

Medikamentöse Therapie vs. Stent

# Stabile Angina pectoris

Bei Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit (KHK) führt in der Regel das Leitsymptom «belastungsabhängige Angina pectoris» zur Hausarztkonsultation. Voraussetzungen für eine angemessene Therapie sind eine adäquate Diagnostik und Risikostratifizierung mittels nicht-invasiver Methoden und meist auch Koronarangiographie, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Die geschätzte jährliche Sterblichkeit von Patienten mit stabiler KHK liegt zwischen 1.2–2.4% mit einer Inzidenz kardialer Todesfälle von 0.6–1.4%. Der Verlauf ist ungünstiger bei Vorliegen einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion und Herzinsuffizienz, bei Vorliegen mehrerer hochgradiger Koronarstenosen, bei ausgeprägter Ischämie, Auftreten von Angina pectoris bei tiefer Belastungsintensität und einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit.

Die Behandlung der chronischen bzw. der stabilen KHK orientiert sich grundsätzlich an zwei Zielen:

- Reduktion der Symptome bzw. Verbesserung der Lebensqualität
- Verbesserung der Prognose durch Prävention von Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Tod

Diese Ziele werden erreicht durch allgemeine nicht-medikamentöse Massnahmen, eine individualisierte medikamentöse Therapie sowie Revaskularisationseingriffe bei selektionierten Patienten. Die interventionelle (Perkutane Coronare Intervention; PCI) oder chirurgische (AortoCoronarer ByPass; ACBP) Revaskularisation stellt eine rein mechanische Therapie dar und benötigt ergänzend immer Lebensstil-anpassungen (regelmässige körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, gesunde Ernährung, Nikotinabstinenz) und eine medikamentöse Behandlung. Revaskularisationseingriffe sind sehr effektiv zur Linderung der Angina pectoris, haben aber nur in bestimmten Konstellationen einen prognostischen Effekt.

Im folgenden Artikel werden einerseits die Prinzipien der medikamentösen Therapie dargestellt, andererseits wird die Frage geklärt, wann ein Revaskularisationseingriff, d.h. eine perkutane koronare Intervention oder eine Bypassoperation indiziert ist.

## Prinzipien der medikamentösen Therapie

Die Angriffspunkte der medikamentösen Therapie betreffen die Beeinflussung der Progression der Koronaratherosklerose, die Verhinderung

eines ungünstigen Umbauprozesses (Remodeling) des linken Ventrikels nach Auftreten eines Myokardinfarktes sowie die Reduktion der myokardialen Ischämie.

Substanzen, die auf der Ebene der Koronaratherosklerose und des Remodelings wirken und somit die Biologie des Krankheitsprozesses

