

Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit

W. Angehrn

Einleitung

Die Behandlungsziele sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine umfassende Orientierung und Beratung der Patienten und ihrer Angehörigen sind von zentraler Bedeutung. Die Bekämpfung der Risikofaktoren und Modifikation des Lebensstils reduzieren die Symptome und verbessern die Prognose (Tab. 2).

Reduktion der Risikofaktoren und Änderung des Lebensstils

Zigarettenrauchen: 1 Jahr nach Aufhören des Zigarettenrauchens reduziert sich die koronare Mortalität um 50%. Nach 5–10 Jahren wird das koronare Risiko von Nichtrauchern erreicht. Nikotinpflaster und Bupopron können bei der Entwöhnung behilflich sein.

Diät: Mit einer mediterranen Diät vermindert sich das Risiko nach Herzinfarkt signifikant. Eine fettarme Diät ist für die Reduktion von Übergewicht nützlich.

Tabelle 1. Behandlungsziele der chronischen koronaren Herzkrankheit.

Reduktion oder Verhinderung von transienten Myokardischämien und damit von ischämischen Schmerzepisoden.

Verbesserung der Prognose durch Prävention eines akuten koronaren Syndroms (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt) und koronaren Todes.

Tabelle 2. Reduktion der Risikofaktoren und Änderung des Lebensstils.

Rauchstopp

Qualitative Diät (Mediterrane Diät)

Quantitative Diät bei Übergewicht (Fettreduktion)

Behandlung der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus

Regelmässige körperliche Aktivität

Abbau von Stressfaktoren

Hypertonie und Diabetes mellitus: Eine optimale Behandlung dieser wichtigen Risikofaktoren vermindert die Symptomatik und verbessert die Prognose der chronischen koronaren Herzkrankheit.

Körperliche Aktivität: Eine regelmässige körperliche Aktivität erhöht die Belastungstoleranz, vermindert die Symptome und hat einen günstigen Effekt auf Übergewicht, Blutdruck, Blutlipide, Glukosetoleranz und Insulinsensitivität.

Pharmakologische Behandlung

Acetylsalicylsäure: Eine Studienübersicht zeigt, dass mit Plättchenhemmer bei über 3000 Patienten mit chronischer Angina pectoris eine Reduktion der vaskulären Ereignisse um 33% erzielt werden konnte. Es wird eine tägliche Dosis von 75–160 (bis 320) mg empfohlen [1].

Clopidogrel: Ist eine Alternative bei Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit. Die Indikation für den Primäreinsatz anstelle von Acetylsalicylsäure bedarf weiterer Abklärungen. Die Kombination von Acetylsalicylsäure mit Clopidogrel hat sich beim akuten koronaren Syndrom als nützlich erwiesen, für die chronische koronare Herzkrankheit liegen noch keine Studienresultate vor [2].

Lipidsenker: Die Meta-Analyse der neueren Statinstudien ergibt eine signifikante Reduktion der Mortalität von 24%, der tödlichen Myokardinfarkte von 39%, der nichttödlichen Myokardinfarkte von 31%, der tödlichen zerebralen Insulte von 23%, der nichttödlichen zerebralen Insulte von 31% und der Angina pectoris von 30% [3]. Diese eindrucklichen Resultate haben zu einer enormen Erweiterung der Indikation für die Verabreichung von Statinen bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit geführt. Die Arbeitsgruppe «Lipide und Atherosklerose» der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie hat 1999 neue Empfehlungen publiziert [4]. Wegen ihrer endothelstabilisierenden Wirkungen werden die Statine zunehmend auch bei Patienten mit «normalen» Lipidwerten eingesetzt.

ACE-Hemmer: Nebst den bekannten Wirkungen verbessern die ACE-Hemmer die Endothelfunktion und interferieren mit der Atherogenese. Zudem entfalten sie einen protektiven Effekt bei Insulinresistenz und Hyperinsulinämie. Frühere Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben gezeigt, dass ACE-Hemmer das Myokardinfarktrisiko vermindern.

Die eindrücklichen positiven Resultate verschiedener neuerer Studien zeigen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit etablierter Atherosklerose ohne Herzinsuffizienz (HOPE-Studie), mit koronarer Bypassoperation (QUO VADIS-Studie) oder nach koronarer Revaskularisation (APRES-Studie) eine signifikante Reduktion der ischämischen Ereignisse bewirken. Zudem wird mit ACE-Hemmern die Inzidenz eines neu auftretenden Diabetes mellitus Typ 2 vermindert. Der Einsatz eines ACE-Hemmers muss demzufolge bei den meisten Patienten mit etablierter Atherosklerose und speziell bei Patienten mit Hinweisen auf eine Insulinresistenz mit oder ohne manifesten Diabetes mellitus Typ 2 in Betracht gezogen werden [5].

