

Diplomarbeit

**Angina pectoris
Historie und aktuelle Pharmakotherapie**

eingereicht von

Johannes Martin Eiletz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

und

ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Donnerer

Graz, am 31.10.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.10.2018

Johannes Martin Eiletz eh

Danksagungen

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für die Möglichkeit, dieses für mich sehr interessante Thema in meiner Diplomarbeit zu bearbeiten. Danke für die geduldige und unkomplizierte Betreuung.

Ein weiterer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Donnerer, welcher diese Arbeit als Zweitbetreuer begleitet hat.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Theres und Dr. med. Josef Eiletz bedanken, die mir das Studium ermöglicht und mich auf meinem Weg stets unterstützt haben.

Ebenso danke ich meiner Frau Doris und meinem Sohn Oskar für ihr Verständnis und ihre Unterstützung während dieser Zeit.

Ein weiterer Dank gilt meinen Brüdern Ambros und Matthias, welche mir während der Erstellung dieser Arbeit stets mit Rat zur Seite standen.

Zudem bedanke ich mich bei Vanessa Eiletz und Tyler Indovina für das Korrekturlesen der Arbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Angina pectoris ist die häufigste klinische Manifestation der Myokardischämie und gilt als Kardinalsymptom der koronaren Herzkrankheit. Die Angina pectoris hat negativen Einfluss auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität betroffener Patientinnen und Patienten. Neben Schmerz und schlechter Lebensqualität verursacht die Angina pectoris auch erhebliche direkte Kosten durch Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sowie indirekte volkswirtschaftliche Kosten. Aus diesen Gründen ist die antianginöse Therapie ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der koronaren Herzkrankheit. Dennoch bestehen auch 250 Jahre nach der Erstbeschreibung der Angina pectoris weiterhin Herausforderungen. Trotz multimodaler Therapieansätze bleibt ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten symptomatisch.

Methoden: Ziel dieser Arbeit ist die zusammenfassende Darstellung historischer Meilensteine in Erforschung und Therapie der Angina pectoris, sowie des aktuellen Wissensstandes der antianginösen Pharmakotherapie. Zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Der Fokus der Recherche lag auf Quellen, welche sich mit der symptomatischen Pharmakotherapie der stabilen koronaren Herzkrankheit befassen. Diese bestanden aus Fachbüchern, Lehrbüchern, Internetquellen, Behandlungsleitlinien, sowie Artikel, Studien und Metaanalysen aus Fachzeitschriften.

Schlussfolgerung: Durch die Weiterentwicklung der antianginösen Therapie seit dem Ende des 19. Jahrhunderts steht heute eine Vielzahl an therapeutischen Ansätzen zur Verfügung. In der symptomatischen Behandlung der stabilen koronaren Herzkrankheit kommt der Pharmakotherapie eine tragende Rolle zu. Heute steht der Klinikerin/dem Kliniker eine Fülle an therapeutischen Optionen zur Verfügung, bestehend aus i) traditionellen Antianginosa, ii) Antianginosa der zweiten Wahl, iii) sowie experimentellen oder selten verwendeten Antianginosa. Die größte Herausforderung besteht in der individualisierten und personalisierten Anpassung der Therapie unter Berücksichtigung zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen, bestehender Komorbiditäten und kardiovaskulärer Parameter. Auch besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf. Vielversprechende Therapieoptionen müssen weiter eruiert und bestehende Wissenslücken geschlossen werden. Insbesondere die evidenzbasierte Therapie der mikrovaskulären Angina befindet sich noch in den Anfängen.

Abstract

Background: Angina pectoris is the most prevalent clinical manifestation of myocardial ischemia and is considered the cardinal symptom of coronary artery disease. It is a cause for poor quality of life, morbidity and mortality. Among pain and poor quality of life, angina generates high direct costs by increased medical resource consumption and indirect economic expenditures. Thus, antianginal therapy is an important element in the management of coronary artery disease. Nevertheless, 250 years after the first description treatment of angina is still challenging. Despite multimodal approaches, a considerable proportion of patients remains symptomatic.

Methods: The aim of this thesis is a summary presentation of historical milestones in research as well as current pharmacological treatment options concerning angina. For the creation of this thesis, literature research was carried out. The main research focus was on the antianginal pharmacotherapy in the management of stable coronary artery disease. Research findings were derived from the use of specialist books, educational books, web pages and guidelines, as well as articles, studies and meta-analysis from medical journals.

Conclusion: In summary, there has been remarkable advancements in antianginal therapy since 19th century. Especially in the symptomatic treatment of stable coronary artery disease, pharmacotherapy is the mainstay approach. Nowadays, there is an abundance of therapeutic options available to clinicians including i) traditional/first-line antianginals, ii) second-line antianginals and iii) a variety of less commonly used or experimental antianginals. The main clinical challenge is adapting the personalized individual treatment approaches that take into account the relevant pathophysiological mechanisms, comorbidities and cardiovascular parameters. Furthermore, promising pharmacological approaches have to be elicited and knowledge gaps have to be closed. The medical research of evidence-based therapy of microvascular angina remains in its infancy.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Angina pectoris und ihre Folgen	1
1.2 Zielsetzung der Arbeit	2
1.3 Material und Methoden	3
2 Angina pectoris.....	4
2.1 Begriff und Definition	4
2.2 Epidemiologie.....	5
2.3 Ursachen der Angina pectoris	7
2.4 Symptome und Beschwerden	8
2.4.1 Eigenschaften des ischämischen Brustschmerzes	8
2.4.2 Klinische Klassifikation	9
2.4.3 Klassifikation nach Schweregrad	9
2.4.4 Angina-pectoris-Formen.....	11
2.5 Pathophysiologie	13
2.5.1 Die Myokardischämie.....	13
2.5.2 Reduktion des Sauerstoffangebotes durch koronararterielle Stenosierung	14
2.5.2.1 Allgemein	14
2.5.2.2 Fixierte Stenose durch koronare Atherosklerose.....	16
2.5.2.3 Koronarer Vasospasmus	17
2.5.2.4 Mikrovaskuläre Dysfunktion.....	17
2.5.3 Metabolische und funktionelle Konsequenzen der transienten Myokardischämie	18
2.5.4 Myokardischämie und kardiale Schmerzen.....	19
2.6 Diagnostik.....	20
2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	22
2.6.2 Basisuntersuchungen	23
2.6.3 Diagnostik der Myokardischämie.....	23
2.6.3.1 Belastungs-EKG	23
2.6.3.2 Belastungstests mit bildgebenden Verfahren	24
2.6.4 Nicht-invasive Einschätzung der Koronaranatomie	25
2.6.5 Invasive Koronarangiographie	25
2.6.6 Diagnostik bei unauffälligen Koronararterien.....	25
2.6.6.1 Diagnosekriterien der mikrovaskulären Angina.....	26
2.6.6.2 Diagnosekriterien der vasospastischen Angina	27
3 Historische Meilensteine	28
3.1 Entwicklung des historischen Verständnisses	29
3.1.1 Vor Heberdens Zeit	29
3.1.2 William Heberden: „A disorder of the breast“	30
3.1.3 Koronarhypothese: Eine kliniko-pathologische Assoziation	31
3.1.4 Das ischämische Konzept: Hypothese von Angebot und Bedarf.....	31
3.1.5 Angina pectoris als Syndrom.....	32
3.1.6 Angina pectoris und die Sauerstoffbilanz.....	33
3.1.7 Die Bedeutung der selektiven Koronarangiographie.....	34

3.1.8	Konzept des koronaren Vasospasmus	35
3.1.9	Bedeutung der koronaren Mikrovaskulatur	35
3.2	Historische Meilensteine der antianginösen Therapie	36
3.2.1	Historischer Überblick	36
3.2.2	Meilensteine der antianginösen Pharmakotherapie	37
3.2.2.1	Vasodilatoren: Amylnitrit und organische Nitrate	37
3.2.2.2	Modulation der Herzfrequenz: β -Rezeptorenblocker	39
3.2.2.3	Hemmung der elektromechanischen Kopplung: Kalziumantagonismus	41
3.2.2.4	Modulation des kardialen Stoffwechsels	42
3.2.3	Meilensteine der Myokardialen Revaskularisation	43
3.2.3.1	Chirurgische Revaskularisation: Koronararterienbypass	43
3.2.3.2	Interventionelle Revaskularisation: Perkutane koronare Intervention	45
4	Aktuelle antianginöse Pharmakotherapie	47
4.1	Allgemein	47
4.2	Traditionelle Antianginosa	49
4.2.1	Organische Nitrate	49
4.2.2	β -Blocker	51
4.2.3	Kalziumantagonisten	53
4.3	Antianginosa der zweiten Wahl	55
4.3.1	Ranolazin	55
4.3.2	Ivabradin	57
4.3.3	Trimetazidin	59
4.3.4	Nicorandil	60
4.4	Selten verwendete oder experimentelle Antianginosa	61
4.4.1	Perhexilin	61
4.4.2	Allopurinol	62
4.4.3	Molsidomin	63
4.4.4	Fasudil	63
4.4.5	Phosphodiesteraseinhibitoren	64
4.4.6	Meldonium	65
4.4.7	Hormonersatztherapie	65
4.4.7.1	Östrogene	65
4.4.7.2	Testosteron	66
4.4.8	Amiodaron	66
4.4.9	L-Arginin	67
4.4.10	Omapatrilat	67
4.4.11	Sirolimus	67
4.4.12	Therapeutische Angiogenese	68
4.5	Behandlungsstrategie	70
4.5.1	Leitlinienempfehlungen	70
4.5.2	Leitlinienkritik	71
4.5.3	Kombinierbarkeit der Antianginosa	72
4.5.4	Individuelle Anpassung der antianginösen Pharmakotherapie	73
5	Diskussion	78
6	Literaturverzeichnis	82

Glossar und Abkürzungen

ACB-OP = aortokoronare Bypass-Operation
ACC = American College of Cardiology
ACE = Angiotensin-Konversionsenzym
ACS = akutes Koronarsyndrom
AHA = American Heart Association
ASS = Acetylsalicylsäure
ATP = Adenosintriphosphat
AV = atrioventrikulär
CCS = Canadian Cardiovascular Society
CD = Cluster of Differentiation
CFR = koronare Flussreserve
cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat
COVADIS = Coronary Vasomotion Disorders International Study Group
COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPT = Carnitin-Palmitoyltransferase
CT = Computertomographie
DHP = Dihydropyridin
EF = Ejektionsfraktion
EKG = Elektrokardiogramm
ESC = European Society of Cardiology
FGF = fibroblast growth factor
FFR = fraktionelle Flussreserve
G-Protein = guanosintriphosphat-bindendes Protein
IHK = ischämische Herzkrankheit
IMA = internal mammary artery
IKA = invasive Koronarangiographie
KHK = koronare Herzkrankheit
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI = Myokardinfarkt; NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI = ST-Hebungsinfarkt
MRT = Magnetresonanztomographie
mTOR = mammalian (mechanistic) target of rapamycin
NO = Stickstoffmonoxid
NYHA = New York Heart Association
OMT = optimale medikamentöse Therapie
O₂ = Sauerstoff
PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI = perkutane Koronar-Intervention
PDGF = platelet derived growth factors
PET = Positronenemissionstomographie
REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
SPECT = single photon emission computed tomography
VEGF = vascular endothelial growth factor
VTW = Vortestwahrscheinlichkeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wichtige Determinanten der Myokardischämie nach (23)	13
Abbildung 2: Initiales diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit sKHK nach (26)	21
Abbildung 3: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit stabiler KHK nach (18, 26)	48
Abbildung 4: Kombinierbarkeit der Antianginosa modifiziert nach (35)	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der Angina pectoris modifiziert nach (23)	7
Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Angina pectoris nach (26).....	9
Tabelle 3: Klassifikation des Schweregrades nach CCS nach (26).....	10
Tabelle 4: Klinische Vortestwahrscheinlichkeit (in Prozent) bei stabilen Brustschmerzsymptomen nach (3, 26)	22
Tabelle 5: Diagnosekriterien der mikrovaskulären Angina pectoris modifiziert nach (32)	26
Tabelle 6: Diagnosekriterien der vasospastischen Angina pectoris modifiziert nach (43)	27
Tabelle 7: Pharmakologische Charakteristika oraler β -Blocker in der Behandlung der Angina pectoris modifiziert nach (118).....	51
Tabelle 8: Antianginosa: Wirkmechanismus, Symptomkontrolle, prognostischer Benefit und Leitlinienempfehlungen modifiziert nach (35).....	71

1 Einleitung

1.1 Angina pectoris und ihre Folgen

250 Jahre sind vergangen seit William Heberden im Jahr 1768 erstmals eine Symptomatik beschrieb, welche er „Angina pectoris“ nannte. (1) Die typische Angina pectoris zeichnet sich durch ein Druck- oder Beklemmungsgefühl in der Brust aus, welches insbesondere durch psychischen oder physischen Stress ausgelöst wird und in Ruhe oder nach Nitroglyzerinapplikation sistiert. (2, 3) Die Angina pectoris gilt als klinische Manifestation der myokardialen Ischämie (3, 4) und ist das Kardinalsymptom der koronaren Herzkrankheit (KHK). (2, 3)

Heute gilt die KHK weltweit als häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität (4, 5) und verursacht die höchsten wirtschaftlichen Kosten aller Erkrankungen. (4) Sie gehört dem Formenkreis der kardiovaskulären Erkrankungen an. In Österreich wurden im Jahr 2008 rund 1,3 Mrd. Euro für die akutstationäre Versorgung von Herzkreislauferkrankungen aufgewendet, das waren 13% der getätigten Ausgaben des öffentlichen Gesundheitssystems. 358,9 Mio. Euro entfielen auf ischämische Herzkrankheiten, wobei davon 49 Mio. Euro der Angina pectoris zugeschrieben wurden. Neben diesen direkten Kosten liegen zu indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigem Tod keine oder kaum monetäre Zahlen vor. Jedoch entfielen im Jahr 2011 rund 13.900 Krankenstände mit rund 600.000 Krankenstandstagen auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Zusätzlich wurden rund 15.500 Pensionen aufgrund verminderter Arbeitsfähigkeit oder Erwerbsunfähigkeit bewilligt und rund 23.700 Lebensjahre durch vorzeitigem Tod verloren. (6) Diese Zahlen zeigen deutlich, dass neben der Senkung der Mortalität, die Senkung der Morbidität auch aus volkswirtschaftlichen Aspekten ein zentraler Bestandteil in der Therapie von Herzkreislauferkrankungen im Allgemein sein muss.

Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris leiden an Schmerzen, funktionellen Limitationen (physisch, mental, emotional, sozial) sowie Beeinträchtigung der Lebensqualität. (7, 8) Dies führt neben der vermehrten Inanspruchnahme medizinischer Leistungen häufig zu verminderter Produktivität, Arbeitsunfähigkeit, und Beschäftigungsverlust. (5) Eine Studie aus dem Jahr 2013 kommt zu dem Ergebnis, dass Patientinnen und Patienten mit pektanginösen Symptomen mit einer 3-fach erhöhten

Wahrscheinlichkeit eine Behindertenrente beziehen und mit einer 1,5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit vorzeitig aus dem Arbeitsleben ausscheiden. (9)

Auch die Möglichkeit, dass die Angina pectoris einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Spätfolgen darstellen könnte, wird diskutiert. Eine Analyse von Daten des REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)-Registers zeigte einen, wenn auch schwachen, Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein pektanginöser Symptome bei Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK und dem Auftreten von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulärem Tod. (10)

Aus diesen Gründen ist eine erfolgreiche Behandlung der Angina pectoris zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Erhaltung der Alltagskompetenz und Leistungsfähigkeit, und, wenn auch in geringerem Maße, zur Verbesserung der Prognose von Bedeutung.

Obwohl sich sowohl myokardiale Revaskularisationstechniken als auch die medikamentöse Therapie kontinuierlich verbessert haben, birgt die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris noch immer Herausforderungen. Trotz Therapie leidet fast jede dritte Patientin/jeder dritte Patient mit chronisch stabiler Angina pectoris weiterhin mindestens einmal pro Woche an Brustschmerzen. (11)

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit fasst die historische Entwicklung der Angina pectoris und ihrer Therapie zusammen. Diese Entwicklung nachzuvollziehen kann dem Leser ein fundiertes Verständnis der Angina pectoris ermöglichen. Zudem soll der aktuelle Wissensstand der antianginösen Pharmakotherapie dargestellt werden. Es soll auch der Stellenwert der Pharmakotherapie im Gesamttherapiekonzept der chronischen Angina pectoris im Rahmen der KHK ersichtlich werden. Die Möglichkeiten, Grenzen und Herausforderungen der antianginösen Pharmakotherapie werden abschließend diskutiert.

Um den Fokus und die Zielsetzung dieser Arbeit zu spezifizieren, wird das Thema folgendermaßen eingegrenzt: Der Schwerpunkt liegt in der Therapie der chronischen Manifestationsformen der Angina pectoris im Rahmen der KHK. Die instabile Angina pectoris ist mit den beiden Formen des Myokardinfarkts (MI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt (STEMI) zur Arbeitsdiagnose akutes Koronarsyndrom (ACS) zusammengefasst. Dieses stellt eine akut lebensbedrohliche Komplikation der KHK dar, welche eine notfallmedizinische Versorgung notwendig macht. Die symptomatische

pharmakologische Therapie ist in diesem Fall gesondert zu betrachten und nicht im Fokus dieser Arbeit.

1.3 Material und Methoden

Zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde methodisch eine Literaturrecherche angewendet. Relevante Informationen bestehen sowohl aus historischen als auch aktuellen Inhalten über die Angina pectoris und ihre Therapie mit Schwerpunkt Pharmakotherapie. Die Arbeit wurde an der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz und der Universitätsbibliothek Regensburg erstellt. Zur Literatursuche wurden sowohl Bibliothekskataloge, die medizinische Meta-Datenbank Pubmed, die Suchmaschine Google Scholar, sowie die Suchmaschine für Lebenswissenschaften Livivo verwendet. Die Literaturbeschaffung erfolgte in schriftlicher und digitaler Form durch Bibliotheksleihungen oder über den Dokumentenlieferdienst Subito. Verwendete Mittel sind Lehr- und Fachbücher, Behandlungsleitlinien, Web-Seiten, Dissertationen, wissenschaftliche Artikel, Metaanalysen, Reviews und Studien aus den Fachgebieten Pharmakologie, Medizingeschichte, Innere Medizin, Kardiologie, Physiologie, Neurologie und Pathophysiologie. Es wurde sowohl deutschsprachige als auch englischsprachige Literatur berücksichtigt.

Zur Recherche häufig verwendete Stichworte sind: Angina pectoris, angina, coronary artery disease, coronary heart disease, chronic, stable, ischemia, pharmacotherapy, ischemic heart disease, myocardial ischemia, chronic stable angina, vasospastic angina, microvascular angina, metabolic modulation, development, evolution, history, cardiac pain, chest pain, revascularisation, antianginal, coronary, CABG, PCI, chronic angina, endothelial dysfunction, microvascular dysfunction, u.a.

2 Angina pectoris

2.1 Begriff und Definition

Als klassische Angina pectoris bezeichnet man ein klinisches Syndrom mit häufig anfallsartigen präkordialen bzw. retrosternalen Beschwerden oder Druckgefühl, welches auf eine myokardiale Ischämie zurückzuführen ist. Typischerweise wird sie durch physische oder psychische Belastung ausgelöst und sistiert bei Ruhe oder nach Nitroglyzerinapplikation. (2, 3)

Das lateinische Wort *angina* leitet sich vom griechischen Wort *anchónē* ab, welches ein Gefühl des Erwürgens, Strangulierens oder quälende Angst beschreibt. Der lateinische Begriff *pectoris* (lat. *pectus* = Brust; Genitiv *pectoris*) bezieht sich auf die Lokalisation der Brust. (11, 12) Synonym finden im deutschen Sprachgebrauch die Begriffe Herzenge oder Stenokardie Anwendung. (13) Das zugehörige Adjektiv lautet *pektanginös*. (14) *Antianginös* bedeutet wirksam gegen Angina pectoris. (15)

Die ursprüngliche Beschreibung der Angina pectoris aus dem Jahr 1768 (1) (s. Kap. 3.1.2) beinhaltet bereits die wesentlichen symptomatischen Aspekte der Belastungsangina und besitzt nach wie vor Gültigkeit. In der Folge entstand eine Mehrdeutigkeit des Begriffes Angina pectoris, da er auch verwendet wurde, um eine Gruppe klinischer Funktionsstörungen zu beschreiben, anstelle eines Symptoms. Heute wird der Begriff Angina pectoris häufig im Zusammenhang mit Störungen benutzt, welche eine myokardiale Ischämie hervorrufen und sich in der Folge als Brustschmerz manifestieren. (11) Die Angina pectoris ist folglich keine eigenständige Erkrankung, hat symptomatischen Charakter und besitzt keine einheitliche Ätiologie. (s. Kap. 2.3)

Die Myokardischämie entsteht aus einem Missverhältnis von myokardialem Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Häufig resultiert sie aus einer zu geringen Versorgung des Herzmuskels mit arteriellem Blut. Ursächlich hierfür ist meist eine Dysfunktion der großen und/oder kleinen Koronararterien im Rahmen der KHK. (11) Aufgrund der ischämischen Genese wird die KHK oft auch als ischämische Herzkrankheit (IHK) bezeichnet. (3, 4) Fälschlicherweise wurde das Vorhandensein pektanginöser Beschwerden häufig mit dem Vorhandensein einer obstruktiven KHK gleichgesetzt und die Begriffe unscharf getrennt oder synonym verwendet. (16)

2.2 Epidemiologie

Dieser Problematik unterliegt auch die Erhebung aussagekräftiger epidemiologischer Daten zur Angina pectoris. Aufgrund uneinheitlicher Einschlusskriterien und Definitionen variieren diese Zahlen stark. Während die typische Symptomatik anhand von Fragebögen wie dem Rose Angina Questionnaire (17) gut erhoben werden kann, wurde in manchen Untersuchungen der Nachweis einer obstruktiven KHK, in anderen der Nachweis einer myokardialen Ischämie als Definition der Angina pectoris festgelegt. (16)

Laut European Society of Cardiology (ESC) steigt die Prävalenz der Angina pectoris mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern an. In der Altersgruppe von 45-64 Jahren liegt sie bei Frauen zwischen 5-7%, bei Männern zwischen 4-7%. Im Alter von 65-84 Jahren erreicht sie 10-12% bei Frauen bzw. 12-14% bei Männern. Die jährliche Inzidenz der Angina pectoris liegt bei Männern zwischen 45-65 Jahren in der westlichen Populationen bei 1%, während gleichaltrige Frauen eine geringfügig höhere Inzidenz aufweisen. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz auf einen Wert von nahezu 4% in der Altersgruppe von 75-84 Jahren.

Umfassende epidemiologische Daten über vasospastische und mikrovaskuläre Angina stehen im Augenblick nicht zur Verfügung. (18) Frühere Berichte über die Prävalenz der nicht-obstruktiven KHK bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen schwanken zwischen 20% und 50%. Bei zwei Drittel dieser Patientinnen und Patienten konnte in einer im Jahr 2015 veröffentlichten Erhebung eine mikrovaskuläre Dysfunktion nachgewiesen werden. Frauen waren hierbei häufiger betroffen als Männer. (19) Die mikrovaskuläre Angina tritt insbesondere postmenopausal auf. (20) Diese Tatsache könnte den Umstand erklären, dass Frauen mittleren Alters eine höhere Anginaprävalenz aufweisen als gleichaltrige Männer, während mit zunehmendem Alter das Gegenteil der Fall ist. (18) Von der vasospastischen Angina hingegen sind Männer deutlich häufiger betroffen. (21)

Epidemiologische Daten aus Österreich wurden durch das Bundesministerium für Gesundheit im Bericht *Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich* veröffentlicht. (6)

Aussagekräftige Angaben zur Prävalenz konnten aufgrund mangelnder geeigneter Daten in diesem Rahmen nicht gemacht werden. Im Jahr 2011 litten in Österreich laut Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten und der Todesursachenstatistik rund 17.000 Personen an einer Angina pectoris. Im internationalen Vergleich steigt die Inzidenzrate der Frauen mittleren Alters nicht über die der Männer. Die

Inzidenzrate ist bei Männern in jeder Altersgruppe höher als die der weiblichen Betroffenen. Insgesamt hatten Männer eine 1,7-mal höhere Inzidenzrate als Frauen. In der Altersgruppe über 50 Jahren ist ein steiler und kontinuierlicher Anstieg der Inzidenzrate beider Geschlechter zu beobachten. Zudem hat sich gezeigt, dass die Inzidenzrate zwischen den Jahren 2007 und 2011 pro Jahr um ca. 9,7% abgenommen hat, was vermutlich Folge der verbesserten medikamentösen Therapie, sowie dem Fortschritt revaskularisierender Maßnahmen ist. Im Bundesländervergleich besitzen Kärnten und Oberösterreich die höchsten, Salzburg, das Burgenland, die Steiermark und Tirol die geringsten Inzidenzraten.

