op.) vorgesehene Stenosen überhaupt das klinische Beschwerdebild verursachen. Die vielerorts zu beobachtende Praxis, im Zweifelsfall zunächst zu dilatieren und dann klinisch abzuwarten, ob dieser Eingriff auch helfen wird, ist meines Erachtens nicht mit einem hohen Qualitätsstandard vereinbar.

Man muss sich darüber im Klaren sein, dass mit der PTCA beziehungsweise ACVB-Operation die regionale Minderperfusion

am Herzen korrigiert und damit typische Beschwerden gelindert werden können, aber dass mit diesem Eingriff nicht die Grunderkrankung beherrscht wird oder Komplikationen der Grunderkrankung wie Myokardinfarkt verhindert werden.

**Koronarangiografie: Ja oder Nein?**

An die Frage nach einer Intervention ist auch die Frage nach einer diagnostischen Koronarangiografie gekoppelt. Die nationalen Leitlinien sehen eine Klasse-IA-Indikation, wenn eine Angina pectoris auf niedrigem Belastungsniveau unter Medikation besteht beziehungsweise neu auftritt oder bei Hochrisikopatienten mit positiven Stresstests, die grosse Perfusionsdefekte vermuten lassen. Generell lässt sich

anmerken, dass es bei einer typischen Angina-pectoris-Symptomatik weniger darauf ankommt, die zugrunde liegende KHK nachzuweisen, als anhand der Komorbidität, der Belastbarkeit, des Ausmasses der Grösse der Minderperfusion, der linksventrikulären Pumpfunktion und des aktuellen Koronarstatus (Hauptstammstenose, proximal gelegene Läsionen, dominante Gefässe) Hochrisikopatienten zu identifizieren.

**Neue Techniken**

Zurzeit erforscht werden weitere Interventionstechniken, bei denen perkutan von einem Koronargefäss aus ein künstlicher Shunt in eine Koronarvene geschaffen wird und eine Region des Herzens sozusagen retrograd über die Koronarvenen perfundiert wird (PICVA = percutaneous in situ coronary venous arterialisation). In einem anderen Ansatz wird ein Shunt vor und nach einer Koronarstenose künstlich erzeugt, sodass das Blut an der Stenose vorbei «gebypass» wird (PICAB = percutaneous in situ coronary artery bypass). Diese Verfahren sind noch klinisch experimentell, die Komplikationsraten sind hoch, sodass es noch nicht absehbar ist, ob diese Techniken in den klinischen Alltag Einzug halten werden.

Andere Techniken haben jedoch das experimentelle Stadium bereits verlassen und wurden mehr oder weniger unter klinischen Bedingungen erprobt. Diese Verfahren reichen von der endoskopischen Sympathektomie, externen Counterpulsation bis hin zur intrakoronaren Applikation von Stammzellen oder Wachstumsfaktoren oder zur transmyokardialen (TMR) beziehungsweise perkutanen Laser-(PMR-)Revaskularisation. TMR und PMR werden inzwischen weltweit nur noch in Einzelfällen verfolgt. Andere Methoden, wie die Enhanced External Counterpulsation (EECP), die über pneumatische Kompressen an den Beinen einen verstärkten Rückstrom zum Herzen in der Diastole fördert, werden derzeit weiter klinisch untersucht.

Ein relativ neues Verfahren findet jedoch schon jetzt Anwendung für Patienten, bei denen eine refraktäre Angina pectoris vorliegt. Damit sind Patienten gemeint, bei denen alle bisherigen Therapien zu keiner Beschwerdefreiheit führen. In der