Hormonersatztherapie: Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen, dass eine Östrogensersatzbehandlung das kardiovaskuläre Risiko von Frauen in der Postmenopause bei einer Nachbeobachtung von über 10 Jahren um 35–45% senkt. Die einzige randomisierte plazebokontrollierte Studie zur Sekundärprävention (HERS-Studie) zeigt keinen signifikanten positiven Effekt der Hormonersatztherapie. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann eine generelle Hormonersatzbehandlung in der Menopause zur primären und sekundären Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit nicht empfohlen werden [6].

Antioxidanzien: In den meisten Beobachtungsstudien war das Risiko für eine koronare Herzkrankheit bei Einnahme einer hohen Dosis

Vitamin E vermindert. Ein solcher Effekt liess sich bislang für Vitamin C nicht nachweisen. Eine grosse Einnahme von Pflanzenstoffen mit antioxidativer Wirkung (Carotinoide, Flavonoide) geht mit einem verminderten kardiovaskulären Risiko einher. In den bisherigen kontrollierten, randomisierten Studien zur Sekundärprävention mit Antioxidanzien liess sich kein Nutzen einer Supplementierung zeigen. Eine ausgewogene Ernährung mit hohem Gemüse- und Obstanteil scheint aufgrund seines natürlichen Reichtums an verschiedenen Antioxidanzien am ehesten eine gefässprotektive Wirkung zu besitzen [7].

Homocystein: Erhöhte Homocystein-Plasmakonzentrationen sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Atherosklerose. Der Homocysteinspiegel kann durch Zufuhr von Folsäure allein, oder in Kombination mit den Vitaminen B6 und B12 einfach und risikolos gesenkt werden. Es liegen noch keine Resultate von prospektiven Interventionsstudien vor [8].

Antianginöse medikamentöse Therapie

Langwirkende Nitrate, Betablocker und Kalziumantagonisten sind vergleichbar effektiv in der Reduktion der Angina-pectoris-Anfälle und der Verbesserung der Belastungstoleranz. Das Ansprechen auf die verschiedenen Substanzen ist sehr variabel und schwer voraussehbar. Die Meta-Analyse von Vergleichstudien ergibt trendmässig einen Vorteil für Betablocker gegenüber den Kalziumantagonisten. Die langwirkenden Nitrate sind trendmässig den Betablockern und Kalziumantagonisten unterlegen. Eine Beeinflussung der Prognose konnte weder für die Nitrate noch für die Kalziumantagonisten aufgezeigt werden [9]. Wegen des nachgewiesenen Nutzens der Betablocker in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt, in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und der

Tabelle 3. Antianginöse Behandlung (modifiziert nach [14]).

Begleiterkrankungen	Langwirksame Nitrate	Betablocker	Kalziumantagonisten	
			langwirksame DHP	Non-DHP
Keine	+++	+++	++	+++
Hypertonie	+	+++	++	+++
Nach Myokardinfarkt	+++	+++	++	+
Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion	+++	+++	0	0
Diabetes mellitus Typ 1	+++	++	+++	+++
Diabetes mellitus Typ 2	+++	++	+++	+++
Sinusbradykardie oder AV-Block >1°	+++	0	+++	0

DHP = Dihydropyridine, Non-DHP = Verapamil, Diltiazem

Herzinsuffizienz wird der Einsatz dieser Substanzgruppe favorisiert. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und niedrigem Risiko (vor allem mit normaler linksventrikulärer Funktion) konnte bisher kein sicherer prognostischer Nutzen der Betablocker gegenüber den Kalziumantagonisten nachgewiesen werden. Bei der Nitratverabreichung (Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Nitroglyzerinpflaster) muss zur Vermeidung der Nitrattoleranz auf ein nitratfreies Intervall von 8–10 Stunden täglich geachtet werden. Beim Einsatz von Betablockern sollen bevorzugt kardioselektive β_1 -Rezeptorblocker verabreicht werden. Dies betrifft vor allem Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus. Die Kalziumantagonisten sind in ihrer Struktur sehr heterogen. Bevorzugt werden Dihydropyridinpräparate mit langer Halbwertszeit (z.B. Nifedipin in CR-Retardform, Felodipin in Retardform, Amlodipin usw.). Verapamil oder Diltiazem haben sich bewährt, sind aber bei einer Einschränkung der linksventrikulären Auswurfraction kontraindiziert [11]. Die Wahl der Medikamente richtet sich in erster Linie nach klinischen Kriterien (Status nach Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz usw.) sowie nach den relativen oder absoluten Kontraindikationen (Tab. 3). Die Kombination von Betablockern mit Kalziumantagonisten oder Nitraten ergibt einen additiven Effekt. Die Kombination aller drei Substanzklassen wird häufig angewendet, der Nutzen ist aber wenig abgestützt. Molsidomin und Nicorandil haben eine nitratähnliche Wirkung. Sie kommen als Ersatz bei Nebenwirkungen der Nitrate oder zur Überbrückung des nitratfreien Intervalls zum Einsatz.

