

Therapierefraktäre Angina pectoris

Optimale anti-ischämische medikamentöse Therapie

Im folgenden Artikel möchten wir auf die optimale anti-ischämische medikamentöse Therapie (OMT), die Indikationen für eine Revaskularisation und auf Sonderformen der therapierefraktären Angina Pectoris (AP) eingehen. Zusätzlich möchten wir einen Ausblick auf mögliche, zukünftige Behandlungsverfahren geben.



Dans l'article suivant, nous aimerions discuter de la thérapie médicamenteuse anti-ischémique optimale (OMT), des indications pour la revascularisation et des formes spéciales de l'angine de poitrine. En outre, nous aimerions donner un aperçu des méthodes de traitement futures possibles.

Einleitung und Definition

Die therapierefraktäre Angina pectoris (AP) stellt eine grosse Herausforderung für behandelnde Ärzte dar und ist mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten verbunden. Die zunehmende Prävalenz der koronaren Herzkrankheit bei gleichzeitig abnehmender Mortalität führt zu einer Vergrößerung des Patientenkollektivs mit AP Beschwerden bei stabiler koronarer Herzkrankheit (1). Definiert ist die therapierefraktäre AP als persistierende AP trotz voll ausgebauter anti-ischämischer Therapie und keiner Möglichkeit für eine Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder Bypassoperation.

Optimale medikamentöse Therapie

Grundlage für eine OMT sollte immer eine Lebensstiloptimierung mit körperlicher Bewegung, Rauchstopp und Gewichtsabnahme sowie eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Herzinsuffizienz und/oder chronischer Niereninsuffizienz sein. Die Erstlinientherapie bei AP umfasst Beta-Blocker und/oder Calcium-Kanal Blocker und sollte wenn immer möglich voll ausdosiert werden. Durch eine Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs via niedrigerer Herzfrequenz, Blutdruck, myokardialer Last und/oder Kontraktilität, sowie durch eine Erhöhung der myokardialen Sauerstoffzufuhr via erhöhte Koronardurchblutung wird die Frequenz und Intensität von AP Attacken vermindert. Im klinischen Alltag werden Beta-Blocker häufig gegenüber Calcium-Kanal Blocker bevorzugt. Im direkten Vergleich konnten Studien jedoch keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen hinsichtlich der Kontrolle von AP Beschwerden zeigen. Zusätzlich ist eine Kombination von Beta-Blocker und Calcium-Kanal Blocker möglich um einen zusätzlichen - wenn auch geringen - Benefit zu erzielen (2, 3). In der Kombinationstherapie sollten jedoch Verapamil und Diltiazem, die zur Gruppe der Non-Dihydropyridine gehören, vermieden werden. Ansonsten kann es zu Bradykardien und Überleitungsstörungen kommen.



Dr. med. Philipp Krisai
Basel



PD Dr. med. Otmar Pfister
Basel

Zusätzlich zur Erstlinientherapie sind kurz wirksame Nitrate als Akuttherapie bei AP Anfällen empfohlen. Diese wirken über eine koronare Vasodilatation der Arteriolen und Venen über Stickstoffmonoxid. Standardtherapie sind sublinguales Nitroglycerin alle 5 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 1,2mg innerhalb von 15 Minuten im Sitzen. Bei Einnahme im Stehen besteht eine Gefahr von Synkopen, im Liegen kommt es zu einem erhöhten venösen Rückfluss mit nachfolgend erhöhter Vorlast. Alternativ kann orales Isosorbid dinitrat verwendet werden, welches jedoch einen späteren Wirkungseintritt nach 3-4 Minuten hat, dafür aber länger anhält.