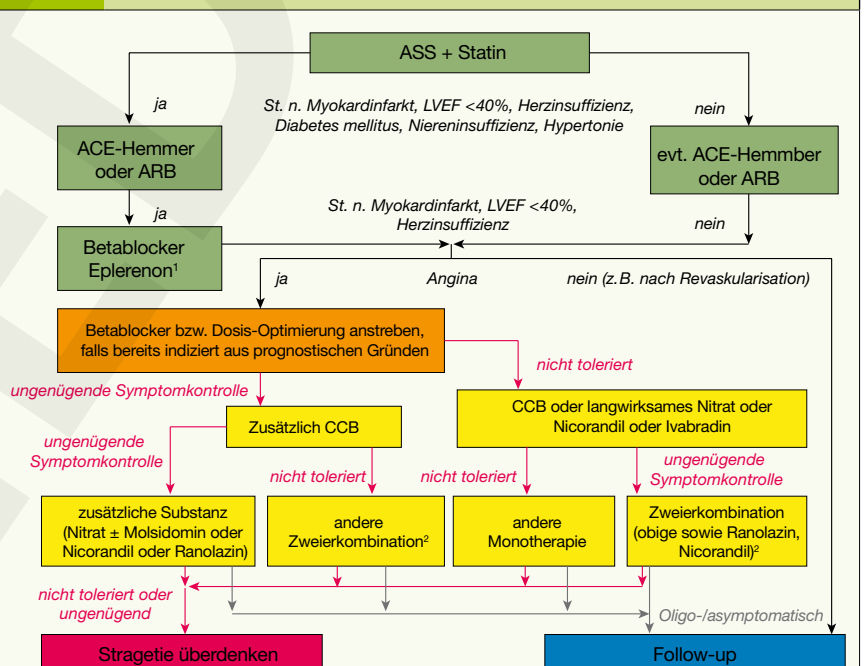


Prof. Dr. med.  
Hans Rickli  
St. Gallen

Dr. med.  
Lucas Joerg  
St. Gallen

PD Dr. med.  
Micha T. Maeder  
St. Gallen

**ABB. 1 Therapie der stabilen KHK. Einsatz von prognostisch wichtigen (grün) und symptomatisch wirksamen (gelb) Medikamenten**



Legende: ARB= Angiotensin-Rezeptorblocker, CCB = Kalziumkanalblocker.

1 Der Nutzen von Eplerenon ist nur bewiesen, wenn die Therapie innerhalb der ersten 14 Tage nach Infarkt begonnen wird.

2 Auswahl der Kombinationen richtet sich nach klinischen Kriterien und Kontraindikationen.

direkt beeinflussen, haben in der Regel einen prognostischen Nutzen, während dies für die antiischämisch, vor allem symptomatisch wirkenden Medikamente nicht gilt (Ausnahme: Betablocker bei Postinfarkt-Patienten sowohl mit antiischämischer als auch Anti-Remodeling-Wirkung). Es ist wichtig zu realisieren, dass im Gegensatz zur allgemeinen Wahrnehmung eine optimale medikamentöse Therapie («konservative Therapie») bezüglich Prognose sehr wichtig ist und einer Strategie mit Revaskularisation oft nicht unterlegen ist.

### Substanzen, welche die Koronaratherosklerose beeinflussen

#### Thrombozytenaggregationshemmer und orale Antikoagulation

► Aspirin 100 mg/Tag für alle Patienten mit KHK, bei Aspirin-Allergie kann allenfalls Desensibilisierung in Erwägung gezogen werden.

- Clopidogrel (Plavix®) 75 mg/Tag: Nach PCI zusätzlich für 6 Monate bei stabiler KHK (ohne ACS)
- Neue Thrombozytenaggregationshemmer: Prasugrel (Efient®) 10 mg/Tag oder Ticagrelor (Brilique®) 2x90 mg/Tag für 12 Monate nach PCI im Rahmen eines akuten Ereignisses (STEMI, NSTEMI). Bei stabiler KHK sind noch nicht genügend Daten zu Prasugrel und Ticagrelor vorhanden. Deshalb sollten die neuen Thrombozytenaggregationshemmer nur bei der stabilen KHK oder bei Kontraindikation für Clopidogrel eingesetzt werden. Bei erhöhtem gastrointestinalem Blutungsrisiko Einsatz eines PPI, in erster Linie Pantoprazol (Pantozol®) empfohlen.
- Orale Antikoagulation: Falls eine Indikation für eine orale Antikoagulation besteht (Vorhofflimmern, mechanische Klappenprothese, St. n. Lungenembolie u.a.), ist die orale Antikoagulation