2.3 Ursachen der Angina pectoris

Die häufigste Ursache der myokardialen Ischämie ist die Bildung atheromatöser Plaques, welche eine oder mehrere epikardiale Koronararterien obstruieren (fixierte obstruktive Stenose). (22, 23) Weitere pathophysiologische Mechanismen im Rahmen der KHK, wie mikrovaskuläre Dysfunktion oder koronarer Vasospasmus, können zur Myokardischämie beitragen, oder diese in Abwesenheit einer obstruktiven Atherosklerose selbst auslösen. (18, 22) Neben der koronaren Herzkrankheit gibt es jedoch auch kardiale und systemische Ursachen, welche die myokardiale Sauerstoffbilanz oder die myokardiale Perfusion beeinflussen können. Auch sie können sich konsekutiv als Angina pectoris manifestieren (s. Tab. 1). (23)

Ursachen der Angina pectoris	
Koronare Herzkrankheit	<ul style="list-style-type: none">• Fixierte obstruktive Stenose• Stenose mit dynamischer Flusslimitation: Mikrovaskuläre Dysfunktion (Mikrovaskuläre Angina) Vasospasmus (Vasospastische Angina)
Andere kardiale Ursachen	<ul style="list-style-type: none">• Aortenstenose• Hypertrophe Kardiomyopathie• Hypertensive Herzerkrankung und Linksherzhypertrophie• Mitralklappenprolaps• Schwere pulmonale Hypertonie und Rechtsherzhypertrophie• Tachykardien• Perikarderkrankungen
Systemische Faktoren	<ul style="list-style-type: none">• Anämie• Thyreotoxikose• High-Output-State, größere Shunts

Tabelle 1: Ursachen der Angina pectoris modifiziert nach (23)

2.4 Symptome und Beschwerden

2.4.1 Eigenschaften des ischämischen Brustschmerzes

Unabhängig von dem zugrundeliegenden Mechanismus besitzen die Brustbeschwerden (Angina pectoris), welche durch eine myokardiale Ischämie ausgelöst werden, charakteristische Eigenschaften. Diese können in vier Kategorien eingeteilt werden: Charakter, Lokalisation, Zusammenhang des Auftretens mit auslösenden oder lindernden Umständen und Dauer der Beschwerden. (16, 18) In der Zusammenschau dieser Charakteristika kann festgestellt werden, ob es sich um eine typische Angina pectoris (s. Kap. 2.4.2) handelt, welche auf eine myokardiale Ischämie und/oder eine zugrundeliegende KHK hinweisend ist. (16)

Charakter: Die Thoraxbeschwerden werden in der Regel nicht als klassischer Schmerz beschrieben. Der typische Charakter liegt in einem Druck-, Enge- oder Schweregefühl. Auch ein brennender Charakter, ein Gefühl des Zusammengepresstwerdens oder ein Taubheitsgefühl sind möglich. (18, 22)

Lokalisation: Die Beschwerden treten üblicherweise im Brustbereich auf, sind meist retrosternal lokalisiert und nicht stark umschrieben (Levine-Zeichen). Sie können entlang der Ulnarseite des linken Armes, in den rechten Arm, oder beide Arme, sowie Handgelenke und seltener in die Finger ausstrahlen. Weitere mögliche Lokalisationen sind Hals, Unterkiefer, Zähne, Epigastrium oder der Bereich zwischen den Schulterblättern. (22)

Auslösende und lindernde Faktoren: Ein zentrales Charakteristikum ist das Auftreten und die Besserung der Beschwerden in unmittelbarem Zusammenhang mit auslösenden bzw. lindernden Faktoren. Die typische Angina pectoris wird klassischerweise durch körperliche Belastung, insbesondere beim Bergaufgehen, und/oder emotionalen Stress ausgelöst und nimmt üblicherweise mit zunehmender Anstrengung an Schwere zu. Eine Verschlechterung der Beschwerden nach üppigen Mahlzeiten (postprandial), bei Kälteexposition oder nach dem Aufstehen sind weitere Charakteristika. (16) Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von Minuten durch Ruhe oder die Verabreichung von sublingualem oder bukkalem Nitroglyzerin. (22)

Dauer: Die Dauer der Beschwerden liegt in der Regel im Minutenbereich, meist nicht länger als zehn Minuten. Beschwerden, welche nur einige Sekunden andauern, sind für eine Myokardischämie untypisch. (18, 22)

2.4.2 Klinische Klassifikation

Aufbauend auf der Beschreibung klinischer Merkmale der Angina pectoris, unterteilt die klinische Klassifikation des American College of Physicians Thoraxbeschwerden in drei Kategorien: typisch, atypisch und nicht-anginös. (7, 24) (s. Tab. 2)

Entsprechend dieser Einteilung zeigte sich koronarangiographisch eine Prävalenz der obstruktiven KHK ($\geq 70\%$ Stenose; $\geq 50\%$ linke Hauptstammstenose) von 93%, 66% und 14% bei männlichen Patienten, sowie 72%, 36% und 6% bei Patientinnen der Coronary Artery Surgery Study. (25)

Traditionelle klinische Klassifikation der Angina pectoris	
Typische Angina (KHK sicher)	Erfüllt alle der drei folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none">• retrosternaler Brustdruck charakteristischer Qualität und Dauer;• hervorgerufen durch körperliche Anstrengung oder emotionale Belastung;• gebessert durch Ruhe und/oder Nitrate innerhalb von Minuten
Atypische Angina (KHK wahrscheinlich)	Erfüllt zwei der o.g. Bedingungen
Nicht-anginöser Brustschmerz	Erfüllt keine oder nur eine der o.g. Bedingungen

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Angina pectoris nach (26)

2.4.3 Klassifikation nach Schweregrad

Um den Schweregrad der körperlichen Beeinträchtigung durch die Angina pectoris zu erheben, findet die Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) Anwendung. (27) (s. Tab.3) Diese erfolgt analog zur NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz. (4) Somit kann die Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit durch pektanginöse Beschwerden quantifiziert und die Angina-Schwelle bestimmt werden. Diese gibt an, ab

welcher Belastungsintensität Symptome auftreten. Die Angina-Schwelle kann stark variieren. Es wird die maximale Belastungslimitation angegeben, auch wenn die Patientin oder der Patient zwischenzeitlich leistungsfähiger ist. Eine ausgeprägte Variabilität der Angina-Schwelle kann durch Umweltfaktoren ausgelöst werden, wird jedoch häufig durch Änderungen des Vasotonus hervorgerufen. (4, 18).

Klassifikation des Schweregrades nach CCS	
Klasse I	<p>Normale Aktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen führen nicht zu Angina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina tritt nur bei sehr anstrengenden, schnell einsetzenden oder lange dauernden Belastungen bei der Arbeit oder in der Freizeit auf.
Klasse II	<p>Leichte Einschränkung bei normalen Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina tritt bei schnellem Gehen oder Treppensteigen, beim Gehen oder Treppensteigen nach Mahlzeiten, in der Kälte, bei Wind, unter emotionaler Belastung oder nur während der ersten Stunden morgens nach dem Aufwachen auf. • In dieser Klasse sollte es möglich sein, mehr als zwei Häuserblöcke* weit auf ebener Erde zu gehen und mehr als eine Etage normal hoher Treppen in einem normalen Tempo bei normalen Umgebungsbedingungen zu steigen.
Klasse III	<p>Deutliche Einschränkung normaler physischer Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina tritt bereits beim Gehen auf ebener Erde von mehr als einem Häuserblock oder beim Steigen einer Treppenetage bei normalem Tempo und Umgebungsbedingungen auf.
Klasse IV	<p>Keine physische Aktivität kann ohne Symptome durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris kann auch in Ruhe vorhanden sein.
* 1 Häuserblock entspricht 100 - 200 m	

Tabelle 3: Klassifikation des Schweregrades nach CCS nach (26)

2.4.4 Angina-pectoris-Formen

Klinisch sind mehrere Formen der Angina pectoris beschrieben worden. Diese können sich sowohl durch klinische Charakteristika wie Auftreten und Verlauf, als auch durch ihre pathophysiologischen Mechanismen der Myokardischämie unterscheiden.

Chronisch stabile Angina pectoris: Klinisch wird die Symptomatik typischerweise regelmäßig und voraussagbar durch bestimmte Mechanismen ausgelöst, welche eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs bewirken (z.B. körperliche Anstrengung). Sie manifestiert sich als sog. „Belastungsangina“. Im Allgemeinen ist die Myokardischämie auf eine oder mehrere signifikante obstruktive Läsionen der epikardialen Koronararterien zurückzuführen. (3, 11, 28) (s. Kap. 2.5.2.2)

Instabile Angina pectoris: Die instabile Angina pectoris kann sich klinisch als Erstangina mit Schweregrad CCS II oder CCS III, als Postinfarktangina, als Zunahme von Schwere, Dauer oder Häufigkeit vorbestehender pektanginöser Beschwerden $CCS \geq III$ („Crescendoangina“) oder als Ruheangina manifestieren. (3, 29) Die instabile Angina pectoris gehört zum akuten Koronarsyndrom und unterscheidet sich vom Myokardinfarkt durch das Fehlen eines Troponinanstieges, wobei ein hohes Risiko für den Übergang in einen Myokardinfarkt besteht. (29) Die Myokardischämie wird meist durch den Riss einer atheromatösen Plaque mit konsekutiver Koronarthrombose eingeleitet. (3, 30)

Vasospastische Angina: Das klinische Kennzeichen der vasospastischen Angina ist das Auftreten einer „Ruheangina“, welche prompt auf Nitroglyzerinapplikation anspricht. Typisch ist das Auftreten während der Nacht oder den frühen Morgenstunden. (18, 31) Weitere Eigenschaften bestehen in einer erhaltenen Belastungstoleranz, diurnalen Schwankungen, der Auslösbarkeit durch Hyperventilation, sowie einer Besserung der Symptomatik durch Kalziumantagonisten, nicht jedoch durch β -Blocker. (31) Die Begriffe Prinzmetal-Angina und vasospastische Angina werden oft synonym verwendet. Die Prinzmetal-Angina ist jedoch eine spezifische Form der vasospastischen Angina, welche sich durch eine nitratresponsive Ruheangina mit elektrokardiographischer ST-Streckenhebung (≥ 0.1 mV) während des Anfalles präsentiert. (31) Die Myokardischämie wird durch Vasospasmen der epikardialen Koronararterien verursacht. (s. Kap. 2.5.2.3) Eine spasmusinduzierte Belastungsangina kann gelegentlich bei Patientinnen und Patienten mit nichtobstruktiver Atherosklerose vorkommen. (18)

Mikrovaskuläre Angina: Patientinnen und Patienten mit koronarer mikrovaskulärer Dysfunktion (s. Kap. 2.5.2.4) können sich mit typischer Angina pectoris, atypischer Angina pectoris oder Anginaäquivalenten (s. u.) präsentieren. Häufig besteht eine stabile Belastungsangina, welche der Symptomatik einer epikardialen obstruktiven KHK ähnelt. Hinweisend ist jedoch ein Anhalten des Brustschmerzes nach Beendigung der Belastung oder ein schlechtes Ansprechen auf Nitrate. Die mikrovaskuläre Angina ist variabel und kann auch in Ruhe auftreten, sowie atypisch in Dauer (prolongiert) oder Charakter (stechend, bedrückend) sein. Diagnostisch zeigen sich Hinweise auf Vorhandensein einer myokardialen Ischämie, bei gleichzeitigem Fehlen eines koronarangiografischen Nachweises fixierter oder dynamischer epikardialer Stenosen. (s. Kap. 2.6.6.1). (32, 33)

Angina nocturna: Eine Angina nocturna tritt nachts aus dem Schlaf heraus auf. Sie kann Ausdruck episodisch auftretender Tachykardien oder unzureichender Oxygenierung durch Veränderungen des Atemmusters während des Schlafens sein. Zudem kann die liegende Position den venösen Rückfluss steigern und durch die Expansion des enddiastolischen Volumens und Steigerung der myokardialen Wandspannung den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöhen. (Angina Decubitus) (4, 28)

Refraktäre Angina: Eine refraktäre Angina liegt vor, wenn eine klinisch gesicherte reversible Myokardischämie aufgrund einer KHK vorliegt, welche nicht ausreichend durch eine Kombination von medikamentöser Therapie, Angioplastie oder ACB-OP kontrolliert werden kann. (18)

Anginaäquivalente: Anstelle pektanginöser Beschwerden können auch Atemnot, ungewöhnliche Müdigkeit, oder Synkopen auftreten. Dies kommt insbesondere bei Frauen, hohem Alter oder im Zusammenhang mit einer Diabeteserkrankung vor. Hierbei handelt es sich um Anginaäquivalente. (28, 34)

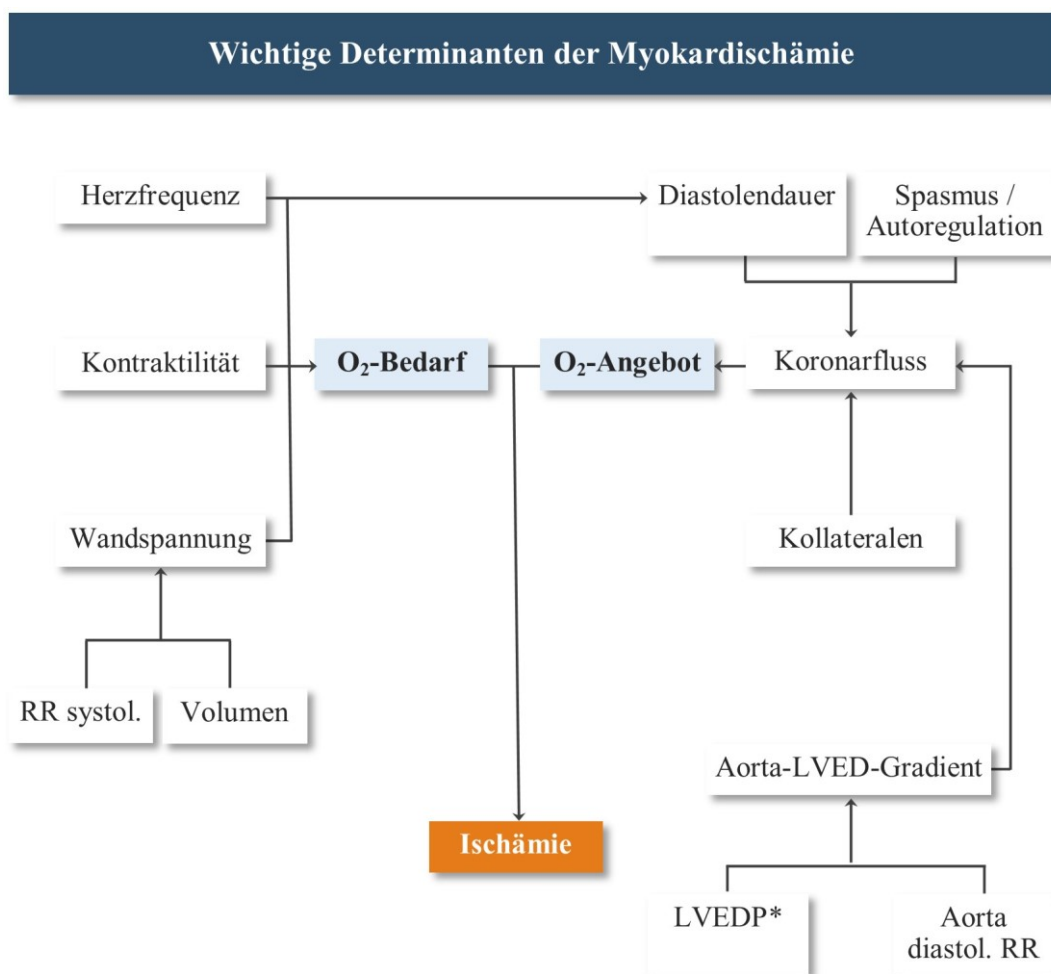
Stumme Ischämie: Auch wenn die stumme Ischämie nicht zur Angina pectoris im engeren Sinne zählt, kann eine myokardiale Ischämie auch asymptomatisch bleiben. (11, 28)

Aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Relevanz in der Therapie der stabilen KHK, wird in der Folge dieser Arbeit insbesondere auf pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte der chronisch stabilen Angina pectoris, der mikrovaskulären Angina pectoris und der vasospastischen Angina pectoris näher eingegangen.

2.5 Pathophysiologie

2.5.1 Die Myokardischämie

Angina pectoris ist die klinische Manifestation der Myokardischämie. Im Fokus der Pathophysiologie der myokardialen Ischämie steht das Konzept von Sauerstoffbedarf und -angebot. (4) Eine adäquate Sauerstoffversorgung des Herzens ist essentiell für die physiologische Energieproduktion (ATP), welche benötigt wird, um die Kontraktion der Myofilamente zu ermöglichen (Systole), Kalziumionen zu eliminieren (Diastole) und den Grundumsatz aufrecht zu erhalten. (35) Physiologisch wird der Herzmuskel ausreichend mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Herrscht ein Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf, kommt es zu einer Myokardischämie. (4, 35) (s. Abb. 1)



*LVEDP = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Abbildung 1: Wichtige Determinanten der Myokardischämie nach (23)

Eine Myokardischämie kann hervorgerufen werden durch:

- 1) eine exzessive Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs
- 2) eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffangebotes; meist durch Reduktion des koronaren Blutflusses
- 3) eine Kombination aus 1) und 2)(16)

ad 1) Der myokardiale Sauerstoffbedarf wird durch drei Größen determiniert; Herzfrequenz, myokardiale Kontraktilität und myokardiale Wandspannung. Sowohl die Zunahme der Herzfrequenz, als auch die Zunahme der Kontraktilität führen zu einem Anstieg der Herzarbeit. Ein Anstieg des enddiastolischen ventrikulären Volumens (Vorlast ↑) und/oder des systolischen Blutdrucks (Nachlast ↑) führt zu einer Zunahme der myokardialen Wandspannung. (4, 23)

ad 2) Das Sauerstoffangebot wird im Wesentlichen durch die Sauerstofftransportkapazität des Blutes und den Koronarfluss festgelegt. Die Sauerstofftransportkapazität des Blutes wird durch die eingeatmete Menge an Sauerstoff, die Lungenfunktion und die Funktion bzw. Konzentration des Hämoglobins bestimmt. Der Koronarfluss ist abhängig von Gefäßdurchmesser und Gefäßtonus, der Blutversorgung durch Kollateralgefäße und dem koronaren Perfusionsdruck. Durch die Veränderung der diastolischen koronaren Durchblutungsdauer nimmt die Herzfrequenz auch Einfluss auf die Koronarperfusion. (4, 23)

ad 3) Es können mehrere Ursachen einer Ischämie simultan bestehen, welche gleichzeitig einen Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs und eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffangebotes bewirken. (16) (vgl. Kap. 2.3)

2.5.2 Reduktion des Sauerstoffangebotes durch koronararterielle Stenosierung

2.5.2.1 Allgemein

Die myokardiale Versorgung mit oxygeniertem Blut erfolgt über die Koronararterien. Epikardiale Koronararterien ($>500\mu\text{m}$), deren Gefäßwiderstand physiologisch klein ist, verzweigen sich in Präarteriolen ($<200\text{-}500\mu\text{m}$), intramyokardiale Arteriolen ($<200\mu\text{m}$) und Kapillaren. Präarteriolen und insbesondere Arteriolen der koronaren Mikrozirkulation generieren den Großteil des koronaren Gefäßwiderstandes. (16, 36)

Da der Herzmuskel im Gegensatz zu anderen Muskelgeweben bereits in Ruhe einen hohen fixierten Sauerstoffprozentsatz (70–80%) aus dem Blut extrahiert, ist es nicht möglich bei Zunahme des Sauerstoffbedarfs einen höheren Sauerstoffanteil zu mobilisieren. Da sich der myokardiale Sauerstoffverbrauch während Belastungs- oder Stresssituationen um das Vier- bis Fünffache erhöhen kann, muss die Koronarperfusion in nahezu gleichem Maße gesteigert werden, um eine suffiziente myokardiale Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. (35, 37) Diese Fähigkeit der Blutflusssteigerung nennt man koronare Flussreserve (s. u.). Voraussetzung ist die Funktionalität der koronaren Makro- und Mikrozirkulation. (16) Koronare Widerstandsgefäße besitzen eine hohe physiologische Dilatationsfähigkeit. Bei gleichbleibendem myokardialen Sauerstoffbedarf, halten sie durch Veränderung ihres Durchmessers den Koronarfluss über einen großen Bereich von Perfusionsdrücken konstant (Autoregulation). Durch Erhöhung des Sauerstoffbedarfs in Belastungssituationen kommt es durch die Dilatation der koronaren Widerstandsgefäße zur Abnahme des koronaren Gefäßwiderstandes. So werden eine ausreichende myokardiale Sauerstoffversorgung und die Eliminierung von Metaboliten gewährleistet. (4, 38)

Im Rahmen der stabilen KHK kann man folgende pathophysiologische Mechanismen der Myokardischämie unterscheiden. (26)

1. Fixierte oder dynamische Stenosen der epikardialen Koronararterien
2. Fokale oder diffuse epikardiale Koronarspasmen
3. Mikrovaskuläre Dysfunktion
4. Die o.g. Mechanismen können beim selben Patienten simultan auftreten und sich über die Zeit ändern.

Zur Bewertung der Relevanz einer koronaren Stenose lassen sich zwei Kennzahlen bestimmen. (16, 33)

Die koronare Flussreserve (CFR): Die Koronare Flussreserve besteht aus dem Verhältnis der koronaren Flussgeschwindigkeit in Ruhe zur koronaren Flussgeschwindigkeit bei maximaler Vasodilatation (Adenosin). Der Normalwert der CFR liegt bei 3,5-5. Eine hämodynamisch relevante Stenose senkt die CFR auf Werte von <2,5-2.

Die fraktionelle Flussreserve (FFR): Eine epikardiale Stenose, welche durch eine atherosklerotische Plaque verursacht wird, resultiert in einer Abnahme der FFR. Sie ist definiert als das Verhältnis der mittleren Drücke distal und proximal einer Stenose. Eine Stenose mit einer FFR <0,8 ist hämodynamisch relevant und kann eine Myokardischämie auslösen.

2.5.2.2 Fixierte Stenose durch koronare Atherosklerose

Eine Behinderung des Blutflusses infolge atheromatöser Plaques in den epikardialen Koronararterien ist die häufigste Ursache der Angina pectoris. (3, 16) Die Atherosklerose manifestiert sich vorwiegend in den epikardialen Koronararterien, insbesondere an Stellen mit turbulentem Blutfluss. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie, Rauchen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus führen zu einem Funktionsverlust des Gefäßendothels (Endotheliale Dysfunktion) (s. Kap. 2.5.2.4), mit pathologischer Vasokonstriktion, entzündlichen vaskulären Prozessen und Beeinträchtigung der Blutgerinnung. Konsekutiv kommt es durch subintimale Akkumulation von Lipiden, glatten Muskelzellen, Fibroblasten und intrazellulärer Matrix zu atherosklerotischer Plaquebildung. (4) Die atheromatöse Plaque kann das Gefäßlumen einengen und den Gefäßquerschnitt verringern (Stenosierung). Die hämodynamischen Auswirkungen einer obstruktiven koronaren Stenose bestehen in einer Erhöhung des Flusswiderstandes und einem poststenotischen Druckabfall. (16) Kompensatorisch kommt es zu einer Dilatation distaler Widerstandsgefäße um die koronare Perfusion aufrecht zu erhalten (CFR nimmt ab). (16) Bei maximal dilatierten Widerstandsgefäßen ist die koronare Perfusion abhängig vom koronaren Druck distal der Obstruktion und kann in Zeiten eines erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs (physische oder psychische Belastungssituation) unzureichend sein. (33) Eine Einengung des Gefäßdurchmessers $>50\%$ kann zu einer unzureichenden Perfusionssteigerung distal der Stenose führen, auch wenn nur rund ein Drittel der Stenosen mit 50-70% Durchmesserreduzierung eine $FFR < 0,8$ zur Folge haben. Ab einer Stenosierung von ca. 80% ist davon auszugehen, dass die Koronarreserve erschöpft ist. Bei höhergradigen Stenosierungen kann sich bereits bei minimaler Belastung oder in Ruhe eine Myokardischämie einstellen. (4, 33)

Neben der Einengung des Gefäßdurchmessers haben jedoch auch die Länge der Stenose, der Umfang und die Lebensfähigkeit des ischämischen Myokardabschnittes sowie die Einschränkung der mikrovaskulären Funktion Einfluss auf die hämodynamische Wirksamkeit einer Stenose. Auch die Ausbildung von Kollateralgefäßen kann die transstenotische Versorgung des Herzmuskels in Ruhe sicherstellen. Ein weiterer Einflussfaktor ist eine möglicherweise variabel auftretende Vasokonstriktion an der Stelle einer fixierten Stenose (Dynamische Stenose). (33)

2.5.2.3 Koronarer Vasospasmus

Das klinische Bild der Prinzmetal-Angina wird in der Regel von fokalen Vasospasmen (>90% Stenosierung) einer epikardialen Koronararterie hervorgerufen. Sie sind oft okklusiv und bewirken im Elektrokardiogramm (EKG) eine ST-Strecken-Hebung. (33, 39) Vasospasmen können jedoch auch multifokal oder diffus auftreten. In diesem Fall sind sie gehäuft in distalen Gefäßabschnitten lokalisiert und betreffen die Mikrozirkulation. Diese tragen üblicherweise zum klinischen Bild der mikrovaskulären Angina bei (s. Kap. 2.5.2.4). Koronare Vasospasmen können sowohl in atherosklerotisch veränderten, als auch in angiographisch unauffälligen Koronarabschnitten auftreten. Die Entstehung koronarer Vasospasmen ist noch nicht abschließend geklärt. Das pathophysiologische Hauptsubstrat scheint in einer Hyperreagibilität glatter Gefäßmuskelzellen auf vasokonstriktive Stimuli zu bestehen. Hierbei könnten Faktoren wie die Aktivität der intrazellulären Rho-Kinase, die Störung ATP-sensitiver Kaliumkanäle und eine Dysfunktion des Natrium-Protonen-Antiporters eine entscheidende Rolle spielen. Als weitere Ursachen werden endotheliale Dysfunktion, oxidativer Stress, Entzündungsvorgänge und eine gesteigerte Aktivität des autonomen Nervensystems diskutiert. All diese Mechanismen könnten durch genetische Faktoren beeinflusst werden. (33, 39)

2.5.2.4 Mikrovaskuläre Dysfunktion

Koronare Mikrogefäße (Durchmesser < 500 µm) regulieren aufgrund des hohen Anteils am koronaren Gesamtwidestandes die Perfusion in erheblichem Maße. Strukturelle und funktionelle Mechanismen, welche zu Störungen der physiologischen Funktion der koronaren Mikrogefäße führen, sind ursächlich für das klinische Bild der mikrovaskulären Angina. Sie sind assoziiert mit hohem Alter, art. Hypertonie, Dyslipidämien, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Durch die Entstehung von oxidativem Stress kommt es am Endothel zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von NO, sowie zu einer Hemmung des Enzyms endotheliale NO-Synthase, welches die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus der Aminosäure L-Arginin katalysiert (Endotheliale Dysfunktion). Stickstoffmonoxid besitzt eine vasodilatatorische Wirkung. (16, 20) Aus diesem Grund ist die endotheliale Dysfunktion eine der Hauptursachen vasomotorischer Störungen, sowohl in epikardialen Koronarabschnitten (s. Kap. 2.5.2.2), als auch der koronaren Mikrozirkulation. Der NO-Mangel resultiert in einer gestörten Vasomotorik mit Unfähigkeit zur homologen Vasodilatation. Daraus folgt durch Abnahme der Koronarreserve (CFR) eine myokardiale

Ischämie. Neben der endothelialen Dysfunktion tragen auch diffuse mikrovaskuläre Gefäßspasmen zur Entstehung der mikrovaskulären Angina bei. (s. Kap. 2.5.2.3) (16, 20)

2.5.3 Metabolische und funktionelle Konsequenzen der transienten Myokardischämie

Episoden der myokardialen Ischämie bei Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris sind typischerweise vorübergehend und verursachen keinen myokardialen Zellschaden. (16) Eine prolongierte Ischämie führt jedoch zu Veränderungen des myokardialen Metabolismus, der Zellstruktur und der Zellfunktion, welche zu funktionellen Störungen der Herztätigkeit (u.a. Störungen der linksventrikulären Funktion) führen können. (4, 16)

Zur Energieproduktion werden vom gesunden Herzen überwiegend freie Fettsäuren oxidiert. Die β -Oxidation liefert etwa zwei Drittel des benötigten Adenosintriphosphats (ATP). Weitere myokardiale Energieträger sind Glukose und Laktat. Das Verhältnis der Verwendung von Energieträgern kann an äußere Umstände wie Verfügbarkeit, Ernährungszustand und Belastung angepasst werden. Die β -Oxidation freier Fettsäuren liefert im Gegensatz zur Glukoseoxidation mehr ATP. Die β -Oxidation hat jedoch im Verhältnis zur Glukoseoxidation einen höheren Sauerstoffverbrauch bei gleicher ATP-Menge. Somit kann durch Glukoseoxidation bei gleichem Sauerstoffverbrauch ca. 15% mehr ATP gebildet werden. Dies ist in Situationen mit unzureichendem Sauerstoffangebot (Myokardischämie) von Relevanz und legt die Schlussfolgerung nahe, dass unter diesen Bedingungen eine hohe β -Oxidations-Rate nachteilig bzw. eine höhere Glukoseoxidations-Rate aufgrund der höheren Sauerstoffeffizienz vorteilig wäre.