Revaskularisationseingriffe

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie hat in der letzten Dekade eine starke Zunahme erfahren und übertrifft die koronare Bypassoperation zahlenmässig bei weitem. In verhältnismässig wenigen prospektiven Studien wurde die Koronarangioplastie mit der medikamentösen Therapie verglichen. Eine Meta-Analyse von 6 prospektiven, randomisierten Untersuchungen zeigt, dass die Koronarangioplastie in der Symptomkontrolle überlegen ist. Die Patienten haben weniger Angina pectoris und benötigen weniger antianginöse Medikamente. Bei den Patienten mit Koronarangioplastie wurden jedoch in der Folge mehr koronare Bypassoperationen durchgeführt. Bezüglich Risikobeeinflussung (Reduktion von Tod oder Myokardinfarkt) ergaben sich in beiden Gruppen keine Unterschiede. Zur definitiven Beantwortung dieser Frage waren die Studien zahlenmässig viel zu klein angelegt [12]. Die Studien liegen zudem mehrere Jahre

zurück und die grossen technischen Fortschritte in der Koronarangioplastie (Stents) sowie in der antithrombotischen Behandlung (Clopidogrel, Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker) relativieren die Studienaussagen stark. Zudem wurde in keiner der Studien eine nach heutigen Vorstellungen optimale medikamentöse Therapie durchgeführt.

Die Vergleiche der koronaren Bypassoperation mit der medikamentösen Therapie gehen auf die 1970er und 1980er Jahre zurück. Eine Meta-Analyse dieser Studien ergibt, dass die 10-Jahres-Überlebenschance bei folgenden Situationen besser ist: Hauptstammstenose links von mehr als 50%, Dreifässerkrankung, Zweifässer- und Eingefässerkrankung mit proximaler Stenose des Ramus interventrikularis anterior [13]. In den letzten 20 Jahren hat sich die Operationstechnik stark verändert (Myokardschutz, A.-mammaria-interna-Graft), parallel sind auch in der medikamentösen Therapie wesentliche Fortschritte erzielt worden (Statine, ACE-Hemmer, Acetylsalicylsäure usw.).

In 5 grossen prospektiven Studien wurde die koronare Angioplastie mit der Bypassoperation verglichen. Im zeitlichen Verlauf von 1–5 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Revaskularisationsverfahren in bezug auf die Mortalität und das Risiko eines Myokardinfarkts. Lediglich bei Patienten mit Diabetes mellitus besteht nach der Angioplastie ein ungünstigerer Langzeitverlauf. In allen Studien war die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation in der Angioplastiegruppe häufiger. Die Beeinflussung von Lebensqualität, physischer Aktivität und Arbeitsfähigkeit waren in beiden Gruppen vergleichbar [14]. Aufgrund neuer Entwicklungen in der interventionellen Kardiologie und in der chirurgischen Therapie sind diese Studienresultate nicht ohne weiteres in die aktuelle klinische Entscheidungsfindung zu integrieren.

In der kürzlich publizierten ARTS-Studie wurde bei Patienten mit Mehrgefässerkrankung die moderne Stenttechnik mit der Bypassoperation verglichen [15]. Bei einer einjährigen Verlaufsbeobachtung ergeben sich keine Unterschiede bezüglich Mortalität, Herzinfarkt und Hirnschlag. In der Stentgruppe ist die Notwendigkeit für wiederholte Revaskularisationen erhöht. Trotzdem ist das Stentverfahren kostengünstiger. Wie bei allen Vergleichsstudien besteht auch in dieser Untersuchung eine sehr grosse Patientenselektion.

Mit der Bypassoperation kann eine vollständigere Revaskularisation als mit der Angioplastie erreicht werden. Die Angioplastie beschränkt sich in der Regel auf die Revaskularisation grosser, Ischämie-erzeugender Koronargefässe unter Belassung kleinerer Nebenäste. Diese Strategie der inkompletten Revaskularisation