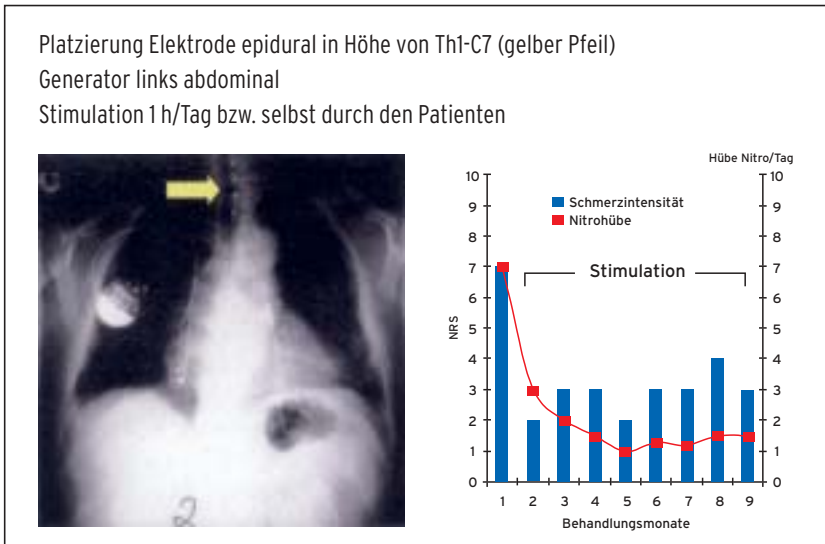


Abbildung 4: Spinal-Cord-Stimulation: Der Patient kann einen in der Bauchhaut implantierten Schrittmacher selbstständig aktivieren, der Impulse an eine Elektrode im Rückenmarkraum abgibt (Pfeil).

Regel sind dies Patienten mit einer langen KHK-Vorgeschichte, die schon mehrfach Interventionen wie ACVB-Operation und/oder PTCA unterzogen wurden. Schliesslich wird ein Punkt erreicht, an dem keine weitere Intervention mehr sinnvoll erscheint und trotz umfangreicher Medikation der Patient hochsymptomatisch auf kleinstem Belastungsniveau leben muss. In solchen Fällen kann ein schmerztherapeutisches Konzept mit einer Spinal-Cord-Stimulation weiterhelfen. Es wird eine Elektrode in den Rückenmarkskanal in Höhe C7-Th1 eingeführt und an einen Schrittmacher angeschlossen, der im Bauchraum unter der Haut implantiert wird und selbstständig durch den Patienten aktiviert werden kann (Abbildung 4).

Mit Aufnahme der täglichen Stimulation reduziert sich schlagartig die Anzahl an therapiebedürftigen Angina-pectoris-Episoden, der Verbrauch an Nitrospray nimmt drastisch ab. Diese Technik wird in Deutschland an einzelnen Zentren angeboten, die Erfahrung ist jedoch noch begrenzt, typische Komplikationen sind Infektionen, die mit einer Häufigkeit von etwa 1 Prozent in der Literatur angegeben werden.

**Fazit für die Praxis**

Der Angina pectoris liegt in der Regel eine weit fortgeschrittene KHK mit einer oder mehreren hochgradigen Koronarstenosen zugrunde. Klinisch relevant ist die Unterscheidung in eine stabile und eine instabile Angina pectoris. Jederzeit kann eine stabile in eine instabile Angina pectoris übergehen mit der Gefahr

eines Herzinfarkts. Diagnostisch hilfreich ist die Klassifikation in eine typische, atypische oder nicht kardiale Angina-pectoris-Symptomatik. Atypische Formen einer Angina pectoris sind häufiger bei Frauen und Diabetikern. Eine neu aufgetretene Angina pectoris oder eine Angina pectoris auf einem niedrigen Belastungsniveau erfordert eine rasche invasive Abklärung.

Die Behandlung der stabilen Angina pectoris ist multimodal. Neben der Korrektur von Begleiterkrankungen (Anämie, Hypertonie und Hyperthyreose) ist die Behandlung der Grunderkrankung («vasoprotektive Therapie») ein Eckpfeiler. Die Basis der antianginösen Therapie sind Betablocker, Nitrate und/oder lang wirksame Kalziumantagonisten. Neue Medikamente drängen auf den Markt, die metabolisch die Sauerstoffverwertung verbessern sollen.

Lässt sich medikamentös keine Beschwerdefreiheit erreichen, besteht die Indikation für eine Revaskularisierung. Dies gilt auch für einzelne Hochrisikopatienten. Die Wahl der Revaskularisierung (PTCA, ACVB-Op.) hängt von individuellen Faktoren ab, unter anderem auch von lokalen Begebenheiten, verbindliche Vorgaben existieren nicht.

Im Fall einer refraktären Angina pectoris werden neue Techniken klinisch erprobt. Vielversprechend ist die Spinal-Cord-Stimulation, ein schmerztherapeutischer Ansatz, der den Patienten erlaubt, über einen Spezialschrittmacher die Wahrnehmung des Angina-pectoris-Schmerzes zu modulieren. ■

Literatur unter [www.allgemeinarzt-online.de/downloads](http://www.allgemeinarzt-online.de/downloads)

*Prof. Dr. med. Andreas Mügge  
 Herzzentrum der Kliniken der Ruhr-Universität Bochum,  
 Direktor an den Standorten Bergmannsheil und  
 St. Josef-Hospital  
 D-44791 Bochum*

Interessenkonflikte: keine

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 4/2009.  
 Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.