Bei leichter oder moderater Myokardischämie steigt die Glukoseaufnahme der myokardialen Zellen an, um durch eine suffiziente ATP-Produktion die Kalziumhomöostase und ionische Gradienten aufrecht zu erhalten. Während schwerer oder prolongierter Ischämie bleibt paradoxerweise die β -Oxidation freier Fettsäuren der dominierende Mechanismus der Energiegewinnung, trotz hoher Laktatproduktion. Die Glukoseoxidation wird durch die hohe Fettsäureoxidationsrate gehemmt (Randle-Phänomen). (16, 40) Die Schlüsselsteuerung dieser Reziprozität erfolgt durch die Enzyme Pyruvatdehydrogenase und Carnitin-Palmitoyltransferase (CPT) -1, sowie der Bildung der endogenen Inhibitoren Malonyl-Coenzym A und Acetyl-Coenzym A. (41) Die hohe β -Oxidationsrate resultiert in einer geringeren ATP-Produktion und einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, welche die mitochondriale respiratorische Effizienz weiter einschränken. (16, 40) Der anaerobe Zustand führt zur intrazellulären Azidose und in der Folge zu einem intrazellulären

Anstieg von Natriumionen, zum einen durch Zunahme des späten Natriumeinstroms (INaL), zum anderen durch den pH-abhängigen Natrium/Hydrogen-Austausch. Die konsekutive intrazelluläre Überladung mit Kalziumionen resultiert in einer Abnahme der ventrikulären Relaxationsfähigkeit mit mikrovaskulärer Kompression und ventrikulärer Dysfunktion. (16) Aus diesen Abläufen ergeben sich potentielle therapeutischen Ziele, welche z. T. bereits in der antianginösen Pharmakotherapie genutzt werden (s. Kap. 4).

2.5.4 Myokardischämie und kardiale Schmerzen

Die neuralen Signalwege und Mechanismen der Weiterleitung und Entstehung ischämischer kardialer Schmerzen sind noch nicht gut verstanden. Die Angina pectoris hat viele Eigenschaften mit anderen viszerale Schmerzsyndromen gemein, welche sie von somatischem Schmerz unterscheidet. Viszeraler Schmerz wird über das autonome Nervensystem vermittelt. Hierbei spielt wohl Adenosin eine entscheidende Rolle. Es wird während des ischämischen Zustandes vermehrt gebildet und wirkt als Vasodilatator. In hohen Konzentrationen bewirkt es eine Aktivierung kardialer sympathischer Afferenzen. Diese scheinen für den Großteil der Schmerzleitung verantwortlich zu sein. Vagale Afferenzen spielen wohl eine untergeordnete Rolle. Die sympathischen Afferenzen verlaufen ausgehend vom Myokard zum Plexus cardiacus superior oder inferior, von dort durch die sympathische Ganglienkette zum Hinterhorn des Rückenmarks, wo sie überwiegend mit Neuronen der Lamina I Verbindungen haben. Es ist möglich, dass hier eine Verschmelzung kardialer sympathischer Impulse mit somatischen Reizen afferenter nozizeptiver Nervenfasern stattfindet, welche teilweise mit den gleichen Neuronen der Lamina I verbunden sind. Dieser „Crosstalk“ könnte die kardialen Übertragungsschmerzen der Angina pectoris aufkommen lassen. Die ausgedehnten Verbindungen der kardialen Plexi, der Ganglienkette und des Rückenmarks vom ersten zervikalen Ganglion bis zum 6. bis 7. Thoraxsegment, könnten die große Fläche der möglichen Lokalisation pektanginöser Beschwerden erklären. Es ist wahrscheinlich, dass diese Informationen durch rostrale Bahnen der Schmerzleitung weitergeleitet werden, entweder durch Verbindungsäste in der Lamina I zu rostralen oder kaudalen Segmenten und der Verbindung zum Tractus spinothalamicus durch Transmitterzellen, oder durch direkte Transmitterzellen zwischen Lamina I und Tractus spinothalamicus des gleichen Segments. Nach Stimulation durch den Tractus spinothalamicus lateralis kommt es zur Aktivierung schmerzverarbeitender zerebraler Regionen und zur bewussten Schmerzwahrnehmung. Die ungenaue Lokalisation

des Schmerzes könnte auf die diffuse Art der Konvergenz des autonomen viszerale Inputs auf die Transmitterzellen zurückzuführen sein, sodass der sensorische Kortex keine genaue Verortung vornehmen kann. Die Unfähigkeit der Einordnung autonomer Reize als Schmerz könnte die große charakteristische Bandbreite der Beschwerden erklären. Diese und andere Erklärungsansätze zur Entstehung des ischämischen Thoraxschmerzes sind jedoch noch in großem Maße spekulativ. (37)

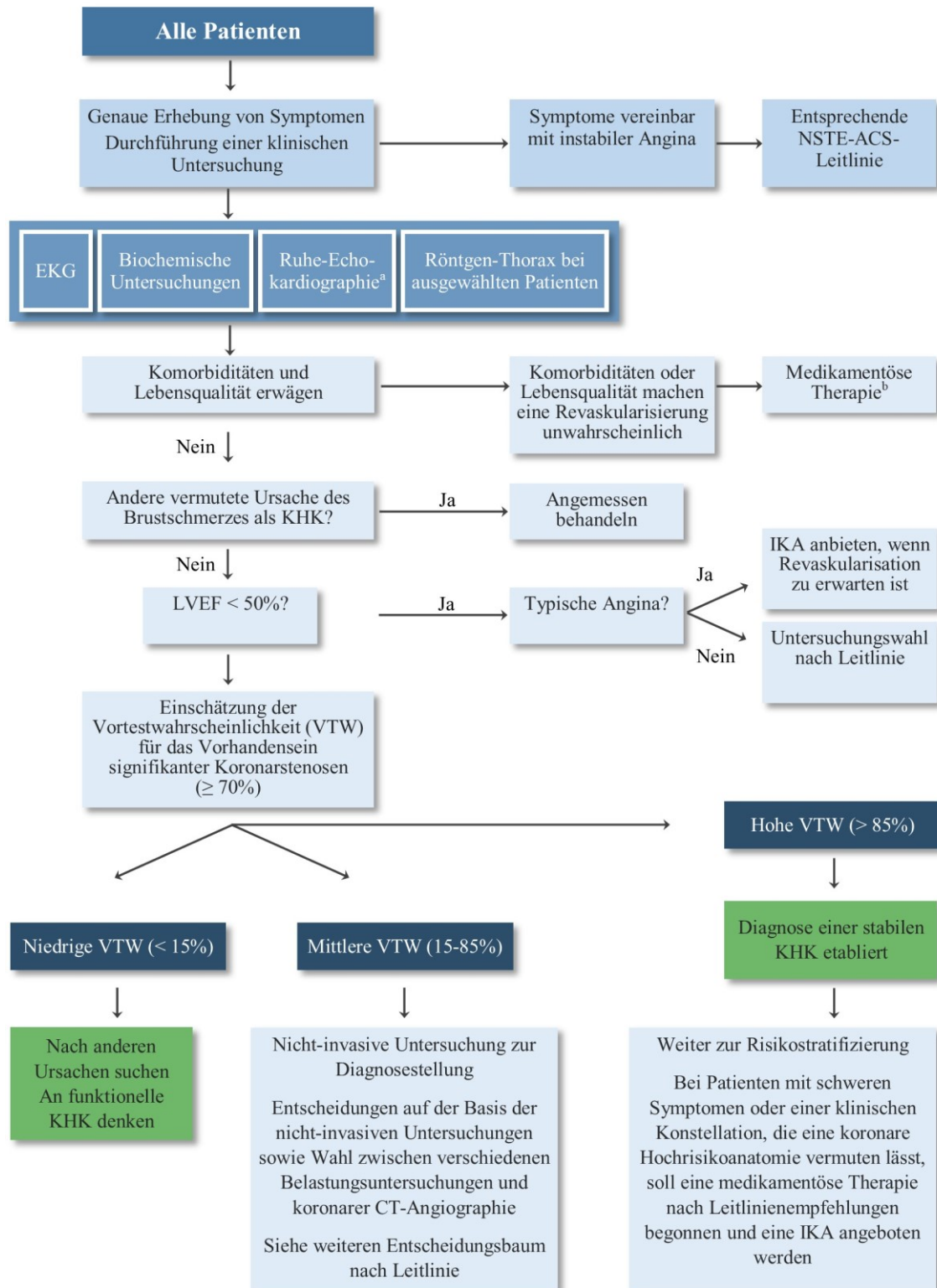
2.6 Diagnostik

Bei Auftreten einer Angina-pectoris-Symptomatik ist eine genaue Diagnostik von Nöten. Bei Patientinnen und Patienten mit vermuteter stabiler KHK wird durch die Diagnostik die Myokardischämie bestätigt, sowie auslösende Mechanismen identifiziert oder ausgeschlossen. (s. Abb. 2) (26)

Dieses Kapitel bietet einen Überblick von Ablauf und Verfahren der Diagnostik bei stabilen ischämischen Brustschmerzsyndromen. Weiterführende Literatur stellen die Leitlinien der ESC dar. (18)

Bei Vorliegen einer instabilen Symptomatik und/oder Hinweisen auf Myokardinfarkt, ist das diagnostische und therapeutische Vorgehen gesondert zu betrachten. Hierauf wird in der Folge nicht detailliert eingegangen. Hierfür wird auf die entsprechenden aktuellen ACS-Leitlinien der ESC verwiesen. (29, 42)

Initiales diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit vermuteter sKHK



^a Kann bei sehr jungen und gesunden Patienten entfallen, wenn ein hochgradiger V.a. das Vorliegen einer extrakardialen Ursache des Brustschmerzes besteht. Kann bei multimorbiden Patienten auch entfallen, bei denen das Ergebnis der Echo-Untersuchung keinen Einfluss auf das weitere Patientenmanagement hat.

^b Wenn die Diagnose zweifelhaft ist, kann es vernünftig sein, eine Diagnose mit pharmakologischer Belastungsbildgebung vor Therapiebeginn zu sichern.

Abbildung 2: Initiales diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit sKHK nach (26)

2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese ist von besonderer Bedeutung. Die genaue Erhebung der Symptome erlaubt oft schon eine zuverlässige Diagnose der stabilen KHK. Die Erhebung eines körperlichen Status und objektive Testverfahren werden angewendet, um Differentialdiagnosen auszuschließen, die Diagnose zu bestätigen und den Schweregrad der Erkrankung abzuschätzen. (26)

Durch Einteilung der Symptomatik nach American College of Physicians (s. Kap. 2.4.2), und unter Berücksichtigung von Patientenalter und –geschlecht, kann die Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) für das Vorhandensein einer stenosierenden KHK ermittelt werden (s. Tab. 4).

Alter	Typische AP		Atypische AP		Nicht-anginöser Brustschmerz	
	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau
30 - 39	59	28	29	10	18	5
40 - 49	69	37	38	14	25	8
50 - 59	77	47	49	20	34	12
60 - 69	84	58	59	28	44	17
70 - 79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

Tabelle 4: Klinische Vortestwahrscheinlichkeit (in Prozent) bei stabilen Brustschmerzsymptomen nach (3, 26)

Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit unter 15% bedürfen keiner weiteren Diagnostik, zwischen 15% und 85% erfolgen eine Ischämiediagnostik (i.d.R. Belastungs-EKG) und Bildgebung. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit über 85% gilt die Diagnose als bestätigt. (3, 18)

Die körperliche Untersuchung ist häufig unauffällig, kann jedoch Hinweise auf atherosklerotische Erkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, sowie andere Ursachen der Angina pectoris (Anämie, Schilddrüsenerkrankungen, hypertrophe Kardiomyopathie, Klappenvitien, vorausgegangener Myokardinfarkt) liefern. (4)

2.6.2 Basisuntersuchungen

Ruhe-EKG: Ein Ruhe-Elektrokardiogramm mit zwölf Ableitungen sollte bei allen Patientinnen und Patienten erfolgen, welche Thoraxbeschwerden zeigen, die auf eine KHK hinweisen könnten. Wird es nicht während eines Angina-pectoris-Anfalles aufgezeichnet, ist es zumeist unauffällig. Das Ruhe-EKG kann jedoch weitere diagnostische Informationen über andere Ursachen liefern, welche die symptomatischen Episoden erklären könnten (Herzrhythmusstörungen, Überleitungsstörungen oder kardiale Hypertrophie). (16)

Labordiagnostik: Die Labordiagnostik wird durchgeführt, um mögliche Auslöser der Myokardischämie zu identifizieren, Risikofaktoren zu erheben und prognostische Informationen zu erhalten. Sie sollte aus Blutbild (Anämie), Nüchternblutglukose und HbA1c (Diabetes), Lipidprofil, Nierenfunktionswerten, sowie der Bestimmung von Troponin T oder I bestehen, insbesondere wenn die Symptomatik Anzeichen einer instabilen KHK aufweist. (18)

Echokardiographie: Die Durchführung einer transthorakalen zweidimensionalen echokardiographischen Untersuchung mit Doppler liefert Informationen über die kardiale Struktur und Funktion. So können die linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion; EF) sowie Wandbewegungsstörungen detektiert werden. Zudem dient sie zum Ausschluss anderer Ischämieauslöser (Klappenvitien, hypertrophe Kardiomyopathie). (26)

Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR): Auch mit Hilfe der CMR kann die kardiale Struktur und Funktionalität erhoben werden. Diese Untersuchung kann insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz oder pulmonalen Störungen hilfreich sein. (18)

Langzeit-EKG: Die Erhebung eines Langzeit-Elektrokardiogramms kann bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf vasospastische Angina oder Arrhythmien sinnvoll sein. (18)

2.6.3 Diagnostik der Myokardischämie

2.6.3.1 Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG (Ergometrie) stellt aufgrund seiner Einfachheit und Verfügbarkeit die häufigste ischämiediagnostische Methode dar. Sie ist bei Bestehen einer VTW von 15-65% zur weiteren Abklärung gut geeignet. Sie dient der Beurteilung der Einschränkung der Belastbarkeit, dem Nachweis ischämieinduzierter EKG-Veränderungen und der Beurteilung

des Zusammenhangs von Belastung und Beschwerden. Der Test besteht in einer schrittweisen Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer unter Registrierung eines EKG vor, während und nach der Belastung. Durch Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs wird bei Vorhandensein einer signifikanten KHK eine Myokardischämie ausgelöst. Die Myokardischämie resultiert in einer horizontalen oder deszendierenden ST-Strecken-Senkung von mindestens 0,1 mV in den Extremitätenableitungen, sowie mindestens 0,2 mV in den Brustwandableitungen über mindestens 0,06 Sekunden. Das Ergebnis ist nur aussagekräftig, wenn die Zielherzfrequenz von 85% der geschlechts- und altersspezifischen maximalen Herzfrequenz erreicht wurde. Nichtschlüssige Belastungs-EKGs sind häufig. Es sollte dann eine nicht-invasive Bildgebung mit meist medikamentöser Belastung gewählt werden. (3, 4, 26)

2.6.3.2 Belastungstests mit bildgebenden Verfahren

Die Vorteile der Bildgebung unter Belastung bestehen gegenüber dem Belastungs-EKG in einer höheren Sensitivität und der Möglichkeit der Quantifizierung und Lokalisierung ischämischer Areale. (3)

Belastungsechokardiografie: Die Belastung zur Auslösung einer Myokardischämie kann entweder mittels Ergometrie, oder mittels Pharmaka (i.d.R. Dobutamin) erfolgen.

Zum Nachweis einer Ischämie erfolgen die echokardiografische Detektion von Wandbewegungsstörungen und die Lokalisation des Ischämieareals und dessen Quantifizierung durch das 17-Segmentmodell des Herzens. (3, 18)

Stress-MRT: Es kann nur unter medikamentöser Belastung (Dobutamin) erfolgen und zeigt eine gute diagnostische Genauigkeit zum Nachweis von myokardialen Durchblutungsstörungen und Wandbewegungsstörungen. In der tertiären Versorgung findet das Stress-MRT (Adenosin) Anwendung, um eine subendokardiale Ischämie bei Verdacht auf mikrovaskuläre Angina nachzuweisen. (3, 16, 26)

Nuklearmedizinische Diagnostik unter Belastung (SPECT/PET): Am häufigsten finden in der Praxis ^{99m}Tc-Radiopharmazeutika Anwendung. Die Single-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) ermöglicht den Nachweis von Myokardarealen mit irreversiblen Aktivitätsverlust und reversiblen Aktivitätsverlust während der Belastung. Die Positronen-Emissionstomographie (PET) ist der SPECT in der Darstellung der myokardialen Perfusion (CFR) überlegen. Sie erlaubt eine Beurteilung der Vitalität des Myokards und bietet die Unterscheidung zwischen hibernating, stunned und nekrotischem Myokard. (3, 18)

2.6.4 Nicht-invasive Einschätzung der Koronaranatomie

CT-Angiographie: Der Einsatz der Computertomografie zur Beurteilung der Koronaranatomie und Morphologie ist vor allem bei Patientinnen und Patienten sinnvoll, welche eine VTW im niedrigen bis mittleren Bereich haben. Aufgrund der hohen Sensitivität ist ein zuverlässiger Ausschluss einer obstruktiven KHK möglich. (3, 26)

MRT-Angiographie: Im Vergleich zur CT-Angiographie besitzt die MRT-Angiographie eine schlechtere Auflösung und findet in der Praxis kaum Anwendung. Sie dient überwiegend als Forschungsinstrument. (3, 26)

2.6.5 Invasive Koronarangiographie

Die invasive Koronarangiographie ist indiziert, wenn eine ausgeprägte Symptomatik oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko zu der Annahme führen, dass eine Revaskularisation von Vorteil für den Patienten/die Patientin wäre. Jedoch kann die invasive Koronarangiografie auch zur Diagnosestellung herangezogen werden, wenn Patientinnen und Patienten mit anderen Verfahren der Ischämiediagnostik nicht untersuchbar sind (LVEF <50%). Sie liefert einen definitiven Nachweis von koronararteriellen Stenosen und deren Lokalisation. (3, 26)

2.6.6 Diagnostik bei unauffälligen Koronararterien

Seit den Anfängen der invasiven Koronarangiographie ist bekannt, dass bei vielen Patientinnen und Patienten, die aufgrund von pektanginösen Beschwerden einer Koronarangiographie zugeführt werden, keine signifikante obstruktive KHK nachgewiesen werden kann. (18)

Sie präsentieren sich auf 3 Arten:

1. Weitgehend typische Symptome, auch wenn die Anfälle prolongiert und die Auslösung durch Belastung inkonsistent sein kann. Diese Patienten zeigen abnorme Ergebnisse in Belastungsuntersuchungen; ihre Symptome sind oft auf eine mikrovaskuläre Dysfunktion zurückzuführen (mikrovaskuläre Angina)
2. Schmerzen mit typischer Lokalisation und Charakter, aber vorwiegend in Ruhe auftretend. Diese Symptomatik wird oft durch koronare Spasmen ausgelöst. (vasospastische Angina)
3. Schmerzen an einer kleinen Stelle des linken Hemithorax, welche über Stunden anhalten und i.d.R muskuloskeletalen Ursprungs sind.

2.6.6.1 Diagnosekriterien der mikrovaskulären Angina

Die Diagnose der mikrovaskulären Angina stellt eine Herausforderung dar. Die Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS) hat erstmals die Kriterien der Diagnose international standardisiert. (32) (s. Tab. 5)

Diagnosekriterien der mikrovaskulären Angina pectoris (MVA)

1. Symptome der Myokardischämie
 - a) Belastungs- und/oder Ruheangina
 - b) Anginaäquivalente (i.e. Atemnot)
2. Kein Nachweis einer obstruktiven KHK (Durchmesserreduzierung $<50\%$ oder $FFR > 0,8$) durch
 - a) koronare CT-Angiographie
 - b) invasive Koronarangiographie
3. Objektiver Nachweis der myokardialen Ischämie
 - a) Ischämische EKG-Veränderungen während einer Brustschmerzepisode
 - b) Stressinduzierter Brustschmerz und/oder ischämische EKG-Veränderungen bei Vorhandensein oder Fehlen vorübergehender/reversibler abnormaler myokardialer Perfusion und/oder Wandbewegungsstörungen
4. Nachweis einer Funktionsstörung der koronaren Mikrozirkulation
 - a) Gestörte CFR (Cut-off-Werte je nach Methodik zwischen $\leq 2,0$ und $\leq 2,5$)
 - b) Koronarer mikrovaskulärer Spasmus, definiert durch Reproduktion der Symptomatik, ischämischer EKG-Veränderungen ohne Auftreten eines epikardialen Spasmus während Acetylcholintestung
 - c) Abnormer koronarer mikrovaskulärer Widerstandsindex ($IMR > 25$)
 - d) Koronares Slow-Flow-Phänomen, definiert als $TIMI \text{ frame count (TFC)} > 25$

Definitive MVA liegt dann vor, wenn alle vier Diagnosekriterien der mikrovaskulären Angina pectoris erfüllt sind

Mutmaßliche MVA liegt dann vor, wenn ischämische Symptome vorhanden sind (Kriterium 1), keine obstruktive KHK vorhanden ist (Kriterium 2), aber entweder nur

- a) ein objektiver Nachweis der myokardialen Ischämie (Kriterium 3)
oder
- b) der Nachweis einer Funktionsstörung der koronaren Mikrozirkulation vorliegen (Kriterium 4)

Tabelle 5: Diagnosekriterien der mikrovaskulären Angina pectoris modifiziert nach (32)

2.6.6.2 Diagnosekriterien der vasospastischen Angina

Auch die Diagnosekriterien der vasospastischen Angina wurden von COVADIS international standardisiert. (43) (s. Tab. 6)

Diagnosekriterien der vasospastischen Angina pectoris

1. Nitratresponsive Angina pectoris – während eines spontanen Anfalles mit mindestens einer der folgenden Eigenschaften
 - a) Ruhe-Angina – insbesondere zwischen Nacht und frühem Morgen
 - b) Deutliche Veränderungen der Belastungstoleranz innerhalb von 24 h – Morgens reduziert
 - c) Hyperventilation kann Anfall auslösen
 - d) Kalziumantagonisten (aber nicht β -Blocker) heben Anfälle auf
2. Transiente ischämische EKG-Veränderungen – während eines spontanen Anfalles, eines der folgenden Zeichen, in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen
 - a) ST-Streckenhebung $\geq 0,1$ mV
 - b) ST-Streckensenkung $\geq 0,1$ mV
 - c) Auftreten neuer U-Wellen
3. Koronarer Vasospasmus – definiert als transienter totaler oder subtotaler Koronararterienverschluss ($> 90\%$ Einengung) mit Angina pectoris und ischämischen EKG-Veränderungen, entweder spontan, oder auf einen provokativen Reiz folgend (üblicherweise Acetylcholin, Ergot-Alkaloide oder Hyperventilation)

Definitive vasospastische Angina wird diagnostiziert, falls eine nitratresponsive Angina während eines spontanen Anfalles vorliegt und entweder die Kriterien der ischämischen EKG-Veränderungen oder die Kriterien des koronaren Vasospasmus erfüllt sind.

Mutmaßliche vasospastische Angina wird diagnostiziert, falls eine nitratresponsive Angina während eines spontanen Anfalles vorliegt, aber die transienten EKG-Veränderungen nicht eindeutig oder nicht verfügbar, oder die Kriterien des koronaren Vasospasmus nicht eindeutig sind.

Tabelle 6: Diagnosekriterien der vasospastischen Angina pectoris modifiziert nach (43)

3 Historische Meilensteine

Die KHK gehört zu den Zivilisationskrankheiten. Veränderungen des Lebensstils und der Ernährung in der Moderne, insbesondere seit der industriellen Revolution, tragen wesentlich zur Entstehung der KHK und ihrer Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Bewegungsmangel bei. (44)

Im Umkehrschluss kann man sich also zu der Annahme verleitet fühlen, dass die KHK und ihre häufigste klinische Manifestation, die Angina pectoris, im vorindustriellen Zeitalter kaum prävalent gewesen sein dürften. Diese Annahme scheint vom Zeitpunkt der offiziellen Erstbeschreibung der Angina pectoris in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts gestützt zu werden, welcher mit dem Beginn der industriellen Revolution in England zusammenfällt. (45) (s. Kap. 3.1.2) Dennoch liefern literarische Quellen und paläopathologische Untersuchungen Hinweise darauf, dass die Angina pectoris bereits seit dem Altertum eine Rolle im medizinischen Denken und Handeln gespielt haben könnte.