TAB. 1 Antiischämisch wirksame Medikamente			
Medikament	Dosis	Indikationen	Kommentar
<b>Betablocker</b> Atenolol Metoprolol Bisoprolol	100 mg 100–200 mg 5–10 mg	First-line Antianginosum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Von ca. 15% aller Patienten nicht toleriert</li> <li>• Betablockade anhand Ruhe und Belastungsfrequenz überprüfen</li> </ul>
<b>Kalziumkanal-blocker</b> Amlodipin* Nifedipin* Verapamil Diltiazem	5–10 mg 30–60 mg 2x 120 mg; 2x 240 mg 2x 90 mg; 1x 240 mg (max. 360 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternative zu Betablocker (auch First-line Antianginosum)</li> <li>• Kombination von Dihydropyridin mit Betablocker</li> <li>• Kalziumkanalblocker auch bei vermuteter vasospastischer Komponente</li> </ul>	UEW: Flüssigkeits-retention (Knöchel-ödeme), Kopfschmerzen, Obstipation (Verapamil)
<b>Kurz wirksame Nitrate</b> Glyceroltrinitrat	Kapseln 0.8 mg 2 Hübe (0.8 mg)	Behandlung des akuten Anfalls	UEW: Kopfschmerzen, Schwindel, Flush
<b>Lang wirksame Nitrate</b> Isosorbid-mononitrat Isosorbiddinitrat	40–60 mg	Dauertherapie, Kombination mit anderen Antianginosa	Nitrat-freies Intervall beachten  Kontraindiziert bei gleichzeitiger PDEI-Therapie
<b>Transdermal:</b> Glyceroltrinitrat Mononitrat/ Isosorbiddinitrat Glyceroltrinitrat	1–2x 100 mg 5–10 mg/24 Std.		
<b>Molsidomin</b>	Retardierte Form, 1–3x 8 mg (meist 2x/d)	Als 24h-Therapie (1–3 Dosen;) Eine Dosis im Nitratfreien Intervall	UEW wie Nitrate keine Toleranzentwicklung
<b>Nicorandil</b>	2x 10–20 mg	Add-on-Therapie, kann mit Nitraten und Molsidomin kombiniert werden	UEW: gastrointestinale Ulcera, ansonsten wie Nitrate Kontraindiziert mit PDEI
<b>Ranolazin</b>	2x 375–750 mg	Add-on-Therapie zu Betablocker Sotalol: (Cave: wegen Interaktion), Amlodipin (Cave: Diltiazem, Verapamil wegen Interaktion), Nitraten	UEW: Übelkeit und Schwindel Kontraindiziert bei schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz, gleichzeitiger Gabe von Klasse-III-Antiarhythmika (ausser Amiodaron) Interaktionspotenzial (CYP3A4)
<b>Ivabradin</b>	2x 2.5–7.5 mg	Patienten im Sinusrhythmus mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betablocker-Intoleranz</li> <li>• Betablocker-Kontraindikation</li> <li>• Ungenügende Herzfrequenz-Senkung durch Betablocker</li> </ul> Vorsicht bei Patienten mit schwerer Angina (CCS 3): in dieser Situation Ausbau Betablockade und/oder Revaskularisation prüfen	UEW: Phosphene (häufig, aber transient)  Kontraindiziert bei Sick-Sinus, akuter KHK
* Amlodipin und Nifedipin = Dihydropyridine UEW = unerwünschte Wirkungen; PDEI = Phosphodiesterase-Inhibitoren			

sowohl mit einem Vitamin-K-Antagonisten VKA (Marcoumar®/ Sintrom®) als auch mit Nicht-Vitamin-K-Antagonisten-Oralen AntiKoagulantien (NOAK) ohne Thrombocytenaggregationshemmung für die Sekundärprävention ausreichend; bei Risikopatienten mit stabiler KHK (insbesondere St. n. Stent) ist die vorübergehende Kombination (N)OAK + Aspirin 100 mg/Tag zu erwägen. Die Datenlage ist diesbezüglich aber unklar. Das Vorgehen muss immer individuell (thrombotisches Risiko versus Blutungsrisiko) diskutiert werden. Nach PCI wird die Dauer einer Triple-Therapie ((N)OAK kombiniert mit Aspirin und Clopidogrel) bzw. die Dauer der anschliessenden dualen Therapie (orale Antikoagulation kombiniert mit Clopidogrel) in Abhängigkeit vom Stent-Typ, dem thromboembolischen Risiko und dem Blutungsrisiko individuell festgelegt (Triple-Therapie in der Regel ein Monat, maximal 6 Monate, dies aber nur in Ausnahmefällen). Bei der Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmer und einem NOAK sollen die NOAKS in reduzierter Dosierung verabreicht werden.

**Lipid-modifizierende Therapie**

Eine lipid-modifizierende Therapie ist grundsätzlich bei allen Patienten mit KHK, auch bei Cholesterinwerten im Ziel-Bereich indiziert. Statine sind zur Lipidsenkung Medikamente erster Wahl zur Erreichung eines LDL- Cholesterin-Zielwertes < 1.8 mmol/l. Bei Nichterreichen der Zielwerte bringt die zusätzliche Gabe von Ezetimibe (Ezetrol®) in einer Dosierung von 10 mg eine zusätzliche LDL-Senkung.