Quintessenz

- Die Behandlungsziele der chronischen koronaren Herzkrankheit umfassen eine Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion oder Verminderung transienter Myokardischämien und damit ischämischer Schmerzepisoden, sowie eine Verbesserung der Prognose durch Prävention eines akuten koronaren Syndroms und des koronaren Todes.
- Lebensstiländerungen mit Diät (mediterrane Diät), vermehrter körperlicher Aktivität und Stressabbau gehören zwingend zur Basisbehandlung.
- Mit einer umfassenden Bekämpfung der Risikofaktoren wie Nikotinstopp, Lipidsenkung mit Statinen, konsequente Behandlung der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus, können Lebensqualität und Prognose verbessert werden.
- Acetylsalicylsäure, bei Unverträglichkeit Clopidogrel sowie ACE-Hemmer (vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus) beeinflussen die Prognose günstig.
- Langwirkende Nitrate, Betablocker und Kalziumantagonisten sind in der Anfallsprophylaxe der Angina pectoris vergleichbar wirksam. Die Auswahl und Kombination richtet sich nach Begleiterkrankungen sowie Kontraindikationen.
- Die medikamentöse Therapie und Revaskularisationsverfahren sind keine konkurrenzierenden, sondern komplementäre Verfahren.
- Die Koronarangioplastie bewirkt im Vergleich zur medikamentösen Therapie eine bessere Symptomkontrolle. Eine Verbesserung der Prognose konnte bisher nicht nachgewiesen werden.
- Die koronare Bypassoperation und die Angioplastie sind in der Symptomverminderung vergleichbar wirksam.
- In bestimmten Situationen (z.B. Hauptstammstenose links, Dreifässerkrankung) kann die Bypassoperation die Prognose der Patienten verbessern.
- Die Auswahl des Revaskularisationsverfahrens erfolgt individuell unter Berücksichtigung von internistischen Begleiterkrankungen, Patientenalter, Koronarmorphologie und linksventrikulärer Funktion.

scheint gemäss der heutigen Datenlage gerechtfertigt zu sein [14].

Die Ergebnisse der Vergleichsstudien bedeuten jedoch eine Entscheidungshilfe bei der Wahl des geeigneten Revaskularisationsverfahrens. Die letztendliche Entscheidung für eine der beiden Therapieformen basiert immer auf der individuellen Berücksichtigung von internistischen Begleiterkrankungen, vom Alter des Patienten, von der Koronarmorphologie und der linksventrikulären Funktion. Eine Bypassoperation dürfte bei Patienten mit Diabetes mellitus, terminaler Niereninsuffizienz, chronischen Koronarverschlüssen und schwerer diffuser Form der Koronaratherosklerose mit multiplen komplexen Stenosen von Vorteil sein. Eine sequenzielle Angioplastie bzw. Stentimplantation ist angezeigt bei zirkumskripten Stenosen, bei bereits Bypass-Operierten sowie bei jungen Patienten mit dem Ziel einer zeitlichen Verzögerung der operativen Revaskularisation und Vermeidung einer zweiten Bypassoperation.

Verdankung

Frau E. Hofstetter sei für die Abfassung des Manuskripts herzlich gedankt.

Literatur

- 1 Guidelines: Management of stable angina pectoris: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
- 2 Cairns JA, Thérout P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. Anti-thrombotic Agents in Coronary Artery Disease. *CHEST* 2001;119:228S-252S.
- 3 Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, Luo D. Clinical Outcomes in Statin Treatment Trials: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-1802.
- 4 Battagay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Keller U, Mordasini R, Nigg C, Riesen WF. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. *Schweiz Ärztezeitung*: 1999;89: Nr9, 549-552
- 5 O'Keefe JH, Wetzell M, Moe RR, Brosnahan K, Lavie CJ. Should an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Be Standard Therapy for Patients with Atherosclerotic Disease? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1-8.
- 6 Lengfelder W. Östrogensatztherapie und Koronare Herzerkrankung. *Dtsch Med Wschr* 2000;125:1090-1094.
- 7 Hauner H, Watzl B. Antioxidanzien in der Ernährung und Arteriosklerose. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126:213-217.
- 8 Sydow K, Böger RH. Homocyst(e)in, endotheliale Dysfunktion und kardiovaskuläres Risiko. Pathomechanismen und therapeutische Optionen. *Z Kardiol* 2001;90:1-11.
- 9 Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of Trials Comparing β -Blockers, Calcium Antagonists, and Nitrates for Stable Angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936.
- 10 Thadani U. Treatment of stable angina. *Current Opinion in Cardiology* 1999;14:349-358.
- 11 Opie LH. First Line Drugs in Chronic Stable Effort Angina - The Case for Newer, Longer-Acting Calcium Channel Blocking Agents. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1967-71.
- 12 Bucher HC, Hengstler P, Schindler Ch, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-77.
- 13 ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 1999;100:1464-1480.
- 14 Heidland UE, Michel CJ, Heintzen MP, Strauer BE. Operation oder Angioplastie bei Koronarer Herzerkrankung - eine Zusammenfassung prospektiv randomisierter Untersuchungen. *Dtsch Med Wschr* 2000;125:1475-1480.
- 15 Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier H, Schönberger J, Buller N et. al. Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-1124.

Lehrbuch / Guidelines

- Braunwald, Zipes; Libby: Heart Disease. 6th Edition. W.B. Saunders Company, 2001 —ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *JACC* 1999;33:2092-2197
- Guidelines: Management of stable angina pectoris: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.