Die älteste bekannte literarische Quelle, welche von Medizinhistorikern als Angina pectoris gedeutet wurde, stammt aus dem Jahr 1600 v. Chr. (46) Im *Papyros Ebers* (S. 37 und 38), einer Textsammlung altägyptischer Medizin, wird eine in Magen, Brust und Oberarm lokalisierte Schmerzsymptomatik beschrieben. (47)

Seit dieser Zeit finden sich in der Literatur mehrere Beschreibungen oder Fallberichte, welche im Nachhinein von Medizinhistorikern als Angina pectoris interpretiert wurden. (45, 46, 48, 49)

Einen weiteren Hinweis, dass die Angina pectoris Medizinern bereits seit dem Altertum bekannt gewesen sein könnte, liefert auch die Untersuchung antiker Mumien mittels Computertomographie. Sie erbrachte den Nachweis arterieller atherosklerotischer Kalzifikationen in einem großen Anteil der untersuchten Körper. Die Mumien erlaubten Rückschlüsse über das Vorhandensein der Atherosklerose über eine große Zeitspanne und unterschiedlicher Regionen. In Einzelfällen konnten auch koronare Kalzifikationen nachgewiesen werden, welche zu Lebzeiten wohl eine Angina pectoris ausgelöst haben könnten. (50)

Trotz dieser vereinzelt Hinweisse geht diese Arbeit nicht von der Annahme aus, dass die Angina pectoris in der Zeit vor ihrer offiziellen Erstbeschreibung eine bedeutende Rolle im medizinischen Denken gespielt hat. Ohne einheitliche Namensgebung sind diese Beschreibungen meist unzureichend und spekulativ. Hiermit schließt sich diese Arbeit der

Hypothese von Leon Michaels (45) an und beginnt die Geschichte der Angina pectoris mit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 1768 durch William Heberden.

3.1 Entwicklung des historischen Verständnisses

Um die Entwicklung der antianginösen Therapie im Laufe der Zeit besser nachvollziehen zu können, zeigt dieses Kapitel Meilensteine auf, welche maßgeblich zum modernen Verständnis der Angina pectoris beigetragen haben. Das Verständnis der pathophysiologischen Aspekte bildet die Grundlage zur Entwicklung moderner Therapieansätze.

3.1.1 Vor Heberdens Zeit

Bereits vor Heberdens Zeit gewannen Mediziner Erkenntnisse, welche nachfolgenden Forschergenerationen die Erschließung des Themas ermöglichen sollten. Der in Rom lebende „Vater der Anatomie“ Galen (130-210 n. Chr.) beschrieb schon im 2. Jahrhundert n. Chr. sowohl den Ursprung als auch den Verlauf der Koronargefäße (46). Dennoch blieb Galen aufgrund falscher Rückschlüsse über die Physiologie von Herz und Gefäßen das Wissen über die Funktion der Koronarien verborgen. Er ging davon aus, dass es die Koronarvenen wären, welche das Herz in einer Ebbe-Flut-Bewegung mit Blut versorgen würden. (51) Trotzdem bestimmten Galens Lehren bis ins 16. Jahrhundert das medizinische Denken. (48) Nach der Aufhebung des päpstlichen Obduktionsverbotes, waren es Anatomen wie Vesalius, welche die anatomischen Kenntnisse entscheidend vorantrieben. (51)

Aufbauend auf deren Wissen, legte William Harvey (1578-1657 n. Chr.) im Jahr 1628 die physiologische Grundlage für das pathophysiologische Verständnis der Angina pectoris. In seinem Werk *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* beschrieb er zum ersten Mal den Blutkreislauf. (51) Neben dem Systemischen Kreislauf und dem Lungenkreislauf entdeckte er jedoch auch einen dritten Kreislauf, den Koronarkreislauf. (52) Durch die steigende Zahl von Obduktionen mehrten sich auch Beschreibungen pathologischer Substrate. Im Jahr 1679 beschrieb der französische Anatom und Mediziner Charles Drelincourt (1633-1697) wohl als erster „verknöcherte Koronarien“. (46, 49) In der Folge häufen sich Beschreibungen koronarer „Versteinerungen“, „Verknöcherungen“ oder „Verkalkungen“ in Sektionsbefunden. (49)

Somit waren bereits vor dem Zeitpunkt der Erstbeschreibung der Angina pectoris die Anatomie und Funktion der Koronargefäße, die Physiologie des Koronarkreislaufs, sowie die pathologische Anatomie der Koronarsklerose grundlegend bekannt.

3.1.2 William Heberden: „A disorder of the breast“

Die Geschichte der Angina pectoris im engeren Sinne beginnt mit dem britischen Mediziner William Heberden (1710-1801). Am 21. Juli 1768 präsentierte er einen Vortrag mit dem Titel *Some Account of a Disorder of the Breast* (1) vor dem Royal College of Physicians of London. Basierend auf den Beobachtungen von 20 Fällen gelang ihm die detaillierte Beschreibung der klassischen Symptomatik der Angina pectoris. Diese ist so treffend, dass sie weitestgehend bis heute Gültigkeit besitzt und auch als Heberdensche Angina bezeichnet wird: (46, 53)

„There is a disorder of the breast marked with strong and peculiar symptoms, considerable for the kind of danger belonging to it, and not extremely rare, of which I do not recollect any mention among medical authors. The seat of it, and sense of strangling, and anxiety with which it is attended, may make it not improperly be called angina pectoris.

Those who are afflicted with it, are seized while they are walking, and more particularly when they walk soon after eating, with a painful and most disagreeable sensation in the breast, which seems as if it would take their life away, if it were to increase or to continue; the moment they stand still, all this uneasiness vanishes. In all other respects, the patients are, at the beginning of this disorder, perfectly well, and in particular have no shortness of breath, from which it is totally different.

[...]

The os sterni is usually pointed to as the seat of this malady, but it seems sometimes as if it was under the lower part of it, and at other times under the middle or upper part, but always inclining more to the left side, and sometimes there is joined with it a pain about the middle of the left arm.“ (1)

Heberden hatte als Erster die Angina pectoris als eigene klinische Entität erkannt und ermöglichte durch die genaue Beschreibung der Symptomatik eine diagnostische Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern. (46) Auch die treffende Namensgebung war eine Neuschöpfung Heberdens. Der Begriff „Angina“ fand erstmals in Schriften des griechischen Arztes Hippokrates (460-370 v. Chr.) Anwendung, um beispielsweise den würgenden Charakter einer Pharyngotonsillitis zu beschreiben. (54) Heberden bemerkte wohl Parallelen zum drückenden, würgenden und beengenden Gefühl des ischämischen Thoraxschmerzes.

Somit besteht der Beitrag von William Heberden in der Entdeckung einer klinischen Entität, sowie deren genaue symptomatische Beschreibung und Namensgebung.

Dennoch blieb ihm die Ursache dieser neuen „Krankheit“ verborgen. In den nach seinem Tod veröffentlichten *Commentaries on the History and Cure of Diseases* (55) ordnete er die Angina pectoris dem Formenkreis spasmodischer Erkrankungen zu.

3.1.3 Koronarhypothese: Eine kliniko-pathologische Assoziation

Heberdens Arbeit veranlasste zeitgenössische britische Ärzte, welche seine Beschreibung bei ihren eigenen Patienten wiedererkannten, eigene Fallberichte zu veröffentlichen. Während in anderen Ländern kaum Berichte aus dem späten 18. Jahrhundert existieren, schienen in Großbritannien Patienten mit pektanginösen Beschwerden zu dieser Zeit keine Seltenheit mehr zu sein. Aus diesem Grund waren es auch britische Ärzte, welche erste Hypothesen möglicher Assoziationen von Klinik und Pathologien aufstellten. (45) Unter ihnen war es John Fothergill (1712-1780), welcher als einer der Ersten eine kardiale Erkrankung als Ursache der Symptomatik vermutete. (56) Im Jahr 1786 wurde diese Annahme von Edward Jenner (1749-1823) weiter spezifiziert. Er stellte die erste explizite Hypothese auf, dass die Angina pectoris mit einer Erkrankung der Koronararterien zusammenhängen könnte. (56, 57) In einem Brief an William Heberden schrieb er:

“The importance of the coronary arteries, and how much the heart must suffer from their not being able duly to perform their functions, (we cannot be surprised at the painful spasms) is a subject I need not enlarge upon, therefore shall only just remark that it is possible that all the symptoms may arise from this one circumstance.” (58)

Diese Koronarhypothese wurde auch von Jenners Schulfreund Caleb Hillier Parry (1755-1822) unterstützt. Er veröffentlichte Jenners Erkenntnisse im Jahr 1799. (46, 59)

Während Parry, aufbauend auf Jenners Hypothese, versuchte, eine Verbindung zwischen der koronaren Erkrankung und der resultierenden Symptomatik herzustellen, widmete sich Jenner in der Folge anderen Dingen und kam durch die Entdeckung des Pockenimpfstoffes zu großer Bekanntheit. (60)

3.1.4 Das ischämische Konzept: Hypothese von Angebot und Bedarf

Der schottische Arzt Allan Burns (1781-1813) war ebenfalls von der Koronarhypothese überzeugt. Auch wenn er die Ansichten Parrys teilte, wonach die Symptomatik Ausdruck einer Abnahme der kardialen Kontraktilität sei, versuchte er die pathophysiologischen Prozesse zu erforschen. (46) Im Jahr 1809 veröffentlichte Burns das Buch *Observations on*

some of the most frequent and important Diseases of the Heart (61). In diesem erweitert er die Koronarhypothese zu einem Konzept der myokardialen Ischämie. Er sieht die Ursache der Angina pectoris als Folge einer unzureichenden Blutversorgung durch eine partielle Verlegung der Gefäße. (46) Seine Erklärungen fußen auf einer Analogie zu experimentellen Beobachtungen an der Skelettmuskulatur:

„If, however, we call into vigorous action a limb, round which we have with moderate degree of tightness, applied a ligature, we find that then the member can only support its action for a very short time; for now its supply of energy and its expenditure, do not balance each other; [...] A heart, the coronary vessels of which are cartilaginous or ossified, is in nearly a similar condition;“ (61)

Er vergleicht somit den Zustand des Herzens mit einer abgebundenen Extremität, welche aufgrund der unzureichenden Blutversorgung ihre Aktivität nur für kurze Zeit ausüben kann und schnell ermüdet. Somit besteht laut Burns durch einen behinderten koronaren Blutfluss ein Missverhältnis des myokardialen Energieangebotes und des Energiebedarfs. Diese bilanzierte Betrachtung von Angebot und Bedarf des Myokards ist auch im modernen pathophysiologischen Verständnis die Ursache der Myokardischämie. (53) (s. Kap. 2.5.1) Es dauerte ca. 120 Jahre, bis das ischämische Konzept von Burns als pathophysiologisches Substrat der Angina pectoris allgemein akzeptiert war. (62) Moderne pathophysiologische Untersuchungen zur Entstehung der Myokardischämie erfolgten ab den 1930er Jahren und wurden in der Folge Grundlage für Diagnostik und Therapie der Angina pectoris und KHK. (48)

3.1.5 Angina pectoris als Syndrom

Während im Laufe des 19. Jahrhunderts auf vielen medizinischen Gebieten große Fortschritte gemacht wurden, war es schwer eine allgemeine, zufriedenstellende Theorie zur Ätiologie der Angina pectoris zu entwickeln. (46) Symptomatische Charakteristika und Sektionsbefunde warfen für die Mediziner weiterhin Fragen auf und veranlassten sie Jenners Koronarhypothese anzuzweifeln. Einige argumentierten, dass eine Veränderung der Koronarien (Sklerosierung) nicht den anfallsartigen Verlauf der Angina pectoris erklären könnte. Auch wurde bei Patienten zu Lebzeiten eine Angina pectoris diagnostiziert, ohne Nachweis einer Veränderung der Koronararterien post mortem. Umgekehrt wurde nicht bei jedem Patienten mit Koronarsklerose eine entsprechende Symptomatik beobachtet. Andere Sektionsbefunde und Pathologien traten zudem gehäuft mit ischämischen Thoraxschmerzen auf und wurden somit als Ursache der Angina pectoris in Erwägung gezogen. (60) Somit

entstand im Laufe des 19. Jahrhunderts eine Vielzahl an Theorien, welche die Ätiologie dieser „Krankheit“ zu erklären versuchten. Im Jahr 1899 fasste Henri Huchard (1844-1910) 80 Erklärungsansätze in 8 Gruppen zusammen. (46) Somit setzte sich allmählich die Erkenntnis durch, dass die Angina pectoris nicht auf eine einzelne Ursache zurückzuführen ist. William Osler (1849-1919) beschreibt in seinen *Lectures on angina pectoris and allied states* (63) die Angina pectoris wie folgt:

„Angina pectoris is not a disease, but a syndrome or symptom group (without constant aetiological or anatomical foundations) associated with complex conditions, organic or functional, of the heart and aorta.” (63)

Somit setzte sich die Erkenntnis des symptomatischen Charakters der Angina pectoris allmählich durch. Ein Syndrom hat beschreibenden Charakter und umfasst einen Symptomenkomplex. Es lässt somit offen, ob diese Krankheitserscheinung durch eine Ursache oder mehrere Ursachen ausgelöst werden kann. Dies entspricht dem modernen Verständnis der Angina pectoris mit ihren unterschiedlichen zugrunde liegenden Ursachen. (s. Kap. 2.3)

William Osler ist jedoch auch bewusst, dass der Zusammenhang zwischen Angina pectoris und Koronarsklerose unbestreitbar ist:

„The predisposing causes of angina pectoris vera are those of arterio-sclerosis; that is to say, so intimately associated is the true paroxysm with sclerotic conditions of the coronary arteries that it is extremely rare apart from them.” (63)

Es mag dennoch verwundern, wie lange es gedauert hat, bis dieser Umstand allgemein in der medizinischen Fachwelt akzeptiert war. Noch 1924 unterstützt K. F. Wenckebach die Aortenhypothese von C. T. Allbutt (1836-1925), welche besagt, dass die Angina pectoris durch eine Erkrankung der Aorta und nicht durch eine Erkrankung der Koronarien oder des Myokards ausgelöst würde. (46)

3.1.6 Angina pectoris und die Sauerstoffbilanz

Es bestand weiterhin Unklarheit, warum unterschiedliche Pathologien eine Symptomatik mit weitgehend einheitlichen Charakteristika auslösen können. Ein gemeinsamer zugrundeliegender Mechanismus, welcher die Angina pectoris auslöst und wiederum selbst von unterschiedlichen Erkrankungen hervorgerufen werden kann, war noch nicht identifiziert worden.

Diese Problematik wurde im Jahr 1928 von Chester S. Keefer und William H. Resnik in ihrer Arbeit *Angina pectoris: A Syndrome caused by Anoxemia of the Myocardium* (64) aufgegriffen. In ihrer Hypothese identifizierten sie den Mangel der myokardialen Versorgung mit Sauerstoff als zugrundeliegende Ursache. Dieser kann wiederum durch verschiedene Erkrankungen ausgelöst werden und bildet die gemeinsame Endstrecke zur Entstehung der einheitlichen Symptomatik. (65)

Dieser Schritt ist für das moderne pathophysiologische Verständnis der Myokardischämie entscheidend. Das Konzept von Sauerstoffbedarf und -angebot ist heute von zentraler Bedeutung. Diese Erkenntnis hat in der Folge die Basis gebildet zur Entwicklung zielgerichteter antianginöser Therapieansätze (s. Kap. 3.2), welche überwiegend eine Verbesserung des Sauerstoffangebotes und/oder eine Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs anstreben.

3.1.7 Die Bedeutung der selektiven Koronarangiographie

Lange Zeit war die Diagnostik der Angina pectoris auf die Anamnese beschränkt. Die Möglichkeit der Ursachenforschung der Myokardischämie beschränkte sich oft auf den pathologischen Nachweis koronarer morphologischer Veränderung post mortem. (53)

Nach der Einführung des Elektrokardiogramms (EKG) durch Willem Einthoven im Jahr 1903, war es Bousfield, dem es 1918 erstmals gelang, die typischen EKG-Veränderungen während eines Anfalls zu beschreiben. (46) 1929 entwickelten Master und Oppenheimer einen ersten Belastungstest zur weiteren Diagnostik der Myokardischämie. Durch diesen und weitere EKG-basierte Tests stand nun eine indirekte Nachweismethode der Myokardischämie zur Verfügung. (49)

Die Entwicklung der selektiven Koronarangiographie durch F. Mason Sones (1918-1985) im Jahr 1959 (66) stellte einen diagnostischen Meilenstein dar. Eine In-vivo-Darstellung der koronaren Anatomie und die Nachweis- und Lokalisationsmöglichkeit koronarer arteriosklerotischer Läsionen lieferte die Grundlage zur Entwicklung der myokardialen Revaskularisation. (7, 67) (s. Kap. 3.2.7)

Auch das Verständnis der KHK wurde durch die Möglichkeit der selektiven Koronarangiographie erweitert. Koronarangiographisch ist bei einem beträchtlichen Anteil der Patientinnen und Patienten mit pektanginöser Symptomatik keine obstruktive KHK nachweisbar. Diese Erkenntnis hatte zur Folge, dass neben strukturellen Veränderungen auch funktionelle Störungen der Koronararterien in den Fokus des Interesses gerückt sind.

(7) (s. Kap. 3.1.8 und Kap 3.1.9) Erst dadurch konnte sich das moderne pathogenetische Verständnis der KHK und Angina pectoris entwickeln, das sowohl anatomische arteriosklerotische und/oder funktionelle Veränderungen der epikardialen Gefäße, aber auch der Mikrozirkulation beinhaltet.

3.1.8 Konzept des koronaren Vasospasmus

Der Gefäßspasmus als mögliche Ursache der Angina pectoris wurde bereits früh diskutiert. Schon William Osler beschrieb eine vasomotorische Variante. (63) In der Folge war diese jedoch unpopulär, und der Fokus war auf die strukturellen Veränderungen der Koronararterien gelegt worden. (68) 1959 beschrieb der amerikanische Kardiologe Myron Prinzmetal (1908-1987) eine Form der Angina, welche er als „Variant Angina“ bezeichnete. Er charakterisierte sie durch die Besonderheit des Auftretens in Ruhe, den Erhalt der Belastungstoleranz, die zirkadiane Rhythmik (v.a. nach dem Aufstehen) und die elektrokardiographische Detektierbarkeit einer ST-Strecken-Hebung als Ausdruck der myokardialen Ischämie. Prinzmetal führt diese Form der Angina pectoris auf einen erhöhten koronaren Tonus einer großen Koronararterie zurück. (69) Wie R. Bugiardini und E. Cenko (70) bereits zusammenfassten, konnte diese zunächst hypothetische Annahme 1978 koronarangiographisch bestätigt werden. Der Spasmus der Koronararterie wurde als zugrundeliegender Mechanismus der Variantangina anerkannt. (71) Die lange vertretene Annahme, dass koronare Vasospasmen sich nur an vorexistierenden Atheromen manifestieren können, wurde 1993 widerlegt. Zudem wurde gezeigt, dass diese nicht nur fokal, sondern auch diffus lokalisiert sein können. (72) Der Begriff „vasospastische Angina“ wurde von der Japanese Circulation Society im Jahr 2010 offiziell geprägt. (73)

3.1.9 Bedeutung der koronaren Mikrovaskulatur

Als weitere Ursache einer Angina pectoris, ohne koronarangiografischen Nachweis einer epikardialen Stenose, vermuteten im Jahr 1967 Likoff et al. zum ersten Mal eine mikrovaskuläre Genese. Sie beschrieben 15 Patientinnen mit typischer pektanginöser Symptomatik, elektrokardiographischem Ischämienachweis und unauffälligem Koronarangiogramm. (74) Im Jahr 1973 fasste Kemp dieses Phänomen unter dem Begriff „kardiales Syndrom X“ zusammen. (75) In den folgenden Jahren, insbesondere durch den Nachweis der Verminderung des koronaren Blutflusses durch vasomotorische Stimuli,

wurde eine Dysfunktion der Mikrozirkulation als wahrscheinlich angesehen. (7) 1988 waren es Cannon und Epstein, welche den Begriff der „Mikrovaskulären Angina“ für Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris trotz angiographisch normaler Koronararterien einführten. Als Ursache postulierten sie eine gestörte Adaptation des koronaren Blutflusses auf vasomotorische Stimuli und eine begrenzte mikrovaskuläre Dilatationskapazität. (76) (vgl. Kap. 2.5.2.4)

3.2 Historische Meilensteine der antianginösen Therapie

3.2.1 Historischer Überblick

Parallel zur Erforschung kliniko-pathologischer Zusammenhänge und auslösender pathophysiologischer Mechanismen (s. Kap. 3.1) waren Mediziner um wirksame therapeutische Ansätze bemüht. Seit der offiziellen Erstbeschreibung und Namensgebung der Angina pectoris im Jahr 1768 (s. Kap. 3.1.2) war die Möglichkeit der Diagnosestellung und eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens gegeben. Nachdem William Heberden selbst in seinen *Commentaries* (55) erklärte, dass er hinsichtlich der Therapie der Angina pectoris kaum Fortschritte gemacht hatte, lag die Erforschung und Entdeckung therapeutischer Ansätze in den Händen nachfolgender Forschergenerationen. William Heberdens Behandlungsempfehlungen enthielten Allgemeinmaßnahmen wie Ruhe, Wärme sowie die Verabreichung von Spirituosen und Opium.

Doch auch nach der hypothetischen Herstellung einer möglichen klinikopathologischen Assoziation (s. Kap. 3.1.3) und der Formulierung der ischämischen Theorie (s. Kap. 3.1.4) um die Jahrhundertwende, stand weiterhin keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Die antianginöse Therapie bestand in allgemeinen Maßnahmen zur Stärkung des Herzens sowie in der Linderung der Schmerzen. (49) Auch die Uneinigkeit über die Ursache der Angina pectoris (s. Kap. 3.1.5) im Laufe des 19. Jahrhunderts veranlasste wohl Mediziner, Vieles auszuprobieren. So finden sich aus dieser Zeit Berichte über die Anwendung von Eisenhut, Indianertabak, Digitalis oder Blausäure. Auch für die damalige Zeit neue Behandlungsmöglichkeiten wie Elektrostimulation oder Magnetismustherapie bildeten Bestandteile der Behandlung (77)

Erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, fast 100 Jahre nach der Erstbeschreibung durch Heberden, erfolgte durch die Einführung von vasodilatierenden Nitroverbindungen ein erster therapeutischer Meilenstein (s. Kap. 3.2.2.1). Die Nitrate stellten die erste und

einzigste zielgerichtete Therapieoption der Angina pectoris dar und sollten dies für beinahe 100 weitere Jahre bleiben. (60, 65)

Auf der Suche nach weiteren antianginösen Ansätzen fanden Maßnahmen wie Balneologische Therapie, Ansaugen der Tonsillen, Verabreichen paravertebraler Injektionen, Carotis-Sinus-Stimulation, Sauerstofftherapie, Sport, Eigenblutbehandlung, Verabreichung von Kobra- oder Bienengift, präkordiale oder adrenale Röntgenbestrahlung, Heilung und Heilschlaf Anwendung. (49)

Zudem lag ein Fokus auf der Erforschung weiterer pharmakologischer Therapeutika. Aufgrund des Wissens um die koronardilatierende Wirkung der Nitrate wurden pharmakotherapeutisch in erster Linie potente Koronardilatoren erforscht und angewendet. Neben Methylxanthinen, Adenylsäuren, Nikotinsäuren, Sexualhormonen, u.a. kamen jedoch auch Diuretika, Herzglykoside und Thyreostatika zum Einsatz. (49)

Ab 1916 zeigte auch die chirurgische Fachdisziplin Interesse an der Linderung der pektanginösen Beschwerden. (78, 79) (s. Kap. 3.2.3.1)

Abgesehen von der Anwendung der Nitrate, fanden jedoch erst zu Beginn der 1960er Jahre aus heutiger Sicht bedeutende Fortschritte in der antianginösen Therapie statt. Die Entdeckung und Entwicklung weiterer pharmakologischer Therapieansätze sowie chirurgischer und interventioneller Revaskularisationsformen, stellen das Fundament der heutigen Angina-pectoris-Therapie dar. Diese bedeutenden Meilensteine werden in den folgenden Unterkapiteln erläutert.

3.2.2 Meilensteine der antianginösen Pharmakotherapie

3.2.2.1 Vasodilatoren: Amylnitrit und organische Nitrate

Der schottische Arzt Thomas Lauder Brunton (1844-1916) war nach Abschluss seines Studiums am Edinburgh Royal Infirmary tätig. Das Unvermögen der Ärzte seiner Zeit, Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris erfolgreich zu behandeln, machte auf Brunton großen Eindruck. (80, 81)

Während seines Studiums an der University of Edinburgh, war Brunton durch die Forschungsarbeit an seiner Fakultät erstmals auf Amylnitrit aufmerksam geworden. (80)

Dieses war im Jahr 1844 von Antoine Jérôme Balard (1802-1876) synthetisiert worden und wurde chemisch unter anderem von Frederick Guthrie erforscht, welcher ab 1859 in

Edinburgh tätig war. Im gleichen Jahr beschrieb dieser eine Rötung des Gesichts, ein Pochen der Carotiden, sowie eine Beschleunigung der Herzaktion nach Inhalation von Amylnitritdämpfen. Zwischen 1863 und 1865 untersuchte Benjamin Ward Richardson (1828-1896) die Substanz auf medizinische Anwendungsmöglichkeiten und beschrieb tierexperimentell die vasodilatierende Wirkung auf Kapillaren. Auch die Experimente von Arthur Graham Gamgee (1841-1893), welcher mit Hilfe des Sphygmographen und des Hämodynamometers eine blutdrucksenkende Wirkung sowohl bei Säugetieren, als auch am Menschen nachwies, waren Brunton bekannt. (80, 82, 83)

Mangels wirksamer Alternativen, war die Anwendung des Aderlasses noch immer ein populärer Bestandteil der antianginösen Therapie. (60, 80) Brunton führte dessen antianginösen Effekt auf eine Senkung des arteriellen Blutdruckes zurück. Diese Schlussfolgerung veranlasste ihn im Jahr 1866 den Aderlass durch die inhalative Applikation von Amylnitrit zu ersetzen und die antianginöse Wirksamkeit zu erforschen. Seine Ergebnisse veröffentlichte er 1867 im Lancet mit dem Titel *On the use of nitrite of amyl in Angina pectoris*.