Die Zweitlinientherapie, welche als Add-on Therapie zur Erstlinientherapie zu verstehen ist, umfasst unter anderem langwirksame Nitrate, Ivabradin, Nicorandil und Ranolazin. Langwirksame Nitrate gibt es sowohl als orale Präparate, wie Isosorbide dinitrat und Mononitrat, wie auch als transdermales Nitroglycerinpflaster. Wichtig zu beachten ist, dass eine Nitrat-freie Zeit von 8-10 Stunden pro Tag eingehalten werden muss, damit es zu keiner Toleranz und damit abgeschwächter Wirkung kommt. Zusätzlich darf keine Ko-Medikation mit PDE5 Inhibitoren wie Sildenafil bestehen. Ivabradin wirkt direkt auf den Sinusknoten und verringert über eine geringere Herzfrequenz den myokardialen Sauerstoffbedarf ohne die Inotropie negativ zu beeinflussen. Bei Patienten mit einer Sinusfrequenz >70 Schläge pro Minute kann dadurch in Kombination mit Betablocker noch eine zusätzliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit und eine Verbesserung der Angina pectoris Symptomatik erzielt werden (4, 5). Initiale Hoffnungen über eine zusätzliche Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes durch Hinzugabe von Ivabradin in der BEAUTIFUL Studie konnten in der grossen SIGNIFY Studie nicht bestätigt werden (5). Bei Patienten mit stärker symptomatischer Angina pectoris (≥ CCS II) führte die zusätzliche Herzfrequenzsenkung von 70/min auf 60/min durch Hinzugabe von Ivabradin sogar zu einer Zunahme des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt.

Übersicht der anti-ischämischen Medikamente (adaptiert nach ESC-Guidelines – Stable coronary artery disease 2013)			
Medikamentengruppe	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Interaktionen
Beta-Blocker	- Bradykardie mit Blockbild - Bronchospasmus - Periphere Vasokonstriktion - Hypotonie (orthostatisch) - Impotenz, Depression - Hypoglykämie (maskiert)	- Bradykardie oder Leitungsblöcke - Kardiogener Schock - Asthma - Ausgeprägte pAVK - Dekompensierte Herzinsuffizienz - Vasospastische Angina	- Non-Dihydropyridine - Depressoren des Sinus- oder AV-Knoten
Calcium-Kanal Blocker (Dihydropyridine)	- Flushing - Knöchelödeme - Kopfschmerzen - Reflextachykardie - Fatigue	- Kardiogener Schock - Schwere Aortenstenose - Obstruktive Kardiomyopathie	- CYP3A4 Substrate
Calcium-Kanal Blocker (Non-Dihydropyridine)	- Bradykardie mit Blockbild - Eingeschränkte Pumpfunktion - Obstipation - Zahnfleischhyperplasie	- Bradykardie oder Arrhythmien - Sick Sinus Syndrom - Hypotonie - Herzinsuffizienz	- CYP3A4 Substrate - Betablocker, Flecainid
Nitrate (kurz- und langwirksam)	- Kopfschmerz und Flushing - Hypotonie mit Synkope - Reflextachykardie - Methämoglobinämie	- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie	- PDE5-Inhibitoren - α -Blocker - Calcium-Kanal-Blocker
Ivabradin	- Sehstörungen, Kopfschmerzen - Bradykardie mit Blockbild - Vorhofflimmern	- Bradykardie oder Arrhythmien - Leberinsuffizienz - Niereninsuffizienz (relative KI)	- QTc verlängernde Medikamente - Makrolide, HIV- und Pilzmedikamente
Nicorandil	- Kopfschmerz und Flushing - Hypotonie und Schwindel - Nausea - Gastrointestinale Ulcera	- Kardiogener Schock - Herzinsuffizienz - Hypotonie	- PDE5 Inhibitoren
Ranolazin	- Nausea - Obstipation - QT-Verlängerung	- Leberzirrhose	- CYP450 Substrate (Digoxin, Simvastatin) - QTc verlängernde Medikamente