**Antiischämische Therapie**

**Prinzip**

Das Auftreten einer myokardialen Ischämie hängt von der Balance zwischen Sauerstoffzufuhr und -bedarf ab. Im Falle einer signifikanten Stenose ist die Zufuhr bzw. die Zufuhrreserve reduziert, sodass es bei einem Anstieg des Bedarfs im Rahmen körperlicher Belastung zu einer Ischämie kommt. Folgende Faktoren bestimmen den Sauerstoffbedarf des linken Ventrikels: die Kontraktilität, die Herzfrequenz und die Wandspannung.

**Grundsätze der Behandlung**

Es handelt sich um eine individualisierte Therapie, wobei verschiedene Kombinationen möglich sind (siehe Tabelle 1 und Figur 1). Betablocker und Kalziumkanalblocker stellen die First-Line-Therapie dar. Die einzelne antianginöse Substanz sollte vor der Ergänzung durch ein zweites Medikament zuerst nach oben titriert werden. Bei persistierenden Beschwerden trotz antianginöser Zweiertherapie kann in der Regel durch den Zusatz einer dritten antianginösen Substanz keine wesentliche Abnahme der Angina pectoris bewirkt werden. Diese Patienten profitieren in der Regel von einer kathetertechnischen oder chirurgischen Revaskularisation, falls eine solche möglich ist.

**Substanzen, die das linksventrikuläre Remodeling beeinflussen (Tab. 2)**

Für alle Patienten/-innen mit durchgemachtem Infarkt und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (left ventricular ejec-

TAB. 2 Medikamente mit günstigem Einfluss auf das linksventrikuläre Remodeling nach Myokardinfarkt			
Medikament	Dosis	Indikationen	Kommentar
<b>ACE-Hemmer</b> Enalapril Lisinopril Ramipril Trandolapril	20–40 mg 10–20 mg 5–10 mg 2–4 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF &lt;40%)</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Alle anderen Patienten, die nicht low risk sind (low risk = revaskularisiert und gut kontrollierte Risikofaktoren)</li> </ul>	UEW: Reizhusten, Angioödem, Hyperkaliämie, Verschlechterung Nierenfunktion Überwachung Kalium und Nierenfunktion
<b>ARB</b> Valsartan Losartan Candesartan	160–320 mg 150 mg 8–16 (32) mg	Alternative zu ACE-Hemmer bei ACE-Hemmer-Intoleranz	UEW: wie ACE-Hemmer ausser Reizhusten (Cave: Angioödem auch möglich)
<b>Eplerenon</b>	25–50 mg	(Früh) nach Myokardinfarkt und alle folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF &lt; 40%</li> <li>• Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker</li> <li>• Herzinsuffizienz oder Diabetes</li> <li>• Keine relevante Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie</li> </ul>	UEW: erhöhtes Hyperkaliämierisiko Überwachung von Kalium und Nierenfunktion
<b>Betablocker</b> Metoprolol Bisoprolol Nebivolol Carvedilol (Kein Atenolol)	100–200 mg 5–10 mg 5–10 mg 25–50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Myokardinfarkt</li> <li>• Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion • Herzinsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindiziert bei Asthma, Sick Sinus, höhergradigem AV-Block</li> </ul> <b>Vorsicht bei COPD, PAVK, AV-Block</b>

ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; UEW = unerwünschte Wirkungen

tion fraction; LVEF <40%) gelten unabhängig vom Vorliegen einer Angina pectoris die Behandlungsgrundsätze der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion, d.h. Einsatz eines Betablockers und ACE-Hemmers (bei Unverträglichkeit: Angiotensin-Rezeptor-Blocker). Zusätzlich zu guter Background-Therapie (ACE-Hemmer und Betablocker) bei Patienten mit LVEF <40% 3–14 Tage nach Myokardinfarkt ist der Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist Eplerenon (Inspra®) indiziert; später nach Infarkt und bei persistierend eingeschränkter LVEF (<35%) und persistierender Symptomatik NYHA > II weiter Eplerenon (Inspra®) oder Spironolacton (Aldactone®).

ACE-Hemmer können auch für Patienten ohne früheren Infarkt eingesetzt werden, falls nicht low risk, insbesondere bei arterieller Hypertonie, aber nur lipophile ACE-Hemmer (Perindopril, Ramipril), da in dieser Situation primär ein Effekt auf die Atherosklerose vermutet wird.