„As I believed the relief produced by the bleeding to be due to the diminution it occasioned in the arterial tension, it occurred to me that a substance which possesses the power of lessening it in such an eminent degree as nitrite of amyl would probably produce the same effect, and might be repeated as often as necessary without detriment to the patient's health.“ (82)

Die Einführung von Amylnitrit war bahnbrechend in der Therapie der Angina pectoris. Erstmals stand nun eine wirksame zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Aufbauend auf Bruntons Pionierarbeit stellte William Murrell (1853-1912) die Theorie auf, dass auch das ursprünglich als Sprengstoff synthetisierte Nitroglycerin zur antianginösen Therapie eingesetzt werden könnte. (84, 85) 1879 veröffentlichte er seine Ergebnisse mit dem Titel *Nitroglycerine as a remedy for Angina pectoris* (85)

Durch die Möglichkeit der oralen Verabreichung hatte Nitroglycerin innerhalb kurzer Zeit Einzug in die Therapie der Angina pectoris erhalten. (85) Auch wenn der genaue Wirkmechanismus lange unbekannt blieb, wurden Nitrate selbst von Skeptikern mangels Alternativen verabreicht. (86) Schon ab 1895 wurden langwirksame organische Nitrate synthetisiert. (83) In der Folge blieben die Nitrate bis in die 1960er Jahre die wirksamste Therapieform (60, 65) und stellen auch heute noch einen wesentlichen Stützpfiler der antianginösen Pharmakotherapie dar. (s. Kap. 4.2.1)

3.2.2.2 Modulation der Herzfrequenz: β -Rezeptorenblocker

Ab Sommer 1958 verfolgte der britische Pharmakologe James Whyte Black (1924-2010) einen gänzlich neuen pharmakologischen Ansatz in der Therapie der Angina pectoris. Entgegen dem kontemporären industriellen Trend, neue, bessere Koronardilatoren zu entwickeln, welche die Blutversorgung des Myokards verbessern sollten, näherte er sich dem Thema aus einem anderen Blickwinkel. (65) Da Black bekannt war, dass Angina-pectoris-Anfälle sowohl durch emotionale, als auch körperliche Belastung ausgelöst werden und eine operative Entfernung der Schilddrüse eine Linderung der Angina pectoris bewirkt, identifizierte er anfangs die Tachykardie als auslösende Ursache pektanginöser Episoden. In dem Wissen, dass eine hyperbare Oxygenierung bei Koronararterienverschluss einen kardioprotektiven Effekt bewirkt, zog Black daraus den Umkehrschluss, dass eine Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch die Senkung der Herzarbeit in der Behandlung der Angina pectoris effektiv sein könnte. Aufgrund der Modulation der Herzfrequenz durch das autonome Nervensystem erkannte Black den potentiellen therapeutischen Nutzen einer medikamentösen Blockade des sympathischen Anteils am Herzen. (87)

Die Pharmakotherapie des autonomen Nervensystems war zu dieser Zeit nicht gänzlich neu. Bereits im Jahr 1894 wurde tierexperimentell die Wirkung eines injizierten Nebennierenextraktes getestet. 1900 nannte John Jacob Abel (1857-1938) einen von ihm hergestellten Extrakt des Nebennierenmarkes Epinephrin, ehe 1902 Jokichi Takamine (1854-1922) die kristalline Form des Epinephrins gewinnen konnte und diese als Adrenalin vermarktete. Der blutdrucksteigernde und herzfrequenzsteigernde Effekt dieser Substanzen, konnte zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht erklärt werden. (65, 83) Das hypothetische Erklärungsmodell von Cannon und Rosenblueth (1939) postulierte, dass die adrenergen Effekte durch die Wirkungen der Stoffe Sympathin E (exzitatorisch) und Sympathin I (inhibitorisch) an den Erfolgsorganen entstehen würden (Sympathinhypothese). (65, 87)

Die antiadrenerge Wirkung von Mutterkornalkaloiden, welche seit 1906 durch die Forschungsarbeit von Henry Hallett Dale (1875 -1968) bekannt war, besteht in der Antagonisierung des durch Adrenalin hervorgerufenen Blutdruckanstieges, nicht jedoch der Tachykardie. Zudem zeigte sich, dass die positiv chronotrope, vasodilatatorische und bronchodilatatorische Wirkung des 1940 entwickelten Isoprenalin nicht durch bekannte antiadrenerge Substanzen aufgehoben werden konnten. Die unzureichende Erklärbarkeit dieser Tatsachen mithilfe der Sympathinhypothese veranlasste Raymond Ahlquist (1914-1983) dazu, diese anzuzweifeln. (65, 87) 1948 veröffentlichte er seine Rezeptortheorie. (88)

Diese beschreibt das Vorhandensein verschiedener Rezeptortypen an den Erfolgsorganen. Er nannte diese α -Rezeptoren, welche vorwiegend eine erregende Wirkung entfalten, sowie β -Rezeptoren, welche im Allgemeinen eine inhibitorische Wirkung entfalten, jedoch für die erregende Wirkung am Herzen verantwortlich seien. Somit identifizierte er die antiadrenergen Substanzen seiner Zeit als α -Rezeptorenantagonisten und Isoprenalin als selektives β -Rezeptoren-Stimulanz.

Obwohl Ahlquists Theorie anfangs weitgehend ignoriert wurde, diente sie Black im Jahr 1958 als Grundlage für sein Vorhaben: Um die Herzfrequenz und somit den Sauerstoffbedarf des Herzens zu senken, suchte er nach einem β -Rezeptorantagonisten zur Behandlung der Angina pectoris. (65, 87)

Als Anhaltspunkt zur Entwicklung einer solchen Substanz diente Black und seinem Chemiker John Stephenson Dichlorisoprenalin (DCI). Dieses war 1959 durch Powell und Slater, bei dem Versuch einen spezifischen langwirksamen Bronchodilatator zu entdecken, synthetisiert worden. DCI zeigte im Gegensatz zur bronchodilatatorischen Wirkung von Isoprenalin eine antagonistische Wirkung. Auch wenn DCI aufgrund seiner partiellen agonistischen Wirkung und der konsekutiven Steigerung der Herzfrequenz zur Behandlung der Angina pectoris unbrauchbar war, entwickelten Black und Stephenson auf dessen Grundlage die Substanz ICI (Imperial Chemical Industries) 38174 (Nethalide, Pronethalol). (89) Diese zeigte sowohl im Labor, als auch in klinischen Untersuchungen eine spezifische Antagonisierung der kardialen β -Rezeptoren. (87)

Aufgrund von kanzerogenen Eigenschaften wurde Pronethalol 1964 durch das sichere Propranolol ersetzt, welches die kardiovaskuläre Medizin revolutionierte. (83, 90) Bereits 1966 folgte die Entwicklung weiterer β -Blocker. 1967 entwickelte Lands das Konzept der β_1 -und β_2 -Rezeptoren und somit erfolgte die weitere Klassifikation dieser Substanzklasse nach Kardioselektivität und partiell agonistischer Wirkung. (83)

Bis heute finden β -Blocker in der Therapie der Angina pectoris als Mittel der ersten Wahl Anwendung. (s. Kap. 4.2.2) Die Senkung der Herzfrequenz zur Verringerung von Herzarbeit und myokardialen Sauerstoffverbrauch ist bis heute eines der zentralen antianginösen therapeutischen Ziele. Auch Kalziumkanalblocker (Nicht-Dihydropyridine) (s. Kap. 4.2.3) oder Ivabradin (s. Kap. 4.3.2) bedienen sich dieses Wirkprinzips der Frequenzkontrolle. Somit hat die Arbeit von James Whyte Black die Therapie der Angina pectoris maßgeblich mitbestimmt und zu einer Verbesserung des Krankheitsverständnisses beigetragen.

3.2.2.3 Hemmung der elektromechanischen Kopplung: Kalziumantagonismus

Im Gegensatz zur strategischen und geplanten Entwicklung der β -Rezeptorenblocker durch James Whyte Black, war die Entdeckung eines weiteren zentralen pharmakodynamischen Prinzips eher Zufall. Die zentrale Rolle in der Entdeckung des Kalziumantagonismus nimmt der deutsche Pharmakologe und Physiologe Albrecht Fleckenstein (1917-1992) ein.

Bereits 1883 hatte der Physiologe Sidney Ringer beschrieben, dass die Kontraktilität eines Froschherzens maßgeblich von dem Vorhandensein von Kalziumionen abhängt. Fehlen diese, kommt es in der Folge zu einer Abnahme der Kontraktionskraft, der sog. Kalziummangelinsuffizienz. (60, 91) 1962/63 zeigten die Untersuchungen von Winegard und Shanes, dass die Kalziumionen während der Erregung in die Myokardzelle einströmen und dort den kontraktilen Mechanismus aktivieren. (91)

Im November 1963 wurde Albrecht Fleckenstein von den beiden Pharmaunternehmen Hoechst AG und Knoll AG mit der Untersuchung zweier neu synthetisierter Koronardilatoren beauftragt. Sowohl D365 (später Verapamil) als auch Prenylamin wiesen neben ihrer koronardilatatorischen Wirkung auch eine kardiodepressive Wirkung auf, die dem negativ-inotropen Effekt der adrenergen β -Rezeptorenblockade ähnelte. (92)

Fleckenstein bemerkte, dass die Wirkungen der Substanzen einem Kalziumentzug entsprachen. Beide bewirkten eine Hemmung der kardialen elektromechanischen Kopplung, was Fleckenstein aus einer Abnahme der Kontraktionskraft bei nahezu unverändertem Aktionspotential ableitete. Zudem bewirkten sie eine Abnahme des Verbrauchs hochenergetischer Phosphate, sowie eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs je nach Ausmaß der Unterdrückung des kontraktilen Systems. All diese Wirkungen ließen sich mithilfe von Adrenalin, β -adrenergen Substanzen, Digitalis aber auch Kalziumionen antagonisieren. Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, dass diese Substanzen eine elektromechanische Entkopplung durch Kalziumionenentzug hervorrufen könnten. (92)

In einer ersten ausführlichen Publikation 1967 (93) widerlegte Fleckenstein endgültig die Vermutung, dass eine β -Rezeptorenblockade den negativ inotropen Effekt von Prenylamin und Verapamil bewirken könnte und identifizierte den Kalziumantagonismus als neues pharmakologisches Wirkprinzip. Nachdem Fleckenstein in den folgenden beiden Jahren weitere Substanzen (Gallopamil, Nifedipin, Niludipin) untersucht hatte, welche die gleichen Kriterien erfüllten, führte er 1969 für diese neue Substanzklasse den Namen „Calciumantagonisten“ ein. (92, 94) Den genauen Wirkmechanismus konnte Fleckenstein durch Studien mit der Voltage-clamp-Methode identifizieren; die Blockade des

transmembranären, langsamen Kalziueinstromes. (83, 92) Zudem wurde die Wirkung an glatten Gefäßmuskelzellen, sowie an Sinusknoten und atrioventrikulärer Überleitung beschrieben. (92) Bis heute spielen Kalziumantagonisten eine zentrale Rolle in der Therapie der Angina pectoris. Wie β -Blocker gelten sie als Mittel der ersten Wahl. Insbesondere die Wirksamkeit der Kalziumantagonisten in der Prävention und Aufhebung von Gefäßspasmen ist aus pharmakotherapeutischer Sicht wertvoll. (s. Kap. 4.2.3) Mittlerweile wurden viele weitere Kalziumantagonisten synthetisiert. Diese werden nach ihrer chemischen Struktur in Dihydropyridine (Nifedipin) Phenylalkylamine (Verapamil) und Benzothiazepine (Diltiazem) eingeteilt. (83)

3.2.2.4 Modulation des kardialen Stoffwechsels

Durch die kombinierte Verwendung von Nitraten, β -Rezeptorenblockern und Kalziumantagonisten hatte die antianginöse Pharmakotherapie bedeutende Fortschritte gemacht. Ihre hämodynamischen Wirkungen zur Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs und Verbesserung des Sauerstoffangebotes bilden auch heute die Grundlage der Symptomkontrolle. Dennoch entwickelte sich neben den hämodynamisch wirksamen Antianginosa ein weiteres therapeutisches Konzept heraus; das Konzept der metabolischen Modulation.

Laut L.H. Opie (53) begann Mitte der 1950er Jahre die Erforschung des kardialen Stoffwechsels. Zu dieser Zeit setzte sich bereits die Erkenntnis durch, dass das gesunde Myokard unter physiologischen Bedingungen überwiegend freie Fettsäuren zur Energieerzeugung nutzt. 1963 veröffentlichte Philip John Randle den Glukose-Fettsäure-Zyklus (Randle-Zyklus). (95) Dieser beschreibt die Reziprozität zwischen der kardialen Nutzung von Fettsäuren auf der einen und Glucose auf der anderen Seite. (41)

1962 führte der mexikanische Kardiologe Demetrio Sodi-Pallares die intravenöse Applikation einer Glukose-Insulin-Kalium-Lösung (GIK) in die Therapie des Myokardinfarktes ein. Dies war mit der Absicht verbunden, eine Repolarisation zu erzeugen und einen myokardialen Kaliummangel auszugleichen. (53) Der Nachweis von kardioprotektiven Eigenschaften der GIK führte jedoch zu einem konkurrierenden Erklärungsmodell: Die therapeutische Veränderung des Glukose-Fettsäuren-Gleichgewichtes könnte zu einer effizienteren Deckung des Energiebedarfs ischämischer Areale führen. Auf diesem Konzept beruht heute die metabolische Modulation zur Therapie der Angina pectoris. (53)

Unwissentlich gab es jedoch bereits seit den 1960er Jahren Substanzen, welche ihre antianginöse Wirksamkeit über die kardiale metabolische Modulation unter Beweis stellten. Perhexilin war bereits in den 1960er Jahren in den Vereinigten Staaten von Richardson-Merrell Pharmaceuticals als Koronartherapeutikum entwickelt worden. In den 1970er Jahren wurde Perhexilin von Albrecht Fleckenstein als Kalziumantagonist identifiziert. Erst im Jahr 1996, mehr als 20 Jahre nach Markteinführung, wurde der Wirkmechanismus, die Hemmung der Aufnahme freier Fettsäuren in die Mitochondrien durch Inhibition der Enzyme CPT-1 und CPT-2, beschrieben. (41) Auch Trimetazidin wurde bereits Ende der 1960er Jahre erfolgreich auf seine antianginöse Wirkung getestet. (96) Der Wirkmechanismus war auch hier lange unbekannt. Erst im Jahr 2000 wurde die Hemmung der Fettsäureoxidation durch die Hemmung des Enzyms 3-Ketoacyl-CoenzymA-Thiolase als Wirkmechanismus identifiziert. (53, 97)

Durch den Therapieansatz der metabolischen Modulation stehen heute zahlreiche weitere Kombinationsmöglichkeiten zur Verfügung. Zudem stellen kardiale Stoffwechselmodulatoren eine hämodynamisch stabile Behandlungsalternative dar.

3.2.3 Meilensteine der Myokardialen Revaskularisation

3.2.3.1 Chirurgische Revaskularisation: Koronararterienbypass

Ende der 1960er Jahre bildete sich neben der Pharmakotherapie eine chirurgische Vorgehensweise zur antianginösen Behandlung heraus. Die Revaskularisation in Form der Koronararterienbypass-Operation (ACB-OP). Sie erlaubt die chirurgische Umgehung einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien, durch die Überbrückung mithilfe eines Blutgefäßtransplantats (engl. graft) von der Aorta auf die Koronararterie, um die myokardiale Perfusion distal der Stenosierung zu gewährleisten. (98) Die chirurgische Fachdisziplin versuchte zu diesem Zeitpunkt jedoch schon seit mehreren Jahrzehnten, die Angina pectoris zu kurieren. Erste Verfahren sind auf den Vorschlag des Pariser Physiologen Francois Frank zurückzuführen. Dieser postulierte im Jahr 1899 seine Idee, dass die Unterbindung sympathischer Schmerzbahnen eine Linderung der Angina pectoris zur Folge hätte. (79, 99) Ab 1916 wurden regelmäßig denervierende Operationsverfahren, wie uni- und bilaterale Sympathikusexhärese, posteriore Rhizotomie oder perikoronare Neurektomie angewendet. Seit den 1930er Jahren fand zudem auch die totale oder subtotale Thyroidektomie in der Behandlung der Angina pectoris Anwendung. (78, 79) Trotz

weitgehender Symptomkontrolle konnten diese Eingriffe die zugrundeliegende Ursache, die Myokardischämie, nicht beheben. Zu Beginn der 1930er Jahre wurden erste experimentelle Verfahren entwickelt, welche auf eine Verbesserung der myokardialen Perfusion abzielten. (78, 79, 99) Seit 1932 wurde die sog. Kardioperikardiopexie populär. Um diese zu erreichen, wurde entweder mittels mechanischer Abrasion oder durch das intraperikardiale Einbringen chemischer oder physikalischer Reizstoffe (z.B. Kalk, Asbest, Phenole) eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt. Aufgrund der geringen Sterblichkeit fand dieses Verfahren bis in die 1960er Jahre Anwendung. Gleichzeitig wurden ab 1935 unterschiedliche Gewebe mit dem Myokard vernäht, um auf diesem Weg eine Verbesserung der myokardialen Durchblutung durch Bildung von Kollateralen zu erreichen. Für diese Technik fanden der M. pectoralis, das Omentum majus, die Lunge, oder das Jejunum Verwendung. (78, 79, 99)

Ab 1939 rückte die A. mammaria interna (IMA) in den Fokus der Revaskularisationschirurgie. Ihre Ligatur durch den Italiener Fieschi zielte auf eine gesteigerte myokardiale Perfusion durch die Drucksteigerung in den Kollateralen ab. Im Jahr 1960 zeigte sich jedoch, dass diese Methode keinen Benefit gegenüber einem chirurgischen Scheineingriff zeigte. (60, 99) Ab 1946 wurde durch die Operation nach Vineberg die IMA neben dem Ramus interventrikularis anterior in das Myokard eingepflanzt. (78, 99)

Nach diesen und anderen experimentellen chirurgischen Verfahren vertrat D.W. Gordon Murray 1953 erstmals die Meinung, dass optimale Ergebnisse nur durch direkte koronare Anastomosen zu erreichen seien. (98, 99) In den 1960er Jahren wurden große Fortschritte hin zur modernen Koronarchirurgie gemacht. Bereits 1961 führten Götz et al. die erste koronare Bypassoperation mittels Anastomose der IMA auf die rechte Koronararterie durch. (98)

Ab 1967 erfolgte die Revolution der chirurgischen Behandlung der Angina pectoris durch den argentinischen Thoraxchirurgen Rene G. Favaloro (1932-2000). Auch wenn er nicht der erste war, der eine Koronararterienbypass-Operation durchgeführt hatte, wandte er sie zusammen mit seinen Kollegen Effler und Groves an der Clevelandklinik zum ersten Mal systematisch an. (100) Favaloro kann also als „Vater der ACB-OP“ bezeichnet werden. (99) Aufgrund der guten Ergebnisse in der Symptomkontrolle wurde der mögliche Benefit der chirurgischen Revaskularisation für Patienten mit KHK schnell erkannt. Die Möglichkeit der chirurgischen Revaskularisation schloss eine große therapeutische Lücke und erfreute sich großer Beliebtheit. Bereits im Jahr 1976 hatten sich ca. 300.000 Patienten einer ACB-OP unterzogen. Techniken, Patientensicherheit und Spezifizierung der Indikationen

entwickelten sich stetig weiter. Heute ist die ACB-OP ein Routineeingriff und zählt zu den am häufigsten durchgeführten Operationen am Herzen. (99)

3.2.3.2 Interventionelle Revaskularisation: Perkutane koronare Intervention

Während die chirurgische Revaskularisation in den 1970er Jahren bereits fest in die antianginöse Therapie integriert war, wurde eine weitere invasive Revaskularisationstechnik entwickelt, die perkutane koronare Intervention (engl. percutaneous coronary intervention, PCI). Die wichtigsten Grundlagen für die Entwicklung der PCI waren hierbei die Entdeckung des Herzkatheterismus und in der Folge die Entwicklung der Koronarangiographie. (s. Kap. 3.1.7)

Bereits 1711 führte Hales die erste Katheterisierung eines Pferdeherzens durch. 1844 benutzte der französische Physiologe Bernard die „Herzkatheteruntersuchung“ um intrakardiale Drücke zu messen. (101) 1929 führte Werner Forssmann in einem Selbstversuch den ersten dokumentierten Herzkatheter am Menschen durch. Diese Idee wurde 1941 von Cournand und Richards wieder aufgenommen und der Herzkatheter als diagnostisches Verfahren eingeführt. 1956 erhielten sie gemeinsam den Nobelpreis für Medizin. Zwei Jahre später 1958 entwickelte Mason Sones bereits die selektive Koronarangiographie. Somit konnte die Anatomie der Koronararterien dargestellt werden. (86, 101)

Im Jahr 1964 wurde von Charles T. Dotter die transluminale Angioplastie entwickelt. Sein Behandlungskonzept bestand in der transluminalen Rekanalisation atherosklerotischer Läsionen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). Diese wurde durch eine stufenweise Dilatation mit Kathetern zunehmenden Durchmessers erreicht. (102) Die Behandlungsform weckte das Interesse des deutschen Kardiologen und Radiologen Andreas R. Grüntzig (1939-1985). Er entwickelte die Ballondilatation, um die Methode nach Dotter zu ersetzen. Die Anwendung seines Ballonkatheters zeigte in der Anwendung der PAVK anfangs gute Ergebnisse. Durch diese anfänglichen Erfolge fasste Grüntzig die Dilatation der Koronararterien als mögliches Anwendungsgebiet seines Verfahrens ins Auge. Trotz der Ansicht zeitgenössischer Kardiologen und Chirurgen, dass das Myokard nicht die nötige Ischämietoleranz einer Ballon-Inflation besitze und möglicherweise freigesetztes Material dem nachfolgenden Stromgebiet schaden könnte, verfolgte er seine Idee weiter. Er testete ab 1974 das Verfahren experimentell; doch seine Veröffentlichungen

fanden zu Beginn in medizinischen Fachkreisen wenig Beachtung. Der Nachweis, dass eine distale Perfusion mit oxigeniertem Blut während der Balloninflation nicht notwendig war, ermöglichte Grüntzig die erste klinische Anwendung seiner Methode. (103)

Im September 1977 kam es zur ersten Anwendung am Patienten. Im Jahr 1978 wurden die ersten 5 Fallberichte der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie veröffentlicht. (104)

Die Verbreitung der neuen Technik verlief jedoch zunächst zögerlich. Aufgrund der Gefahr eines plötzlichen irreversiblen Koronarverschlusses konnte der Eingriff anfangs nur mit chirurgischem Team in Bereitschaft zur sofortigen ACB-OP erfolgen. (86)

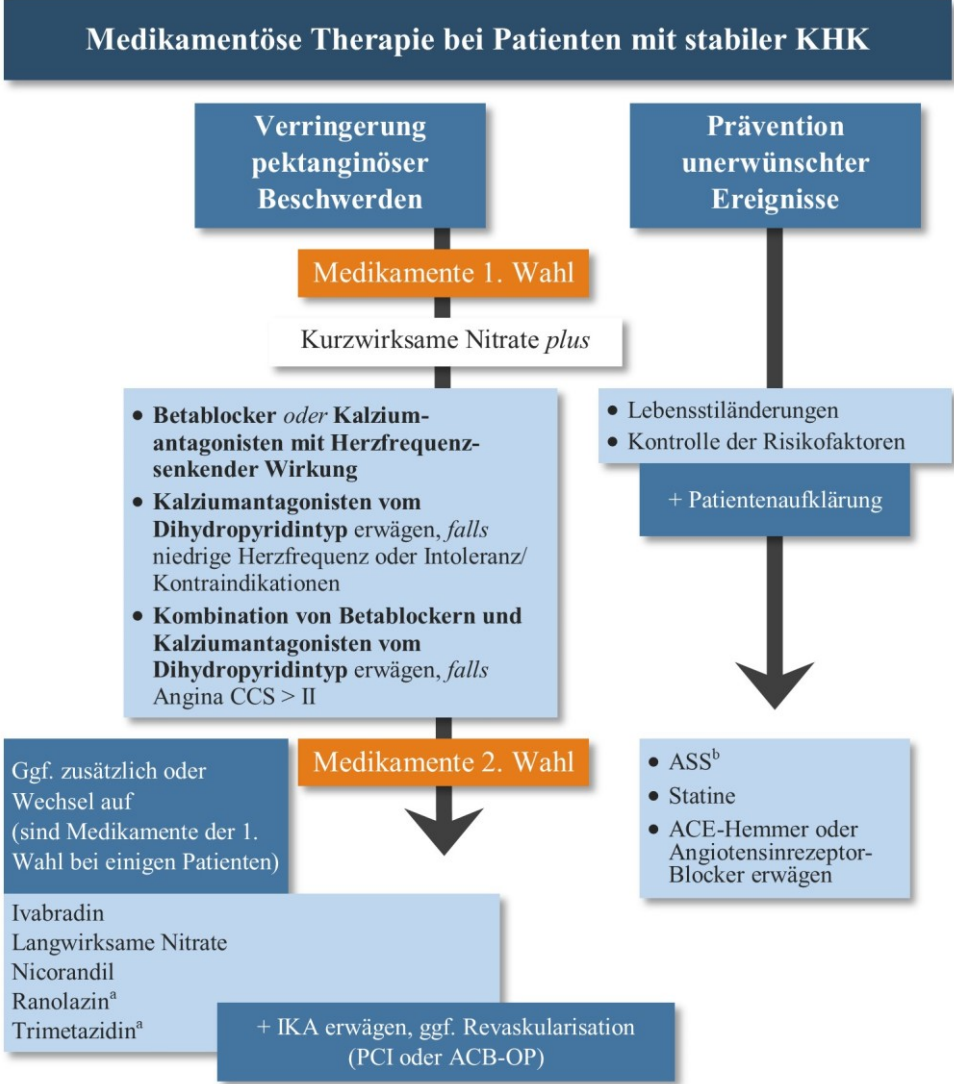
In den 1980er Jahren wurde das Equipment deutlich verbessert. Mitte der 1990er Jahre folgte die flächendeckende Einführung von Stents (Baremetal und Drugeluting) und atheroablativen Instrumenten, welche die Sicherheit und die Anwendbarkeit der PCI deutlich steigerten. (105)