farkt (5). Aus diesen Gründen ist bei limitierender AP Symptomatik von einer starken Herzfrequenzsenkung durch die Kombinationstherapie Ivabradin / Betablocker abzuraten. Auch bei älteren Patienten >75 Jahren sowie bei Niereninsuffizienz sollte Ivabradin mit Vorsicht angewendet werden. Nicorandil, ein Nitratderivat vom Nikotinamid, kann ebenso in Kombination mit der Erstlinientherapie eingesetzt werden und zeigte eine zusätzlich relative Risikoreduktion von 27% bezüglich kardiovaskulärer Events (6). Eine seltene, aber äusserst unangenehme Nebenwirkung von Nicorandil ist das Auftreten von schwerwiegenden Haut-, Schleimhaut- und Augenerkrankungen. Bei Auftreten von Ulzerationen muss Nicorandil sofort gestoppt werden. Ranolazin wirkt über die Hemmung von späten Natrium-Kanälen und ist ebenso nur als Add-on Therapie für die stabile AP zugelassen. Vor allem in Patienten mit Diabetes scheint Ranolazin einen zusätzlichen Benefit zu bringen (7). Wichtig zu beachten ist, dass eine Kombination von Zweitlinientherapeutika nicht in klinischen Studien getestet wurde und zu starken Hypotonien und/oder Leitungsblöcken führen kann, sodass wir davon abraten. Eine Übersicht der vorgestellten Medikamente findet sich in Tabelle 1.

Revaskularisation

Eine Vielzahl grosser, klinischer Studien in Patientenkollektiven mit stabiler Angina pectoris, welche in den letzten Jahren durchgeführt wurden, konnten keine Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes durch eine Revaskularisation im Vergleich zur OMT zeigen (8, 9). Häufig wurde jedoch im klinischen Alltag trotzdem die

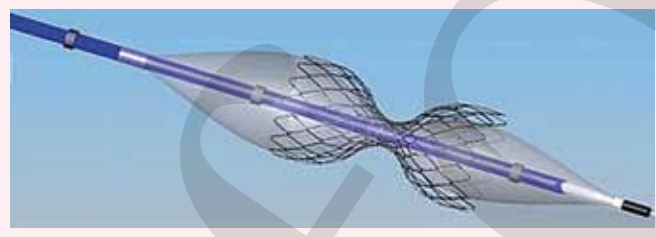
Indikation zur Revaskularisation zur Symptomkontrolle der AP gestellt, obwohl die Studienlage dazu nicht eindeutig war. Anfang dieses Jahres erschien nun die lang erwartete ORBITA Studie, die genau dieser Fragestellung nachging. In der methodisch sehr gut durchgeführten Studie wurden 230 Patienten mit stabiler AP entweder zu einer Revaskularisation mit PCI oder einer Schein-Prozedur randomisiert. Beide Gruppen waren unter maximal tolerierter OMT. Überraschenderweise konnte kein Unterschied in der Zunahme der Leistungsfähigkeit, dem primären Endpunkt, gefunden werden. Zusätzlich waren die AP-Beschwerden in beiden Gruppen nach dem Eingriff gleich (10). Damit wird sowohl die Wichtigkeit einer voll ausdosierten OMT wie auch die Durchführung von Studien, die unsere etablierten Abläufe hinterfragen, unterstrichen.

Trotz des negativen Studienresultats der ORBITA Studie ist es jedoch wichtig zu beachten, dass Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sehr wohl von einer Revaskularisation mit einem besseren kardiovaskulären Outcome profitieren und dies aufgrund der ORBITA-Resultate nicht vorenthalten werden sollte. Diese Hochrisikogruppen umfassen Patienten mit einer Stenose von >50% des Hauptstammes, der proximalen linken Koronararterie oder eines «single-remaining» Gefässes, 2-3 Astenkrankungen mit eingeschränkter Pumpfunktion oder ein Ischämieareal >10% des linken Ventrikels. Zusätzlich sollte eine interdisziplinäre Besprechung in einem Herzteam, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, bei komplexen Patienten erfolgen (Tab. 2) (1).

TAB. 2 Indikationen zur Revaskularisation

- Stenose >50% des Hauptstammes
- Stenose >50% der proximalen, linken Koronararterie
- Stenose >50% eines «single-remaining» Gefässes
- 2-3 Aterkrankungen mit eingeschränkter Pumpfunktion
- Ischämieareal >10% des linken Ventrikels