### Stellenwert der Invasiven Abklärung und Therapie bei stabiler KHK

Eine invasive Abklärung – a priori nicht gleichbedeutend mit der Durchführung einer Revaskularisation – ist bei den meisten Patienten mit Verdacht auf KHK und unbekanntem Koronarstatus aus zwei Hauptgründen sinnvoll.

1. Mit der invasiven Abklärung wird die Diagnose einer KHK etabliert.
2. Sie stellt eine meist jahrzehntelange medikamentöse Therapie auf eine rationale Basis.

Eine medikamentöse Behandlung ist grundsätzlich zwar auch ohne invasive Abklärung möglich; Vorgängig sollte aber eine prognostisch relevante Ischämie von mehr als 10% des linksventrikulären Myokards mittels nicht-invasiver Bildgebung (Stress-Echo, Myokardszintigraphie, Stress-MRI) ausgeschlossen worden sein. Eine Revaskularisation muss bei Hinweisen auf eine (prognostisch relevante) mittelgrosse oder grosse myokardiale Ischämie und/oder bei fehlendem Ansprechen der Symptomatik auf eine medikamentöse antiischämische Therapie (symptomatische Indikation) erwogen werden. Die Entscheidung über einen Revaskularisationseingriff sollte gefällt werden basierend auf dem Ausmass der Ischämie und des zu erwartenden prognostischen Benefits bzw. der Reduktion von pektanginösen Beschwerden. Der Modus der Revaskularisation (PCI vs. ACBP) hängt von der Koronar anatomie ab. Bei ausgedehnter Ischämie bringt eine volle Revaskularisation mittels ACBP in der Regel einen prognostischen Benefit. Dies war bis anhin für die eher konservativen Indikationen für die PCI nicht der Fall, könnte sich aber durch die Verfügbarkeit der modernen beschichteten Stents und das erweiterte Indikationsspektrum für die PCI ändern. Eine

PCI kann aber eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen, was nicht zu unterschätzen ist.

**Prof. Dr. med. Hans Rickli**

**Dr. med. Lucas Joerg**

**PD Dr. med. Micha T. Maeder**

Klinik für Kardiologie, Departement Innere Medizin  
Kantonsspital St. Gallen, Rorschacherstrasse 95  
9007 St. Gallen  
hans.rickli@kssg.ch

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur:

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(38):2949-3003

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014 35(37): 2541-2619

Maeder MT, Engel R, Rickli H. Medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris, Altbewährtes und Neues. Schweiz Med Forum 2010;10 (43):746-752.

Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary stents. N Engl J Med 2013;368(3):254-265.

#### Take-Home Message

- ◆ Die geschätzte jährliche Sterblichkeit von Patienten mit stabiler Angina pectoris beträgt 1–3 Prozent. Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit und Auftreten von Angina pectoris bei geringer Belastung sind klinische Zeichen, welche assoziiert sind mit ungünstigerer Prognose.
- ◆ Eine zeitlich unlimitierte Thrombozytenaggregationshemmung mit 100mg Aspirin und eine lipidsenkende Therapie (in der Regel mit Statin) stellen langfristige, die Prognose beeinflussende medikamentöse Basismassnahmen dar.
- ◆ Falls ein Patient mit Angina pectoris unter etablierter antianginöser Therapie beschwerdefrei ist, kann auf eine invasive Abklärung und allfällige Revaskularisation verzichtet werden. Voraussetzung dafür ist aber, dass mittels nicht invasiver Methoden wie Stress-Echokardiographie, Stress-MRI oder Myokardszintigraphie eine mittelgrosse bis grosse Ischämie ausgeschlossen worden ist.
- ◆ Eine invasive Abklärung – a priori nicht gleichbedeutend mit der Durchführung einer Revaskularisation – ist bei den meisten Patienten mit Verdacht auf KHK und unbekanntem Koronarstatus sinnvoll zur Sicherung der Diagnose und als Grundlage für die Entscheidung der Revaskularisationsmethode (PCI oder Bypass) bei stabiler Angina pectoris trotz etablierter medikamentöser Therapie.
- ◆ Katheter-technische Revaskularisationsmassnahmen mit Ballondilatation und Stent-Implantation reduzieren die pektanginösen Beschwerden sehr effektiv mit entsprechender Verbesserung der Lebensqualität.