4 Aktuelle antianginöse Pharmakotherapie

4.1 Allgemein

Trotz der Wichtigkeit der antiischämischen und antianginösen Pharmakotherapie, fußt die Therapie der stabilen KHK auf mehreren Säulen. Sie beinhaltet zudem Patientenaufklärung, Lebensstilmodifikationen, sowie die Kontrolle entsprechender Risikofaktoren. Das Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomkontrolle auf der einen Seite, sowie die Steigerung der Lebensquantität durch Verbesserung der Prognose und Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse auf der anderen Seite. Lebensstilveränderungen und die Kontrolle von Risikofaktoren sind zur Verhinderung des Fortschreitens der zugrundeliegenden Arteriosklerose indiziert. Das Einstellen des Rauchens, eine gesunde Ernährungsweise, regelmäßige körperliche Aktivität, die Reduktion von Übergewicht, sowie die Kontrolle und Behandlung von Bluthochdruck, Dyslipidämien und Diabetes mellitus zeigen hierbei einen klaren Benefit. Die optimale medikamentöse Therapie (OMT) ist die Grundlage für alle Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK. (s. Abb. 3) Sie besteht aus mindestens einem antianginös/antiischämisch wirksamen Medikament (Kap 4.2 und Kap 4.3), sowie Medikamenten zur Sekundärprävention. Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zeigt die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel), Statinen, sowie ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorantagonisten überzeugende Vorteile. (18, 26)

Die myokardiale Revaskularisation durch PCI und ACB-OP hat in Studien bei Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK und erhaltener Ejektionsfraktion keinen grundsätzlichen prognostischen Nutzen gegenüber der OMT gezeigt. (26, 33) Sie ist jedoch in folgenden Fällen empfohlen: Angina/Ischämie nach MI, Zwei- oder Dreifäßerkrankung (>50%) mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ($EF \leq 35\%$), großes Ischämieareal (>10% des linken Ventrikels) oder abnorme FFR, sowie Stenose des linken Hauptstammes (>50%) oder proximale Stenose des Ramus interventrikularis anterior (>50%). Zudem ist die myokardiale Revaskularisation zur Symptomkontrolle empfohlen, wenn eine hämodynamisch signifikante Stenose besteht und die Angina pectoris (oder Anginaäquivalent) nicht ausreichend auf die OMT anspricht. (18, 106)



^a Daten für Diabetiker

^b Bei Intoleranz Clopidogrel in Erwägung ziehen

Abbildung 3: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit stabiler KHK nach (18, 26)

4.2 Traditionelle Antianginosa

4.2.1 Organische Nitrate

Organische Nitrate entstehen durch Esterbildung von Salpetersäure und Alkoholen und tragen in der Folge eine oder mehrere Salpetersäureestergruppen (-O-NO₂). Nitrate sind sogenannte Prodrugs, welche durch enzymatische Bioaktivierung (z.B. Aldehyddehydrogenase 2) eine Freisetzung der vasoaktiven Substanz Stickstoffmonoxid (NO) bewirken. Somit wirken Nitrate als NO-Donoren. NO aktiviert in den Gefäßmuskelzellen die lösliche Guanylatzyklase. Dies hat eine gesteigerte Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zur Folge. Durch die Aktivierung cGMP-abhängiger Kinasen und Beeinflussung von Ionenkanälen, welche durch zyklische Nukleotide gesteuert werden, wird eine Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration erreicht. Diese bewirkt eine Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen und führt zu einer Abnahme des Gefäßtonus. (107)

Nitrate bewirken sowohl eine arterielle, als auch eine venöse Vasodilatation. In therapeutischen Dosisbereichen dominiert die Erweiterung venöser Kapazitätsgefäße. Somit entsteht ein venöses „Pooling“. Durch die Vorlast- und Nachlastsenkung kommt es zur Abnahme der Herzarbeit und folglich zur Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Gleichzeitig wird das myokardiale Sauerstoffangebot verbessert. Durch die Abnahme von Wandspannung und enddiastolischer Drücke kommt es zu einer verbesserten Durchblutung subendokardialer Myokardabschnitte. Zusätzlich bewirken sie eine endothelunabhängige Vasodilatation epikardialer Koronararterien, koronarer Stenosen sowie die Prävention oder Aufhebung koronarer Spasmen. Auch der Blutfluss durch Kollateralgefäße wird gesteigert. (5, 107)

Es stehen sowohl kurzwirksame, als auch langwirksame Nitrate zur antianginösen Therapie zur Verfügung. Die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe sind Glyceroltrinitrat (Nitroglyzerin), Isosorbiddinitrat und Isosorbidmononitrat. (107)

Kurzwirksame Nitrate sind bei akuter Belastungsangina empfohlen. Die Standardtherapie ist hierbei die Anwendung von sublingualem Nitroglyzerin (0,3-0,6 mg) in fünf Minutenintervallen, bis die Symptome gelindert, oder eine Maximaldosis von 1,2 mg innerhalb von 15 Minuten verabreicht wurde. Ein weiteres kurzwirksames Nitrat ist sublinguales Isosorbiddinitrat. Aufgrund der hepatischen Biokonversion tritt die hämodynamische Wirkung später ein, hält aber mehrere Stunden nach Einnahme an. (18)

Langwirksame Präparate finden in der Angina-Prophylaxe Anwendung. Vertreter sind hier Isosorbiddinitrat (oral), Isosorbidmononitrat und transdermales Glyceroltrinitrat. (18) Die Langzeitanwendung von Nitraten ist jedoch durch Toleranzentwicklung beschränkt. Diese macht das Einhalten eines mehrstündigen nitratfreien Intervalls notwendig. (18, 107) Somit bietet keines dieser Nitratpräparate die Möglichkeit eines 24-Stunden-Schutzes. Außerdem wird die Langzeitanwendung von Nitraten aufgrund der negativen Beeinflussung der endothelialen Funktion kontrovers gesehen. (108) Folglich werden langwirksame Nitrate in den europäischen Leitlinien nur noch als Mittel der zweiten Wahl oder Add-on-Therapie empfohlen. (18) Bei plötzlichem Absetzen der Nitrate kann eine Verschlechterung der Symptome auftreten (Rebound-Phänomen). (107)

Die antiischämische und antianginöse Wirksamkeit organischer Nitrate ist durch zahlreiche Studien belegt. (107) Die Nitratapplikation vermindert die Anzahl der Episoden, verlängert die Belastungsdauer und die Zeit bis zum Auftreten ischämischer EKG-Veränderungen. Nitrate scheinen hierbei ähnlich effektiv wie andere Antianginosa zu sein. (35, 109–111) Es gibt keine hochqualitative Studienlage, welche einen prognostischen Benefit organischer Nitrate stützen würde. (112)

In der Therapie der vasospastischen Angina zeigen Nitrate jedoch eine gute Wirksamkeit in der Symptomkontrolle. (31) Dennoch wird die Anwendung von Nitraten zur Therapie der vasospastischen Angina kontrovers diskutiert. In Studien wurde sowohl die Anwendung multipler NO-Donoren in Kombination mit Kalziumantagonisten (113) als auch die Langzeitanwendung langwirksamer Nitrate (114) mit der Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse in Verbindung gebracht.

Die eingeschränkte Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit mikrovaskulärer Angina könnte auf den fehlenden vasodilatatorischen Effekt auf kleine koronare Widerstandgefäße zurückzuführen sein. (115)

Das Nebenwirkungsprofil von Nitraten ist überwiegend auf ihre vasodilatatorischen Effekte zurückzuführen. (116) Nitratkopfschmerz (insbesondere zu Therapiebeginn oder durch kurzwirkende Nitrate) ist die häufigste, Hypotonie die ernsteste Nebenwirkung. (117) Auch Flush, Schwindel, Übelkeit oder Schwächegefühl können auftreten. (116) Die Anwendung ist bei Vorhandensein einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie kontraindiziert. (117) Bei chronischer Herzinsuffizienz oder ausgeprägter Hypotonie sind Nitrate mit Vorsicht anzuwenden. (116) Durch die simultane Verabreichung mit potenten Vasodilatoren oder anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln z.B. Phosphodiesterase-5-

Inhibitoren (Sildenafil), kann es zu einer Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes kommen. (116, 117)

4.2.2 β -Blocker

β -Blocker bewirken eine kompetitive Hemmung von β -adrenergen Agonisten, wie Adrenalin und Noradrenalin, an den G-proteingekoppelten Rezeptoren. (118) Der therapeutische Effekt der β -Rezeptorenblockade in der Behandlung der Angina pectoris ist insbesondere auf die Hemmung der β_1 -Adrenozeptoren zurückzuführen. Sie bewirken am Herzen eine Hemmung des Sinusknotens, des AV-Knotens sowie eine Abnahme der myokardialen Kontraktilität und somit einen negativ chronotropen, negativ dromotropen und negativ inotropen Effekt. β -Blocker reduzieren insbesondere durch die Abnahme der Herzfrequenz und der Abnahme der myokardialen Kontraktilität die Herzarbeit und folglich den myokardialen Sauerstoffbedarf. Durch Zunahme der Diastolendauer, wird das myokardiale Sauerstoffangebot durch die Zunahme der koronaren Perfusionszeit verbessert. Ein weiterer Vorteil ist die Hemmung des belastungsinduzierten Anstieges der Herzfrequenz. (119) Es gibt verschiedene Subtypen von β -Blockern (s. Tab. 7).

Pharmakologische Charakteristika oraler β -Blocker in der Behandlung der Angina pectoris					
Vertreter	β_1 -Selektivität	Lipidlöslichkeit	Bioverfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (Stunden)	Renale Elimination (%)
Bisoprolol	+++	+	90	9-12	50
Metoprolol	+++	++	50	2-5	10
Atenolol	+++	0	50	6-9	90
Nebivolol ¹	+++	++	96	10	40
Carvedilol ²	0	+++	20	7-10	<5
Labetolol ²	0	+++	30	3-6	<5
Propranolol	0	+++	30	3-6	<5
Sotalol	0	0	90	5-15	90
Timolol	0	++	50	4-6	10

0 = Keine Wirkung; + = schwache Wirkung; ++ = moderate Wirkung; +++ = starke Wirkung
¹ agonistischer Effekt an β_3 -Adrenozeptoren
² zusätzliche vasodilatatorische Wirkung durch Blockade von α -Adrenozeptoren

Tabelle 7: Pharmakologische Charakteristika oraler β -Blocker in der Behandlung der Angina pectoris modifiziert nach (118)

Partielle Agonisten mit sympathomimetischer Wirkung zeigen in der Therapie der Angina pectoris im Rahmen der stabilen KHK einen geringeren Benefit. Dagegen haben Carvedilol und Labetolol zusätzlich zu der β -blockierenden Wirkung einen vasodilatatorischen/blutdrucksenkenden Effekt durch α -Blockade. Antiarrhythmische Eigenschaften besitzen Carvedilol, Metoprolol, Propranolol (Blockade von Natriumkanälen) sowie Sotalol (Blockade von Kaliumkanälen). Nebivolol bewirkt durch seinen β_3 -Agonismus zusätzlich eine NO-vermittelte Vasodilatation. (118) Die in Europa am häufigsten eingesetzten β -Blocker sind die überwiegend kardiospezifischen Metoprolol, Atenolol, Nebivolol und Bisoprolol. (18)

β -Blocker sind in der Symptomkontrolle der chronisch stabilen Angina pectoris ähnlich wirksam wie andere Antianginosa. (35, 109–111) Aufgrund einer zusätzlichen Prognoseverbesserung bei Postinfarktangina oder linksventrikulärer Dysfunktion (<40%) werden β -Blocker als Mittel der ersten Wahl empfohlen. (18, 112) Bei Patientinnen und Patienten ohne anamnestischen MI oder linksventrikulärer Dysfunktion konnte jedoch kein Benefit nachgewiesen werden und auch der ehemals prognoseverbessernde Effekt bei Postinfarktangina wird von neueren Studien nicht gestützt. (112) Eine Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass die Reduktion erneuter MIs nur kurzzeitig zu sein scheint und auf Kosten der Zunahme von Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Behandlungsabbrüchen gehen könnte. (120) Aufgrund des Wirkungsprofils könnten β -Blocker bei Begleiterkrankungen wie Hypertonie, supraventrikulärer Tachykardie oder hypertropher Kardiomyopathie gegenüber anderen Antianginosa überlegen sein. (35)

In der Therapie der vasospastischen Angina sollten β -Blocker vermieden werden, da es zu einer Zunahme der Katecholaminbindung an α -Rezeptoren kommt, welche Vasospasmen begünstigen kann. (18, 31, 35)

In der Therapie der mikrovaskulären Angina werden β -Blocker in den Leitlinien der ESC empfohlen. (18) Dennoch gibt es hierfür keine suffiziente Datenlage, welche die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion belegen würde. (121)

Anwendungslimitationen der β -Blockertherapie liegen zum einen in einer kleinen Zahl an Non-Respondern, welche aufgrund einer schweren koronaren Obstruktion bereits bei geringen Belastungen und bei niedrigen Herzfrequenzen ≤ 100 Schläge pro Minute symptomatisch sind. Auf der anderen Seite kann eine ungewöhnlich starke negative inotrope Wirkung eine Erhöhung des linksventrikulären Druckes bewirken und somit den subendokardialen Blutfluss behindern. (119)

Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Depression, Bradykardie, AV-Block, Bronchiale Spasmen, periphere Vasokonstriktion, posturale Hypotension, Impotenz und Hypoglykämien oder die Maskierung ihrer Symptome. Die Anwendung von β -Blockern ist kontraindiziert bei niedriger Herzfrequenz, kardialer Reizleitungsstörung, kardiogenem Schock, Asthma bronchiale, COPD, PAVK oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Arzneimittelwechselwirkungen kann es insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten oder anderen kardiodepressiven Arzneimitteln kommen. (18)

4.2.3 Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten sind eine heterogene Gruppe. Sie lassen sich chemisch in Dihydropyridine (DHPs) und Nicht-Dihydropyridine (Nicht-DHPs) unterteilen. Die gemeinsame pharmakologische Eigenschaft aller Kalziumantagonisten besteht in der selektiven Hemmung der Öffnung von L-Typ (Long-lasting)-Kalziumkanälen in der glatten Gefäßmuskulatur und im Myokard. (118, 122) Physiologisch liegt die Funktion des spannungsabhängigen Kalziumeinstroms durch L-Typ-Kalziumkanäle in der Auslösung der kalziuminduzierten Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und somit in der Auslösung der Kontraktion in den Myozyten. Durch die Kalziumkanalblockade steht dem kontraktilem Apparat weniger Kalzium zur Verfügung. Im Myokard kommt es folglich zu einer Abnahme der Kontraktionskraft, in den Gefäßen zur Vasodilatation. DHPs und Nicht-DHPs unterscheiden sich durch ihre Bindungsstellen an der α_1 -Untereinheit des L-Typ-Kalziumkanals sowie in der größeren Gefäßselektivität der DHPs. Zudem wirken Nicht-DHPs aufgrund ihrer Effekte auf die kardiale Erregungsbildung und -überleitung herzfrequenzsenkend. (122)

DHPs (Amlodipin, Felodipin, Nifedipin, Nisoldipin) besitzen einen größeren Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur als auf das Myokard. Durch die Hemmung des Kalziumeinstroms kommt es zu einer arteriellen Vasodilatation. Hieraus resultiert eine Senkung des peripheren arteriellen Widerstandes und Blutdruckes. Diese Nachlastreduktion verringert Herzarbeit und myokardialen Sauerstoffbedarf. Durch die koronararterielle Vasodilatation bewirken Kalziumantagonisten eine Steigerung der myokardialen Perfusion und eine Verbesserung des myokardialen Sauerstoffangebotes. (35, 118, 122)

Nicht-DHPs (Verapamil, Diltiazem) sind weniger gefäßspezifisch und zeigen deutlichere kardiodepressive Wirkungen. Diese bestehen in der Abnahme der myokardialen

Kontraktilität sowie einem negativ chronotropen Effekt, der durch die Unterdrückung kardialer Schrittmacher und der Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung zustande kommt. Diese Kombination führt zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs. (35, 118, 122)

Bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris reduzieren Kalziumantagonisten sowohl die Anzahl an Angina-Episoden, erhöhen die Belastungsdauer und verringern den Glyceroltrinitratbedarf. (123–125) Kalziumantagonisten sind in der Behandlung der stabilen Angina pectoris ähnlich effektiv wie andere traditionelle Antianginosa (35, 109–111) und besitzen in der Leitlinie der ESC eine Erstlinien-Empfehlung. (18) Es gibt keine hochqualitativen Studien, welche einen möglichen prognostischen Benefit auf die Gesamtmortalität der stabilen KHK nachweisen würden. (112)

In der Therapie der vasospastischen Angina sind sowohl DHPs, als auch Nicht-DHPs effektiv und gelten hier als Mittel der ersten Wahl. Sie sind wirksam in der Aufhebung und Prophylaxe koronarer Spasmen und verringern das Auftreten schwerer kardialer Komplikationen. (21, 31)

In der Behandlung der mikrovaskulären Angina sind Kalziumantagonisten nicht ausreichend untersucht. Es gibt Hinweise, dass Kalziumantagonisten den mikrovaskulären Tonus verringern und mikrovaskuläre Spasmen aufheben oder verhindern können. (126)

Durch ihre hohe Gefäßspezifität beobachtet man bei DHPs Kopfschmerzen, Knöchelschwellungen, Fatigue und Flush als Nebenwirkungen. Ihre Anwendung ist kontraindiziert bei Zeichen des kardiogenen Schocks, schwerer Aortenstenose oder obstruktiver Kardiomyopathie. Aufgrund der Gefahr von Reflextachykardien sind Präparate mit langer Halbwertszeit oder Retardpräparate (Nifedipin) zu bevorzugen. (122)

Nicht-DHPs zeigen ein anderes Nebenwirkungsprofil. Es kann aufgrund ihrer kardiodepressiven Wirkung zu Bradykardien, Überleitungsstörungen und geringer Ejektionsfraktion kommen. Auch Obstipation und Gingivahyperplasie sind möglich. Kontraindikationen sind geringe Ruhe-Herzfrequenz, bradykarde Herzrhythmusstörungen, Sick-Sinus-Syndrom oder kongestive Herzinsuffizienz. Eine Kombination mit anderen kardiodepressiven Substanzen wie β -Rezeptorenblocker ist zu vermeiden.

Sowohl DHPs als auch Nicht-DHPs werden durch Cytochrom P4503A4 metabolisiert aus diesem Grund kann es mit starken Inhibitoren oder Induktoren dieses Enzyms zu Wechselwirkungen kommen. (18)

4.3 Antianginosa der zweiten Wahl

Auch wenn traditionelle Antianginosa das Rückgrat der Pharmakotherapie bilden, haben zusätzlich auch neuere Antianginosa Einzug in die Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit erhalten. Die europäischen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Ivabradin, Nicorandil, Ranolazin (Empfehlungsgrad IIa) und Trimetazidin (Empfehlungsgrad IIb) als Add-on-Therapie, sowie deren Einsatz als Erstlinienbehandlung in ausgewählten Fällen. (18) In den US-amerikanischen Leitlinien zur Behandlung der stabilen ischämischen Herzkrankheit besitzt von diesen nur Ranolazin (Empfehlungsgrad IIa) eine Empfehlung. (127, 128) (s. Kap. 4.5.1 Tab. 8)

4.3.1 Ranolazin

Ranolazin (Ranexa®) ist ein Piperazinderivat. Es wurde in den USA 2006 und in Europa im Juli 2008 zur Behandlung der chronischen Angina pectoris zugelassen. (16)

Die antiischämische Wirkung von Ranolazin ist auf den inhibitorischen Effekt des späten Natriumeinstroms (INaL) in die myokardialen Zellen zurückzuführen. Während des Aktionspotentials schließen sich die Natriumkanäle zum großen Teil am Ende der Depolarisation. Eine kleine Gruppe der Natriumkanäle öffnet und schließt sich jedoch auch während der Repolarisationsphase und ermöglicht einen späten Natriumeinstrom in die myokardiale Zelle. Während einer Ischämie ist ein deutlicher später Natriumeinstrom zu beobachten. Durch die hohe intrazelluläre Natriumkonzentration kommt es zu einem verstärkten Austausch von intrazellulären Natriumionen und extrazellulären Kalziumionen durch natriumabhängige Kalziumkanäle, was eine Überladung der myokardialen Zellen mit Kalziumionen zur Folge hat. Diese behindert die diastolische Ventrikelrelaxation und bewirkt einen Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Ranolazin hemmt diesen späten Natriumeinstrom konzentrations-, spannungs- und frequenzabhängig. Somit verringert sich die ventrikuläre Wandspannung, die Perfusion des Myokards wird verbessert und der Sauerstoffbedarf des Herzens sinkt. (129)

Neben diesen antiischämischen Eigenschaften wird auch eine Beeinflussung des Zellstoffwechsels, vergleichbar derer eines weiteren Piperazinderivats Trimetazidin (s. Kap. 4.3.3) als Wirkmechanismus angeführt. (18, 129, 130) Diese Inhibition der Fettsäureoxidation und Steigerung der Glukoseoxidation scheint jedoch erst in relativ hoher

Dosierung einzusetzen, während die antiischämischen Effekte bereits bei niedrigeren Konzentrationen zu beobachten sind. (16, 131)

Ranolazin stellt insbesondere aufgrund seiner hämodynamischen Stabilität einen Mehrwert in der Therapie der Angina pectoris dar. Im Gegensatz zu traditionellen Antianginosa mit hämodynamischen Effekten bewirkt es lediglich einen geringen Blutdruckabfall (< 3 mmHG systolisch) und eine geringe Reduktion der Herzfrequenz (< 2 bpm). (16)

In der MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) - Studie (n=191) zeigte Ranolazin als Monotherapie gegenüber Placebo eine dosisabhängige Steigerung der Gesamtbelastungsdauer und eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden sowie der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung (>1 mm). (132) In der Hauptstudie (n=823) CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) wurde die Wirkung von Ranolazin (750mg und 1000mg 2x täglich) als Add-on-Therapie zu konventionellen Antianginosa untersucht. Hier zeigte sich sowohl eine Steigerung der Belastungskapazität als auch ein zusätzlicher antianginöser Effekt im Vergleich zur Vormedikation. (133)

In den Studien ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) (n=565) (134) und TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina) (n=949) (135) zeigte sich jeweils eine signifikante Reduktion der wöchentlichen Anginaepisoden und des wöchentlichen Nitratbedarfs.

Diese Ergebnisse werden auch von einer im Jahr 2013 durchgeführten Metaanalyse (136) gestützt. Diese hält fest, dass Ranolazin, bei Patientinnen und Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung, als Add-On sowohl die Anginafrequenz und den Nitroglyzerinbedarf senkt, als auch die Belastungsdauer bis zum Auftreten einer Myokardischämie und pektanginöser Symptome verlängert.