ABB. 1 Sinus Reducer System



Sonderformen der Angina pectoris

Bei Patienten mit typischen AP Beschwerden und unauffälligen Koronarien muss an die Sonderformen der mikrovaskulären und vasospastischen Angina gedacht werden. Die mikrovaskuläre Angina kann sich klinisch als myokardiale Ischämie ohne nachgewiesene Koronarstenose präsentieren und ist oft mit Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck oder Diabetes vergesellschaftet. Die Diagnose gestaltet sich sehr schwierig, hinweisend ist jedoch ein Stress-Ischämienachweis ohne Wandbewegungsstörungen (check). Die Erstlinienbehandlung der mikrovaskulären Angina unterscheidet sich nicht von der typischen AP. Die vasospastische AP präsentiert sich vor allem mit AP Beschwerden in Ruhe in den Nacht- oder Morgenstunden und kann auch in Patienten mit stabiler obstruktiver Koronarerkrankung auftreten. Zusätzliche Auslöser sind Vasospastika wie Cocain oder Amphetamine. An erster Stelle der Behandlung stehen Calcium-Kanal Blocker und Nitrate. Beta-Blocker sollten vermieden werden.

Neue Therapieformen

Stellvertretend für mehrere neue Therapieformen der refraktären AP, welche langsam auch den Weg in den klinischen Alltag finden, steht das Sinus Reducer System (Abb.1). Dieses neue Device

ist ein Stent mit Sanduhrform und wird in den Sinus Coronarius eingebracht. Anschliessend wird es mittels semicompliantem Ballon expandiert und passt sich so der lokalen Anatomie an. Durch die Sanduhrform entsteht eine künstliche Verengung des venösen Koronarabflusses mit der Konsequenz eines erhöhten Drucks im Sinus coronarius. Dadurch kommt es zu einem anti-ischämischen Effekt durch eine Öffnung von bestehenden Kollateralgefässen und durch einen verbesserten endokardialen Blutfluss. Nach einer Pilotstudie wurde dieses Device erfolgreich in 104 Patienten mit therapierefraktärer AP ohne Revaskularisationsziel getestet und führte zu einer signifikanten Besserung der AP Beschwerden (11). Vor einer breiten Anwendung sind jedoch noch Langzeitdaten in einer grösseren Studienpopulation abzuwarten.

Dr. med. Philipp Krisai

Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Basel
Cardiovascular Research Institute Basel, Universitätsspital Basel

PD Dr. med. Otmar Pfister

Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
otmar.pfister@usb.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Erstlinientherapie der Angina Pectoris besteht aus Beta-Blocker, Calcium-Kanal Blocker und kurzwirksamen Nitraten und sollte voll ausdosiert werden
- ◆ Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und Angina Pectoris können symptomatisch von einer Revaskularisation profitieren
- ◆ Myokardinfarkte oder kardiovaskuläre Todesfälle werden durch eine Revaskularisation bei stabiler koronarer Herzkrankheit nicht verhindert
- ◆ Eine Revaskularisation bringt einen Überlebensvorteil in Hochrisikopatienten, insbesondere bei reduzierter Pumpfunktion
- ◆ Neue Therapieoptionen wie das Sinus Reducer System könnten in Zukunft neue Behandlungsmöglichkeiten bieten

Messages à retenir

- ◆ Le traitement de première intention de l'angine de poitrine consiste en des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques et des nitrates à courte durée d'action et doit être complètement dosé.
- ◆ Les patients atteints de coronaropathie stable et d'angine de poitrine peuvent bénéficier symptomatiquement d'une revascularisation.
- ◆ Les infarctus du myocarde ou les décès cardio-vasculaires ne sont pas prévenus par la revascularisation dans les maladies coronariennes stables.
- ◆ La revascularisation apporte un avantage sur le plan de la survie chez les patients à haut risque, surtout si la fonction de pompage est réduite.
- ◆ De nouvelles options thérapeutiques telles que le système du Sinus Reducer pourraient offrir de nouvelles options thérapeutiques à l'avenir.

Literatur:

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel AE, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 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.
2. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:96–103.
3. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:409–417.
4. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540–548.
5. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tenders M, Ferrari R, SIGNIFY investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091–1099.
6. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2002;359:1269–1275. 7. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. 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;61:2038–2045.
8. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GBJ, Kostuk W, Chaitman BR, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE, COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1937–1946.
9. CASS Principal Investigators and Their Associates. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med*. 1984;310:750–758.
10. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP, ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;391:31–40.
11. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay J-F, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a Device to Narrow the Coronary Sinus in Refractory Angina. *N Engl J Med*. 2015;372:519–527.