Ein positiver Effekt auf das klinische Outcome durch Reduzierung von kardiovaskulärem Tod oder Myokardinfarkten konnte für Patientinnen und Patienten mit chronischer Angina bislang nicht beobachtet werden. (112)

In der Behandlung der mikrovaskulären Angina konnte in einer ersten größeren Studie kein genereller Benefit gegenüber Placebo in der Symptomkontrolle nachgewiesen werden. (137) Aufgrund der signifikanten Senkung des HbA1c-Spiegels durch Ranolazin, könnten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus im Besonderen von der Anwendung profitieren. (35, 129) Durch die hämodynamische Stabilität stellt Ranolazin außerdem eine attraktive Alternative für Patientinnen und Patienten dar, deren Hämodynamik keine weitere

Beeinflussung durch traditionelle Antianginosa zulässt. (129) Die empfohlene Dosierung in Europa beträgt 375-750mg zweimal täglich, in den USA 500-1000mg zweimal täglich. (34) Ranolazin ist gut verträglich, es können jedoch Nausea, Schwindel, Asthenie, Kopfschmerzen und Obstipation auftreten. Kontraindiziert ist die Anwendung bei schwerer renaler Insuffizienz und Leberzirrhose. Aufgrund der Metabolisierung durch Cytochrom P4503A4 ist zudem die Verschreibung mit starken Inhibitoren dieses Enzyms zu vermeiden. (34, 130) Ranolazin verlängert das QTc-Intervall und ist aus diesem Grund nicht mit QTc-prolongierenden Substanzen zu kombinieren. (18)

4.3.2 Ivabradin

Ivabradin (Procoralan®) hemmt spezifisch und selektiv den „Schrittmacherstrom“ I_f („funny“) in den selbstdepolarisierenden Myozyten des Sinusknotens. Der gemischte Ioneneinstrom (Natrium- und Kaliumionen) durch die I_f -Kanäle wird nach Beendigung des Aktionspotentials während der diastolischen Hyperpolarisation aktiviert und leitet somit die diastolische Depolarisation ein. Bei Erreichen des Schwellenwertes wird ein erneutes Aktionspotential auslöst. Die Geschwindigkeit des Anstieges der Depolarisation determiniert somit die Herzfrequenz. Die Hemmung des I_f -Ionenstroms führt zu einer verlangsamten Depolarisation und somit zu einer isolierten Abnahme der Herzfrequenz ohne Abnahme der Kontraktilität, der atrioventrikulären Überleitung oder der ventrikulären Repolarisation im therapeutischen Dosisbereich. Durch die Senkung der Herzfrequenz entsteht eine Abnahme der Herzarbeit und des Sauerstoffbedarfs des Herzens. Weitere positive Effekte von Ivabradin könnten in einer Verlängerung der diastolischen koronaren Perfusionszeit, der verbesserten isovolämischen Kontraktion, einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und in der Rekrutierung von Kollateralen bestehen. (138)

Ein Vorteil von Ivabradin ist, dass der negativ chronotrope Effekt belastungsabhängig ist. Je höher die Herzfrequenz, desto stärker der Effekt und umgekehrt. (34, 138)

Studien, welche die antianginöse und antiischämische Wirksamkeit der Ivabradin-Monotherapie in der Behandlung der chronisch stabilen Angina untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass Ivabradin effektiv (139) und traditionellen Antianginosa (Atenolol, Amlodipin) ebenbürtig ist (140, 141). Im Rahmen der ASSOCIATE-Studie (N=889) wurde die Kombinationstherapie von Ivabradin als Add-on bei laufender β -Blockertherapie untersucht. Die Kombination hatte eine Verbesserung sämtlicher Belastungsparameter, jedoch keine signifikante Reduktion der Anginaepisoden zur Folge. (142)

Die ADDITIONS (Practical Daily efficacy and safety of Procoralan® In combination with betablockers)-Studie (n=2330) zeigte in der praktischen Anwendung einer Kombination von Ivabradin und β -Blocker gegenüber β -Blocker-Monotherapie eine Reduktion der Herzfrequenz, pektanginöser Episoden und des Nitratbedarfs, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität in der Therapie der stabilen Angina pectoris. (143)

Die SIGNIFY-Studie (144) konnte keine Verbesserung des klinischen Outcomes von Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK und ohne Herzinsuffizienz durch Ivabradin nachweisen. In einer spezifischen Untergruppe (CCS >II) zeigte sich ein signifikanter Anstieg des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod und nichtfataler Myokardinfarkt). Dieser Umstand führte zu einer Überprüfung durch die European Medicines Agency, mit dem Ergebnis, dass Ivabradin weiterhin klinischen Nutzen in der symptomatischen Therapie der Angina pectoris hat. Zur Risikoreduzierung soll Ivabradin nicht bei Patientinnen und Patienten mit einer Ruheherzfrequenz <70bpm angewendet werden. Zudem soll ein Monitoring aufgrund der erhöhten Gefahr einer Vorhofflimmerarrhythmie erfolgen und Ivabradin nach drei Monaten ohne Besserung der Symptome abgesetzt werden. Die Kombination mit Nicht-DHPs ist aufgrund der Gefahr einer Bradykardie zu unterlassen. (145) In der Therapie der mikrovaskulären Angina zeigen vorläufige Daten, dass Ivabradin zur Symptomkontrolle angewendet werden könnte. (138)

Die empfohlene Anfangsdosierung von Ivabradin liegt bei 5 mg zweimal täglich und kann nach zwei bis vier Wochen auf bis zu 7,5 mg zweimal täglich gesteigert werden. Bei Patientinnen und Patienten >75 Jahre sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Durch die weitreichenden Anwendungslimitationen der β -Blocker bietet Ivabradin eine alternative Möglichkeit der Rhythmuskontrolle und kann als Add-On zu β -Blocker dienen, falls durch diese keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wird. (146)

Weit verbreitete Nebenwirkungen von Ivabradin bestehen in dem Auftreten von Bradykardien und Phosphenen (Lichtempfindungen). Auch gastrointestinale Nebenwirkungen und Vorhofflimmerarrhythmien wurden beobachtet. Ivabradin verlängert die QT-Zeit und ist deshalb mit Arzneimitteln, welche diese ebenfalls verlängern, mit Vorsicht anzuwenden. Die Metabolisierung findet über Cytochrom P4503A4 statt und eine Anwendung mit starken Inhibitoren oder Stimulatoren dieses Enzyms sollen vermieden werden. (138) Kontraindikationen für die Anwendung von Ivabradin sind Herzfrequenz unter 70bpm (145) oder Herzrhythmusstörungen sowie schwere Leberinsuffizienz (18).

4.3.3 Trimetazidin

Trimetazidin (Vastarel®) ist in Europa und in einigen asiatischen Ländern jedoch nicht in den USA zugelassen. (34) Trimetazidin ist ein myokardialer Stoffwechselmodulator und hat, im Gegensatz zu konventionellen Antianginosa, keine hämodynamischen Auswirkungen. Es hat keinen Einfluss auf koronaren Blutfluss, myokardiale Kontraktilität, Blutdruck oder Herzfrequenz. Hieraus resultiert eine gute Kombinierbarkeit. (147)

Das gesunde Herz nutzt die Oxidation freier Fettsäuren als primären Mechanismus der Energiegewinnung und deckt somit ca. zwei Drittel seines ATP-Bedarfs. Der Nachteil einer hohen β -Oxidations-Rate während einer myokardialen Ischämie liegt in der geringeren Sauerstoffeffizienz gegenüber der Glukoseoxidation. Bei myokardialer Ischämie hat dies einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, eine geringere ATP-Produktion und eine Zunahme des oxidativen Stresses zur Folge. (vgl. Kap. 2.5.3) Aus diesem Grund ist eine metabolische Anpassung weg von der Oxidation freier Fettsäuren hin zur Glukoseoxidation sinnvoll um die Homöostase in der Zelle unter ischämischen Bedingungen aufrecht zu erhalten. (16, 147)

Trimetazidin ist ein partieller Inhibitor der myokardialen Fettsäureoxidation durch die Hemmung der langkettigen 3-Ketoacyl-CoenzymA-Thiolase. Diese katalysiert den letzten Schritt der β -Oxidation von Fettsäuren und produziert aus dem langkettigen 3-Ketoacyl-CoenzymA das Acetyl-CoenzymA. Man geht davon aus, dass durch die Änderung der Verhältnisse von NADH/NAD⁺ und Acetyl-CoenzymA/freies CoenzymA in der Mitochondrienmatrix die Hemmung der Pyruvatdehydrogenase aufgehoben wird, und somit die Rate der Glukoseoxidation ansteigt. (40)

Im Jahr 2011 erfolgte im Auftrag der European Medicines Agency eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Trimetazidin durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), nachdem Berichte über neu aufgetretene Parkinsonsyndrome sowie andere motorische Störungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Trimetazidin gebracht wurden. (148) Abschließend wurde hierbei festgehalten, dass der Nutzen von Trimetazidin in der antianginösen Therapie gegenüber den Risiken überwiegt. Da keine ausreichende Datenlage vorhanden sei, welche die Effektivität von Trimetazidin als Monotherapie belegt, sollte der Einsatz auf die Add-on-Therapie beschränkt werden. Die Evidenz von Trimetazidin als Add-on mit β -Blockern stützt sich insbesondere auf die Ergebnisse dreier Studien. Die TRIMPOL-II-Studie (149), eine Studie von Sellier (150) und die VASCO-Angina-Studie (151). Andere Studien stützen auch die Wirksamkeit in Kombination mit Kalziumantagonisten. (148) Eine relativ aktuelle Metanalyse bestätigt,

dass die zusätzliche Gabe von Trimetazidin zu konventionellen Antianginosa in der Therapie der stabilen Angina pectoris effektiv ist. Sowohl klinische Parameter (Anzahl der Angina-Episoden, wöchentlicher Glyzeroltrinitrat-Bedarf) sowie Belastungskapazität zeigten einen signifikanten Vorteil der zusätzlichen Trimetazidingabe. (152)

Die Effektivität in der Therapie der mikrovaskulären Angina wird aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse kontrovers diskutiert (20)

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg dreimal täglich, bzw. 35 mg zweimal täglich (130)

Die Anwendung bei Parkinson-Erkrankung, parkinsonoiden Symptomen und anderen diesgerichteten Bewegungsstörungen, sowie Nierenerkrankungen ist kontraindiziert. (148)

Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Kopfschmerzen und extrapyramidale Symptome. (130)

4.3.4 Nicorandil

Nicorandil (Dancor®) ist ein Nicotinamiderivat mit einer Nitratgruppe und wurde bereits 1975 entwickelt. Seine antianginöse Wirkung beruht auf einer ausgeglichenen Vasodilatation arterieller und venöser Gefäße. (107) Nicorandil besitzt zwei Wirkmechanismen. Zum einen wirkt Nicorandil nach Bioaktivierung als NO-Donor in den glatten Gefäßmuskelzellen. Dies bewirkt in therapeutischen Dosisbereichen den Großteil der antianginösen Effekte durch vorrangige Vasodilatation von venösen Kapazitätsgefäßen (vgl. Kap. 4.2.1). Zusätzlich öffnet Nicorandil mitochondriale ATP-abhängige Kaliumkanäle. Dies resultiert in einer Hyperpolarisation der Gefäßmuskelzellen und einem konsekutiven Schließen spannungsabhängiger L-Typ-Kalziumkanäle. Durch die Relaxation der Gefäßmuskelzellen werden sowohl koronare Mikrogefäße, als auch periphere Widerstandsgefäße dilatiert. Nicorandil bewirkt also eine simultane Vorlast- und Nachlastsenkung sowie eine Verbesserung der koronaren Perfusion. (107)

Ein Beurteilungsbericht durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency aus dem Jahr 2015 (153) kommt zu dem Ergebnis, dass die antiischämische Wirksamkeit von Nicorandil vergleichbar mit konventionellen Antianginosa (Diltiazem, Nifedipin, Nitraten und Propranolol) ist. Insgesamt scheint Nicorandil eine moderate Verbesserung der Belastungstoleranz gegenüber Placebo zu haben und mit anderen Antianginosa vergleichbar zu sein. Auch eine Wirksamkeit in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse wird diskutiert. In der Studie IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) (n=5126) zeigte Nicorandil (20mg 2x täglich) eine signifikante

Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse.(154) Das CHMP beurteilte 2015 den kombinierten primären Endpunkt der Studie jedoch als schwach und wenig aussagekräftig. In den beiden wichtigsten Komponenten, kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt, zeigte Nicorandil keinen Benefit. Aus diesem Grund ist Nicorandil von der European Medicines Agency zur symptomatischen Behandlung der stabilen Angina pectoris empfohlen, falls keine ausreichende Kontrolle durch Mittel der ersten Wahl erreicht wird, oder diese nicht toleriert werden. (153)

In der Behandlung der mikrovaskulären Angina zeigte Nicorandil in ersten Studien eine Verbesserung der Belastungstoleranz. (155)

Wie die Nitate ist auch Nicorandil in der Behandlung koronarer Spasmen effektiv. (31)

Die therapeutische Dosis liegt bei 10-20 mg zweimal täglich bei einer Maximaldosis von 30 mg zweimal täglich. Eine Toleranzentwicklung scheint im Gegensatz zu Nitraten nicht aufzutreten. (107)

Das Nebenwirkungsprofil entspricht im Wesentlichen dem der Nitate (s. Kap. 4.2.1), es kann jedoch in seltenen Fällen zu Ulzerationen des GI-Traktes, der Mundschleimhaut, der Haut oder am Auge kommen. In diesem Fall ist Nicorandil unverzüglich abzusetzen. Laut Herstellerangaben können sich die Ulzerationen zu Abszessen, Fisteln, Perforationen oder Hämorrhagien weiterentwickeln.

Eine Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Hypotonie, kardiogenem Schock, oder Herzinsuffizienz ist kontraindiziert. Auch die gleichzeitige Gabe von Phosphodiesterase-Inhibitoren und Kortikoiden ist zu vermeiden. (107)

4.4 Selten verwendete oder experimentelle Antianginosa

4.4.1 Perhexilin

Perhexilin ist ein wirksamer Inhibitor des Carnitin-Acyltransferasesystems (Carnitin-Shuttle) (41) und verbessert sowohl pektanginöse Beschwerden, als auch die myokardiale Effizienz durch Abschwächung der ischämieassoziierten diastolischen Dysfunktion. (40) Das Carnitin-Shuttle ist für den Transport von Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran verantwortlich, wo diese der β -Oxidation zur Energiegewinnung zugeführt werden. Die Enzyme CPT-1 und in geringerem Maße CPT-2 werden durch Perhexilin gehemmt. Dies führt zu einer Aktivierung des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes und somit zu einer effizienteren ATP-Produktion während der Ischämie. Möglicherweise gibt es zusätzlich

weitere nicht identifizierte Mechanismen, welche die therapeutische Effizienz steigern. (41) In den 1970er Jahren wurde Perhexilin als Antianginosum zugelassen und zeigte eine beachtliche Wirksamkeit in der Therapie der Belastungsangina. (2, 41) Während der 1980er Jahre wurde die Therapie aufgrund von Hepatotoxizität und peripheren Neuropathien bei Langzeitanwendung, ausgelöst durch die Ablagerung von Phospholipiden in Hepatozyten und Schwann-Zellen, weitestgehend aufgegeben. (41) Diese Effekte sind auf eine individuelle langsame Verstoffwechslung von Perhexilin durch CytochromP4502D6 und konsekutiv erhöhte Plasmakonzentrationen zurückzuführen. Ca. 7-10% der kaukasischen Rasse sind hiervon betroffen. Dies macht ein Monitoring der individuellen Plasmakonzentration notwendig und erschwert hierdurch die Anwendung. (2) Eine Einhaltung von Plasmakonzentrationen zwischen 0,15-0,6 mg/l scheint der Toxizität effektiv vorzubeugen. (41) Es wurden keine großen placebokontrollierten Studien durchgeführt, welche die Wirksamkeit von Perhexilin bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Angina pectoris belegen würden. (118) Eine Studie (n=151) aus dem Jahr 2009 untersuchte Patientinnen und Patienten mit refraktärer Angina und/oder chronischer Herzinsuffizienz und kam zu dem Ergebnis, dass Perhexilin bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten zu einer symptomatischen Besserung führt bei minimalen Nebenwirkungen und geringer Toxizität. (156) Im Augenblick wird Perhexilin insbesondere in Australien zur Behandlung der refraktären Angina eingesetzt. (28)

4.4.2 Allopurinol

Allopurinol (Purinol[®]) ist eine Substanz, welche als Urikostatikum bereits seit über 50 Jahren in der Gichtprophylaxe Anwendung findet. (34) Es hemmt das Enzym Xanthinoxidase und unterbindet somit die Bildung von Harnsäure. Der genaue Mechanismus der antiischämischen Wirkung von Allopurinol ist noch nicht abschließend geklärt. (2, 34, 118) Die Bildung freier Radikale (Superoxidanionen) durch die Xanthinoxidase könnte NO inaktivieren und zu einer Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasodilatation bei Patientinnen und Patienten mit KHK beitragen. Folglich bewirkt die Hemmung der Xanthinoxidase durch die Verminderung des oxidativen Stresses eine Verbesserung der endothelialen/vaskulären Funktion und könnte den antiischämischen Effekt erklären. (34, 157) Im Moment gibt es nur geringe klinische Evidenz. In einer kleinen placebokontrollierten randomisierten Studie (n=65) wurde die Wirkung von hochdosiertem Allopurinol (600mg pro Tag) an Patientinnen und Patienten

mit chronisch stabiler Angina pectoris klinisch untersucht. Die antianginöse Therapie wurde hierbei parallel fortgesetzt. Allopurinol zeigte gegenüber Placebo eine Verlängerung der Belastungszeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung, der Zeit bis zum Auftreten von Brustschmerzen sowie der Gesamtbelastungsdauer. Bei Patientinnen und Patienten mit einer oder mehreren Episoden pro Woche wurde die Anzahl der Anginaepisoden signifikant gesenkt. (158) Größere klinische Studien werden benötigt, welche die Möglichkeiten der Anwendung von Allopurinol und dessen Wirksamkeit genauer untersuchen. Allopurinol könnte eine kostengünstige Ergänzung der antianginösen Therapie darstellen. (34)

4.4.3 Molsidomin

Molsidomin ist eine inaktive Vorstufe eines aktiven Metaboliten, welcher als direkter (nichtenzymatischer) NO-Donor fungiert. Wie organische Nitrate (s. Kap. 4.2.1) erweitert es venöse Kapazitätsgefäße (Vorlastsenkung) und Kollateralen. Durch die Vorlastsenkung werden die Herzarbeit und der myokardiale Sauerstoffbedarf vermindert. Zudem erfolgt eine Verbesserung der koronaren Perfusion. (116) Molsidomin scheint ähnliche antiischämische Eigenschaften wie Isosorbiddinitrat zu besitzen. (159) In kleineren Studien an Patientinnen und Patienten mit chronischer Angina pectoris bewirkte Molsidomin eine Steigerung der Belastungsdauer und eine Abnahme der Anzahl wöchentlicher Anginaanfalle. (118) Die größte Studie (n=533) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Molsidomin 8mg zweimal täglich, 16mg einmal täglich und Placebo. Beide Formulierungen verbesserten signifikant Belastungsparameter und die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle gegenüber Placebo bei guter Verträglichkeit und ohne Gewöhnungseffekte. (160) Da Molsidomin jedoch wie Nitrate im Verdacht steht, durch die Bildung freier Sauerstoffradikale die endotheliale Funktion einzuschränken, benötigt die Anwendung als Antianginosum weitere sorgfältige Evaluation (2) Zudem fehlen Studien, welche die antianginöse Wirksamkeit von Molsidomin in Kombination mit anderen Antianginosa untersuchen, sowie großangelegte Studien. (118)

4.4.4 Fasudil

Fasudil ist ein Rho-Kinase-Inhibitor und ist seit 1995 in Japan und China zur Therapie und Prävention des zerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung zugelassen. Rho-

Kinasen spielen eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion und beeinflussen unterschiedliche zelluläre Funktionen. Eine erhöhte Rho-Kinase-Aktivität könnte eine entscheidende Rolle in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen; u.a. durch endotheliale Dysfunktion und Hyperkontraktilität der Myozyten der glatten Muskulatur. Fasudil wird in der Leber zu Hydroxyfasudil metabolisiert, das als kompetitiver Antagonist für ATP an der Kinasedomäne der Enzyme Rho-Kinase 1 und Rho-Kinase 2 wirkt. Diese Hemmung resultiert in einer Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen. (161) In zwei kleinen Studien verbesserte es gegenüber Placebo signifikant die Gesamtbelastungsdauer sowie die Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Belastungsangina. (162) In einer weiteren Studie (n=84) zeigte die Anwendung (20-80 mg dreimal täglich) eine signifikante Anhebung der Ischämieschwelle an Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris. Fasudil verbesserte auch die Werte des Seattle Angina Questionnaire. Es zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede in CCS-Klasse, Gesamtbelastungsdauer, Zeit bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden, Häufigkeit anginöser Episoden oder Nitroglyzerinbedarf. (163)

Die Wirksamkeit von Fasudil in der Therapie der mikrovaskulären und vasospastischen Angina wird vermutet. (155, 161)

Neuere Rho-Kinase-Inhibitoren werden aktuell untersucht. (2)

4.4.5 Phosphodiesteraseinhibitoren

Phosphodiesteraseinhibitoren wurden ursprünglich als Antianginosa entworfen und finden aktuell überwiegend in der Behandlung der erektilen Dysfunktion Anwendung. (2) Tadalafil ist ein nichtselektiver Phosphodiesteraseinhibitor. In einer Studie von Meinartz et al. (n=648) zeigte die Therapie mit Tadalafil (200mg zweimal täglich) bei Patientinnen und Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris keine signifikanten Unterschiede in der Belastungstoleranz (primärer Endpunkt), der Zeit bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden, der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung, sowie der wöchentlichen Inzidenz der Anginaepisoden (sekundäre Endpunkte) im Vergleich zu Isosorbiddinitrat (20mg zweimal täglich). (164) Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass auch andere Phosphodiesteraseinhibitoren den koronaren Blutfluss verbessern (2), und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren in der Therapie der mikrovaskulären Angina pectoris wirksam sein könnten. (20, 121)

4.4.6 Meldonium

Meldonium (Mildronate®) ist in osteuropäischen Ländern (Lettland, Litauen, Russland, Ukraine) zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen zugelassen. (28) Meldonium ist strukturell der Carnitin-Vorstufe γ -Butyrobetain ähnlich. Durch reversible kompetitive Hemmung des Enzyms γ -Butyrobetain-Hydroxylase wird die Biosynthese von Carnitin inhibiert. Durch die Abnahme der Carnitinkonzentration wird die Aufnahme von Fettsäuren in die Mitochondrienmatrix gehemmt. Dies hat eine Abnahme der β -Oxidation von Fettsäuren und eine Zunahme des Glukose-Metabolismus in ischämischen Myokardabschnitten zur Folge. Aufgrund der Aktivierung von NO-Synthasen durch die gesteigerte Synthese von γ -Butyrobetain kommt es zu vasodilatatorischen und antivasospastischen Effekten. Die antiischämische Wirksamkeit von Meldonium, in Kombination mit Standardtherapie, wurde in einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Phase-2-Studie (n=512) an Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris belegt. Es zeigte sich eine dosisabhängige Steigerung der Gesamtbelastungsdauer gegenüber Placebo, wobei eine Dosierung von 1000 mg die beste Wirkung erzielte. (165)

4.4.7 Hormonersatztherapie

4.4.7.1 Östrogene

Nach der Menopause kommt es zu einem Abfall der Östrogenspiegel und es kommt zu einem Anstieg des vaskulären Risikos. (18, 155) In einigen Studien wurde gezeigt, dass 17- β -Östradiol die endothelabhängige Vasodilatation großer epikardialer Koronararterien und koronarer Widerstandsgefäße verstärken kann. (155) In einer Studie (n=74) an postmenopausalen Patientinnen mit stabiler Angina pectoris zeigte sich durch eine kombinierte Hormonersatztherapie eine signifikante Zunahme der Gesamtbelastungsdauer und der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung gegenüber Placebo. (166)

Aufgrund der negativen Erkenntnisse aus der Women's Health Initiative Study kann die Anwendung einer Hormonersatztherapie bei Patientinnen mit Angina pectoris jedoch nicht empfohlen werden. (34, 167)

Insbesondere die mikrovaskuläre Angina tritt gehäuft bei postmenopausalen Frauen auf. Dennoch konnten Studien, welche unterschiedliche Östrogene in der Therapie von

Patientinnen mit koronarangiographisch unauffälligen Koronarien untersuchten, keine einheitlichen vorteiligen Effekte belegen. (155)

4.4.7.2 Testosteron

Niedrige endogene Testosteronspiegel werden bei Männern mit dem Auftreten der KHK in Verbindung gebracht. (168) Placebokontrollierte Studien zeigten eine Verbesserung der myokardialen Ischämie bei KHK-Patienten durch Testosterongabe. Sie zeigten eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Placebo. (169, 170) Der Wirkmechanismus besteht hierbei in einer endothelunabhängigen Vasodilatation und Steigerung des koronaren Blutflusses. (171) Dennoch wird der Einsatz von Testosteron im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen immer noch kontrovers diskutiert. Die Datenlage legt nahe, dass eine Testosteronersatztherapie eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse hervorrufen könnte. (172)

4.4.8 Amiodaron

Amiodaron wurde ursprünglich in den 1960er Jahren entwickelt und fand zunächst als koronarer Vasodilatator in der antianginösen Therapie Verwendung. Heute ist es ein häufig verwendetes Antiarrhythmikum der Klasse III, welches insbesondere in der Behandlung der Vorhofflimmerarrhythmie eingesetzt wird. (173) Eine randomisierte doppelblinde Studie (n=63) untersuchte die antianginöse Wirksamkeit von Amiodaron an Patientinnen und Patienten mit limitierender stabiler Angina pectoris trotz antianginöser Triple-Therapie. Gegenüber Placebo zeigte Amiodaron eine signifikante Verbesserung der Belastungskapazität und eine leichte Reduktion der Symptome. (174) Aufgrund der starken Nebenwirkungen von Amiodaron in der Langzeitanwendung wird es in der Therapie der Angina pectoris kaum eingesetzt. Insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten könnte die Kombination von niedrigdosiertem Amiodaron (50-100mg pro Tag) bei therapieresistenter Angina pectoris jedoch in Erwägung gezogen werden. (2)

4.4.9 L-Arginin

L-Arginin ist eine semiessentielle Aminosäure und das Substrat der NO-Synthase. Es verbesserte in Studien die endothelabhängige Vasodilatation bei Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischen Risikofaktoren, sowie KHK und mikrovaskulärer Angina. Daten klinischer Studien in Bezug auf die antiischämische und antianginöse Wirksamkeit sind jedoch widersprüchlich. (28, 118)

4.4.10 Omapatrilat

Omapatrilat ist ein Vasopeptidaseinhibitor und hemmt sowohl das ACE, als auch die Neutrale Endopeptidase (Nepriylisin). Während einer myokardialen Ischämie werden natriuretische Peptide und Bradykinin ausgeschüttet. Diese haben antiischämische Eigenschaften (Vasodilatation) und werden durch die Neutrale Endopeptidase und ACE abgebaut. (28) Eine Hemmung dieser Enzyme durch Omapatrilat könnte die antiischämischen Effekte dieser Peptide steigern. In einer Proof-of-concept-Studie (n=348) wurde die antianginöse Wirksamkeit von Omapatrilat (80mg pro Tag) untersucht. An Patientinnen und Patienten mit chronischer Angina pectoris zeigte Omapatrilat gegenüber Placebo eine signifikante Steigerung der Belastungsdauer in der Ergometrie. Auch andere ischämische Parameter wurden verbessert (Zeit bis zum Auftreten der Angina und Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung $\geq 0,1$ mV). Die Reduktion von wöchentlichen Anginaepisoden und Nitroglyzerinbedarf war hingegen nicht signifikant. (175) Omapatrilat wurde zur Therapie der Herzinsuffizienz entwickelt, gelangte jedoch aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht auf den Markt. (28)

4.4.11 Sirolimus

Sirolimus (Rapamycin) ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Immunsuppressiva und hat eine Makrolidstruktur. Nach einem Artikel von Mischie et al. im International Journal of Cardiology aus dem Jahr 2016 (176) besitzt es zwei kardiovaskuläre Effekte, wodurch orales Sirolimus als künftige Option zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit refraktärer Angina pectoris weiter erforscht werden sollte.

Zum einen hemmt Sirolimus am Herzen das Protein mTOR (mammalian target of rapamycin), welches bei kardialer Druckbelastung die Entstehung der ventrikulären

Hypertrophie reguliert. Durch die Hemmung der Proteinsynthese, insbesondere durch die Hemmung des ribosomalen Proteins S6, wurde in Tierstudien eine Abnahme des myokardialen Zellwachstums und der myokardialen Fibrose nachgewiesen. An Menschen zeigte sich eine Abnahme der linksventrikulären Masse. Dies geht wiederum theoretisch mit einem geringeren myokardialen Sauerstoffbedarf einher.

Ein weiterer Benefit für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Angina pectoris könnte in einer Hemmung der Atherogenese bestehen. In Tierstudien zeigte Sirolimus eine signifikante Abnahme des Plaquewachstums durch reduzierte Anhäufung von Cholesterol, Hemmung der Entzündungsreaktion und der verminderten Synthese proatherogener Zytokine. Derzeit liegen noch keine Studien zur Untersuchung der antianginösen Wirksamkeit mit Sirolimus vor.

4.4.12 Therapeutische Angiogenese

In den vergangenen Jahren weckte die Entwicklung regenerativer Verfahren zum Zwecke der Wiederherstellung der Gefäßarchitektur großes Interesse. Durch Neorevaskularisation könnte die therapeutische Angiogenese die Ischämieschwelle senken und ein antianginöser Effekt erreicht werden. Insbesondere in der Therapie der refraktären Angina pectoris stellt die therapeutische Angiogenese eine vielversprechende Option dar. Potentielle Angriffspunkte für Angiogenese sind insbesondere die Wachstumsfaktoren VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet derived growth factors) und FGF (fibroblast growth factor). Studien, welche die direkte Applikation rekombinanter Wachstumsfaktoren auf ihre Wirksamkeit untersuchten, zeigten meist eine subjektive Verbesserung, jedoch nur begrenzte oder ausbleibende antiischämische Wirksamkeit. (2, 118) In einigen Studien wurde versucht die Angiogenese durch Gentransfer via Adenovirusvektoren oder Plasmiden zu stimulieren. Die Studie REVASC (Randomized Evaluation of VEGF for Angiogenesis) (n=67) zeigte nach intramyokardialer Applikation replikationsdefizienter Adenoviren mit VEGF (AdVEGF121) eine signifikante Zunahme der Belastungszeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung, der Gesamtbelastungsdauer und Zeit bis zum Auftreten der Angina, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. (177) Die AGENT (Angiogenic GENE Therapy) Studien 3 und 4 (n=532) konnten diese vielversprechenden Ergebnisse durch intrakoronare Verabreichung von Adenovirus-5-Vektoren mit FGF4 (Ad5FGF-4) nicht bestätigen. Dennoch zeigte sich eine geschlechtsspezifische signifikante Wirksamkeit bei Frauen mit refraktärer Angina, wobei die Wirksamkeit bei Männern gegenüber Placebo nicht signifikant

war. (178) In einer Studie (n=40) mit direktem intramyokardialen Gentransfer mittels Plasmid phVEGF-A165 zeigte sich keine signifikante Verbesserung der myokardialen Perfusion im Vergleich mit Placebo. (179)

Therapeutische Angiogenese kann auch durch die Applikation von endothelialen Vorläuferzellen (CD34+) erfolgen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 inkludierte fünf randomisierte kontrollierte Studien (n=381), welche die Stammzelltherapie an Patientinnen und Patienten mit refraktärer Angina pectoris untersuchten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Stammzelltherapie eine signifikante Steigerung der Belastungstoleranz, sowie eine offensichtliche Reduktion der wöchentlichen Anzahl der pektanginösen Episoden bewirkt. Abschließend wurde festgehalten, dass die Stammzelltherapie offenbar eine sichere und effektive Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Angina pectoris sein kann. (180) Eine weitere Metaanalyse dreier Studien (n=304) aus dem Jahr 2018 zeigte eine andauernde Verbesserung bezüglich Belastungstoleranz und Anginafrequenz (nach 3, 6 und 12 Monaten) sowie eine signifikante Reduktion der Mortalität (nach 24 Monaten) bei Patientinnen und Patienten ohne weitere Behandlungsmöglichkeit. (181)

4.5 Behandlungsstrategie

4.5.1 Leitlinienempfehlungen

Die bedeutendsten aktuellen Leitlinien zur Therapie der chronischen Angina pectoris sind die *2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease* (18), sowie die *2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease* (127) mit *Focused update* aus dem Jahr 2014 (128).

In beiden Leitlinien wird ein schrittweises Vorgehen in der medikamentösen Therapie der Angina pectoris empfohlen. Die Leitlinien unterscheiden hierfür in ihren Empfehlungen zwischen Antianginosa der ersten Wahl und Antianginosa der zweiten Wahl (s. Tab. 8).

Als initiales Vorgehen empfiehlt die ESC-Leitlinie (vgl. Kap. 4.1 Abb.3) die Kombination von kurzwirksamen Nitraten zur akuten Anfallskupierung, sowie β -Blocker oder Nicht-DHP zur langfristigen Symptomkontrolle. Alternativ kann zum einen bei Patientinnen und Patienten mit niedriger Herzfrequenz oder Kontraindikationen auch ein DHP als Erstlinienbehandlung, zum anderen bei Patientinnen und Patienten mit $CCS > 2$ eine Kombination von β -Blocker und DHP als Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden. Als Zweitlinienbehandlung sind unter Berücksichtigung von Herzfrequenz, Blutdruck und Verträglichkeit der Einsatz von langwirksamen Nitraten, Ivabradin, Nicorandil oder Ranolazin als Add-on empfohlen. Auch der Einsatz von Trimetazidin kann in Erwägung gezogen werden. Abhängig von Komorbiditäten oder Verträglichkeit ist auch die Gabe von Zweitlinientherapeutika als Erstlinienbehandlung bei ausgewählten Patientinnen und Patienten empfohlen. (18)

Die ACC/AHA-Leitlinie empfiehlt die Kombination von Nitroglyzerin und β -Blocker als initiales Vorgehen. Bei Kontraindikationen oder Auftreten von Nebenwirkungen unter β -Blocker-Therapie wird die Verschreibung von Kalziumantagonisten oder langwirksamen Nitraten empfohlen. Bei unzureichender Symptomkontrolle sollte eine Kombination langwirksamer Nitrate oder Kalziumantagonisten mit β -Blockern erfolgen. Der Einsatz von Ranolazin kann bei β -Blocker-Unverträglichkeit, oder in Kombination mit β -Blockern bei unzureichender Symptomkontrolle in Erwägung gezogen werden. (127)

Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist bestehen wesentliche Unterschiede in den Empfehlungen der beiden Leitlinien in der Erstlinienempfehlung langwirksamer Nitrate in der ACC/AHA-Leitlinie, während diese in der ESC-Leitlinie eine Zweitlinienempfehlung besitzen. Zudem sind Nicorandil, Ivabradin und Trimetazidin in den USA nicht erhältlich.

Antianginosum	HF	SBD	DBD	PVR	KK	KV	Symp. kontr.	Out-Benef.	ESC*	ACC/AHA*
Erste Wahl										
Nitrate										
kurzwirksam	↑-	↓↓	↓↓	↓-	-	↑↑↑	Ja	Nein	IB	IB
langwirksam	↑-	↓	↓	↓-	-	↑↑	Ja	Nein	IIB	IB
β-Blocker										
nichtselektiv	↓↓↓	↓↓	↓↓	↑-	↓↓	-	Ja	Nein	IA	IB
kardioselektiv										
erhaltene EF	↓↓↓	↓↓	↓↓	-	↓↓	-	Ja	Nein	IA	IB
reduzierte EF	↓↓↓	↓↓	↓↓	-	↓↓	-	Ja	Ja	IB	IB
mit Vasodilatation										
erhaltene EF	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	-	Ja	Nein	IB	IB
reduzierte EF	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	-	Ja	Ja	IA	IA
Kalziumantagonisten										
DHP	↑-	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑-	↑↑↑	Ja	Nein	IA	IB
Nicht-DHP	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	Ja	Nein	IA	IIB
Zweite Wahl										
Ivabradin	↓↓	↓-	↓-	-	-	-	Ja	Nein	II _a B	NV
Nicorandil	↑	↓↓	↓↓	↓-	-	↑↑↑	Ja	Ja	II _a B	NV
Ranolazin	-	-	-	-	-	-	Ja	Nein	II _a B	IIA
Trimetazidin	-	-	-	-	-	-	Ja	Nein	II _b B	NV

* Empfehlungsgrade der Leitlinien: Klasse I = Nutzen>>>Risiko; Klasse II_a = Nutzen>>Risiko; Klasse II_b = Nutzen>Risiko
Evidenzgrade: A = eine oder zwei große randomisierte Studien; B = eine randomisierte Studie oder kleine Metaanalyse

HF, Herzfrequenz; SBD, systolischer Blutdruck; DBD, diastolischer Blutdruck; PVR, peripherer vaskulärer Widerstand;
KK, kardiale Kontraktilität; KV, koronare Vasodilatation; Symp.kontr., Symptomkontrolle;
Out-Benef., Outcome-Benefit; EF, Ejektionsfraktion; NV, nicht verfügbar

Tabelle 8: Antianginosa: Wirkmechanismus, Symptomkontrolle, prognostischer Benefit und Leitlinienempfehlungen modifiziert nach (35)

4.5.2 Leitlinienkritik

Die aktuellen Leitlinienempfehlungen standen in den letzten Jahren gehäuft in der Kritik. (35, 182–185) Insbesondere bei einem Mangel an objektiven Daten fußen die Empfehlungen auf vorangegangenen Leitlinien und Expertenmeinungen und sind somit nicht evidenzbasiert. (35) Ein wichtiger Aspekt der Leitlinienkritik ist die Unterteilung in Erstlinientherapeutika und Zweitlinientherapeutika. (184) Es gebe keine vergleichenden

Studien, welche eine Überlegenheit einer Gruppe gegenüber der anderen in Bezug auf die antianginöse Wirksamkeit zeigen würde. (35) Gegenteilig wird argumentiert, dass der Einsatz mancher Zweitlinientherapeutika aktuell durch starke und aktuelle Daten gestützt ist, während die Evidenz von traditionellen Antianginosa eher spärlich erscheint. Daher sei der Nutzen dieser Einteilung fraglich. (182, 184) Auch die Empfehlung der individuellen Therapieanpassung bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten ist durch wenige evidenzbasierte Informationen untermauert und die Informationen durch die Leitlinien sind spärlich. (183, 185) Ein weiterer Kritikpunkt ist der Mangel an Informationen über sinnvolle Kombinationen bei antianginöser Doppel- oder Tripletherapie. (35)

4.5.3 Kombinierbarkeit der Antianginosa

Eine suffiziente Symptomkontrolle erfordert häufig eine Doppel- oder Tripletherapie. In Studien wurden unterschiedliche Kombinationen untersucht, aber es gibt Einschränkungen in der Kombinierbarkeit. Abbildung 4 zeigt mögliche, nützliche und nicht empfohlene Kombinationen.

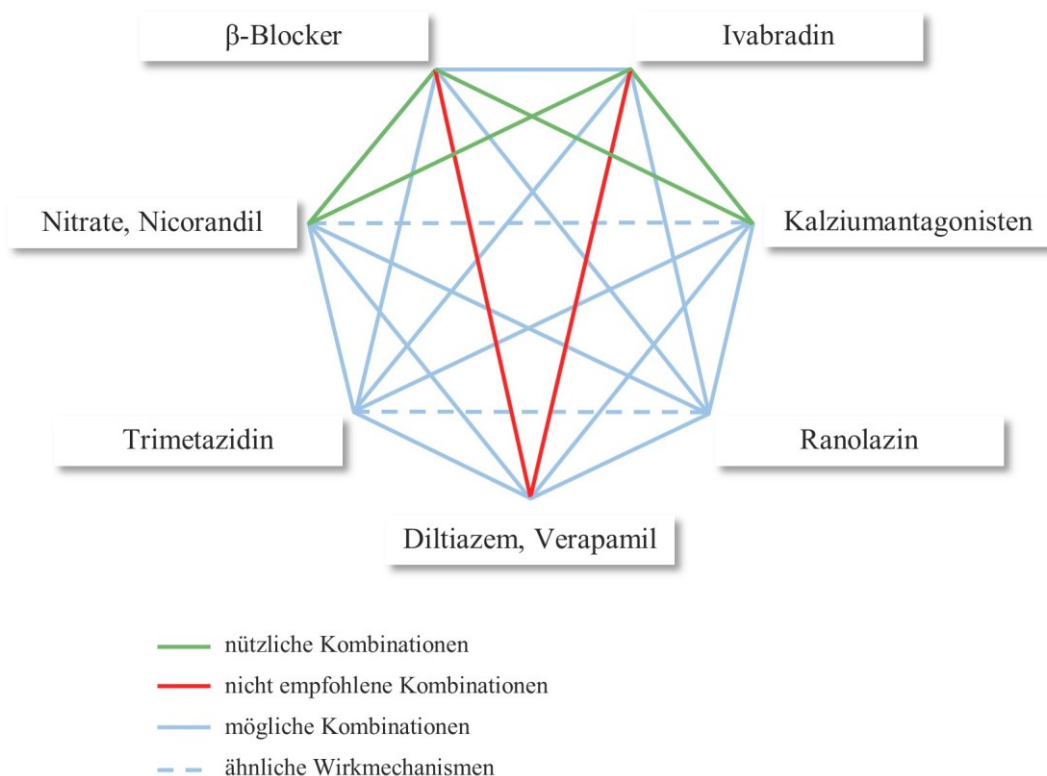


Abbildung 4: Kombinierbarkeit der Antianginosa modifiziert nach (35)

4.5.4 Individuelle Anpassung der antianginösen Pharmakotherapie

Antianginosa besitzen unterschiedliche antianginöse Wirkmechanismen (s. Tab. 8), sowie weitere spezifische Eigenschaften, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Diese beeinflussen nicht nur ihre Kombinierbarkeit, sondern ermöglichen eine individuelle Anpassung der antianginösen Therapie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten, zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen sowie kardiovaskulärer physiologischer Parameter der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten. Bestimmte antianginöse Substanzen und Kombinationen können gegenüber anderen in der jeweiligen Situation vorteilig sein. (35, 184, 185) Ferrari et al. haben 2017 ein umfassendes Rahmenwerk für diese personalisierte Therapie aufgestellt. (35) Dort genannte Aspekte werden in der Folge kurz zusammengefasst, sowie teilweise mit Leitlinienempfehlungen und weiteren Quellen abgeglichen und ergänzt.

Herzfrequenz: Bei Patientinnen und Patienten mit einer Ruheherzfrequenz >70 bpm sind herzfrequenzsenkende Antianginosa wie β -Blocker, Nicht-DHPs und Ivabradin bevorzugt anzuwenden. (35) Laut ESC-Guidelines liegt das Ziel in einer Senkung der Ruheherzfrequenz unter 60 bpm. (18) Vasodilatoren (DHPs, Nitrate) könnten zu einer weiteren Steigerung der Herzfrequenz führen und sind deshalb weniger geeignet. (35) Bei Senkung der Herzfrequenz unter 50-55 bpm sollte eine Dosisreduktion erfolgen. Patientinnen und Patienten mit niedriger Ruheherzfrequenz bedürfen einer anderen Behandlung und bei unter 50-55 bpm sind herzfrequenzsenkende Antianginosa kontraindiziert. Vasodilatoren (DHPs, Nitrate, Nicorandil) sind hier zu bevorzugen, da sie reflektorisch die Herzfrequenz anheben können. (35)

Blutdruck: Bei Hypertonie sind DHPs und β -Blocker die bevorzugten Substanzklassen. Eine Senkung unter 130/80mmHg sollte jedoch aufgrund einer möglichen Steigerung des kardiovaskulären Risikos vermieden werden. Bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Blutdruck sollten hämodynamisch stabile Antianginosa (Ivabradin, Trimetazidin und Ranolazin) präferiert werden. (18, 35)

Linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz: Bei linksventrikulärer Dysfunktion sind β -Blocker wegen ihres Benefits in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bevorzugt anzuwenden. Bei unzureichender Frequenzkontrolle kann eine

Kombination mit Ivabradin hilfreich sein. Nicht-DHPs sollten aufgrund der Möglichkeit einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Funktion vermieden werden. (35, 184)
Die Anwendung von Trimetazidin könnte zudem als Add-on in Erwägung gezogen werden. (35)

Vorhofflimmerarrhythmie: Vorhofflimmern kann sich durch eine Steigerung der Herzfrequenz negativ auf die pektanginöse Symptomatik auswirken. β -Blocker und Nicht-DHPs sind hier zur Frequenzkontrolle bevorzugt anzuwenden, während Ivabradin wegen seiner I_f -Selektivität weitgehend ohne Wirkung bleibt. Da Ivabradin eine Vorhofflimmerarrhythmie auslösen kann, ist dessen Anwendung genau wie die von Vasodilatoren (Steigerung der Herzfrequenz) zu vermeiden. Ranolazin könnte aufgrund seiner unterdrückenden Wirkung von supraventrikulären Arrhythmien nützlich sein. (35, 184)

Diabetes mellitus: Ranolazin bewirkt bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Senkung des Anteils an glykolisiertem Hämoglobin (HbA1c), der Blutglukosewerte in nüchternem Zustand und zwei Stunden postprandial, sowie eine Verringerung der Anzahl an Anginaepisoden und Erhöhung der Belastungstoleranz. Ranolazin sollte aus diesem Grund der bevorzugte Therapieansatz sein. Theoretisch sollte sich auch Trimetazidin positiv auf den Glukosestoffwechsel auswirken. Diese Eigenschaften sind jedoch nicht ausreichend belegt. Traditionelle β -Blocker besitzen ein diabetogenes Potenzial und sollten nicht angewendet werden. Neuere β -Blocker mit vasodilatatorischem Effekt (s. Tab. 7) können jedoch die Insulinsensitivität verbessern. (35, 184)

Chronische Niereninsuffizienz: Die zur Verfügung stehende Datenlage bezüglich dieser Personengruppe ist unzureichend. Aufgrund der renalen Exkretion der Piperazinderivate (Ranolazin und Trimetazidin) steigen ihre Plasmakonzentrationen bei Niereninsuffizienz an. Sie sollten nicht bei einer glomerulären Filtrationsrate $<30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ verschrieben werden. (35)

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: Durch die ausgeprägte β_1 -Selektivität ist Bisoprolol der einzige β -Blocker, welcher bei Patientinnen und Patienten mit COPD angewendet werden kann. Die Blockade von β_2 -Adrenozeptoren kann es zu einer kontraproduktiven Bronchokonstriktion führen. Aus diesem Grund ist die Anwendung

anderer β -Blocker nicht empfohlen. Zur Frequenzkontrolle in dieser Untergruppe sind Nicht-DHPs und Ivabradin zu bevorzugen. Bei gleichzeitiger bronchialer Hyperreagibilität (Asthma) sind β -Blocker in jedem Fall kontraindiziert. (35)

Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Die Anwendung von β -Blockern sollte bei Vorhandensein einer PAVK zur Vermeidung negativer peripherer hämodynamischer Effekte unterbleiben. Eine Abnahme des Herzzeitvolumens und die ungehinderte Stimulation von α -Adrenozeptoren könnte die periphere Durchblutung negativ beeinflussen. Aufgrund der akuten Blutdrucksenkung sollen auch vasodilatatorische Antianginosa nicht zum Einsatz kommen. (35)

Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen: Bei Störungen der AV-Überleitung sollten β -Blocker und Nicht-DHPs wegen ihrer negativ dromotropen Wirkung und der Wahrscheinlichkeit eines höhergradigen oder kompletten AV-Blocks nicht angewendet werden. Ab AV-Block 2. Grades sind sie kontraindiziert. (35)

Hyperthyreose: Schilddrüsenhormone können sowohl den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöhen und eine Myokardischämie auslösen (unabhängig vom koronarangiographischen Befund), als auch koronare Vasospasmen provozieren. Nicht-DHPs, nichtselektive β -Blocker und Ivabradin sind zu bevorzugen. Vasodilatoren sind aufgrund der Möglichkeit einer Reflextachykardie zu meiden. (35)

Vasospastische Angina: Bei vasospastischer Angina werden Kalziumantagonisten als Erstlinientherapie empfohlen. (18, 21, 31) Diese sind in üblichen Dosierungsbereichen in der Lage bei 90% der Patientinnen und Patienten effektiv koronaren Vasospasmen vorzubeugen. Die Zugabe von langwirksamen Nitraten kann erwogen werden, insbesondere um die Tageszeiten gehäufte ischämischer Episoden abzudecken. (18) Die Langzeitanwendung von Nitraten wird kontrovers diskutiert, da sie im Verdacht stehen bei Patientinnen und Patienten mit vasospastischer Angina das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu erhöhen. (113, 114) Auch Nicorandil ist wirksam und wird im Augenblick überwiegend in Japan eingesetzt. (21, 31) Bei refraktärer vasospastischer Angina können hohe Dosierungen von Kalziumantagonisten verabreicht werden. (18, 35) Fasudil stellt einen vielversprechenden Therapieansatz für die Zukunft dar. (31) Die Anwendung von β -

Blockern sollte vermieden werden, da durch den Wegfall der β -adrenergen Vasodilatation eine Vasokonstriktion gefördert werden könnte. (18, 35)

Mikrovaskuläre Angina: Zur Therapie der mikrovaskulären Angina und ihrer Ursache der mikrovaskulären Dysfunktion liegen keine großen Studien vor. Die aktuelle Datenlage zeigt keine Überlegenheit einer spezifischen Substanzklasse. (18, 35, 121, 126, 155) Die ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2013 empfiehlt β -Blocker (IB) als Erstlinienbehandlung und Kalziumantagonisten (IB) als Alternative. Bei therapierefraktärer Symptomatik können ACE-Hemmer, Nicorandil, Xanthinderivate oder neurostimulatorische Verfahren (alle IIbB) in Erwägung gezogen werden. (18) Im Jahr 2015 wurde ein Review von Ong et al zur Pharmakotherapie der mikrovaskulären Angina veröffentlicht. Die Wirksamkeit kurzwirksamer Nitrate in der akuten Kupierung von Angina-Episoden schwankte je nach Studie zwischen 18% und 64%. Langwirksame Nitrate zeigten keinen Benefit. Manche β -Blocker (Atenolol und Nebivolol) zeigten in Studien einen Benefit in Bezug auf Symptomkontrolle und Belastungsparameter. Sie könnten insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus und hoher Ruheherzfrequenz wirksam sein, sollten jedoch bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Vasotonus nicht angewendet werden. ACE-Hemmer zeigten in einigen kleineren Studien eine Verbesserung von Belastungstestparametern und eine signifikante Besserung pektanginöser Beschwerden. (155) In einer aktuellen Studie mit normotensiven Patientinnen konnte jedoch keine signifikante Verbesserung der CFR oder pektanginöser Symptome beobachtet werden. (186) Auch Kalziumantagonisten zeigten in Studien einen Benefit in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion und können insbesondere bei Auftreten mikrovaskulärer Spasmen angewendet werden. Neben der Senkung des kardiovaskulären Risikos besitzen Statine ebenfalls antiischämische Eigenschaften, welche auf eine Verbesserung der endothelialen Funktion und die Reduktion vaskulärer Entzündungsprozesse zurückgeführt werden. Auch für Ranolazin wurden positive Wirkungen für Symptomkontrolle, Belastungstoleranz und CFR beobachtet. Nicorandil zeigte in zwei kleinen Studien eine signifikante antiischämische und antianginöse Wirksamkeit.

Ong et al. schlagen als Behandlungsalgorithmus β -Blocker als initiales Vorgehen vor und Kalziumantagonisten bei unzureichender Symptomkontrolle oder Unverträglichkeit. Bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer Angina können Ranolazin, Nicorandil oder Ivabradin in Erwägung gezogen werden. Bei Weiterbestehen der Symptomatik können

Imipramin oder Xanthinderivate aufgrund ihrer positiven Wirkung auf die Nozizeption Alternativen darstellen. Als vielversprechende künftige Behandlungsoptionen werden derzeit Endothelininhibitoren und Rho-Kinase-Inhibitoren untersucht. (155)

5 Diskussion

Die typische Symptomatik der Angina pectoris wurde vor 250 Jahren erstmals beschrieben und beschäftigt seit dieser Zeit das Denken und Handeln vieler Mediziner. Seit jeher stellt sie eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität Betroffener dar und ist ein Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Spätfolgen. Das pathophysiologische Substrat der Angina pectoris ist die Myokardischämie, welche durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden kann. Besondere Relevanz kommt der Angina pectoris jedoch im Rahmen der KHK zu, als deren Kardinalsymptom sie gilt. Die antianginöse Therapie zielt auf eine Verbesserung der Lebensqualität ab, um Gesundheitszustand, Lebensqualität und Produktivität zu erhalten.

Seit der Erstbeschreibung der Angina pectoris im Jahr 1768 durch William Heberden waren aus heutiger Sicht viele medizinhistorische Meilensteine der Erforschung ihrer Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik die Grundlage für die Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze. Die Herstellung einer ersten Verknüpfung von Symptomatik und Erkrankungen der Koronararterien, die Formulierung eines ischämischen Konzeptes sowie die Erkenntnis, dass die Angina pectoris symptomatischen Charakter besitzt und keine eigenständige Erkrankung darstellt, sind fundamental. Die Identifizierung des Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffbilanz ist heute zentraler Bestandteil des pathophysiologischen Konzeptes der Myokardischämie und Angriffspunkt für zielgerichtete Therapieverfahren. Die Entwicklung diagnostischer Verfahren, insbesondere der selektiven Koronarangiographie, konnte das Wissen über die Entstehung der Myokardischämie vertiefen.

Am Ende des 19. Jahrhunderts war mit der Einführung der Nitrite und Nitrate ein erster therapeutischer Meilenstein in der antianginösen Therapie gelegt worden. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Therapie überwiegend experimentellen Charakters. Weitere nennenswerte Meilensteine der antianginösen Therapie erfolgten erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, nachdem die pathophysiologischen Grundlagen der Myokardischämie besser verstanden waren. Pharmakologisch wurden neben dem Einsatz von Vasodilatoren nun auch weitere Wirkmechanismen entdeckt, welche durch Verringerung der Herzarbeit auf eine Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs abzielten. Durch die Entwicklung von β -Blockern und der Identifizierung des Kalziumantagonismus standen innerhalb kurzer Zeit

nun drei pharmakotherapeutische Gruppen zur Verfügung, die auch heute noch unverzichtbarer Bestandteil der modernen antianginösen Therapie sind. Neben diesen traditionellen Antianginosa, welche ihre Wirkung überwiegend durch hämodynamische Mechanismen entfalten, kristallisierte sich durch ein verbessertes Verständnis des myokardialen Stoffwechsels ein weiterer antianginöser Therapieansatz auf zellulärer Ebene heraus; die metabolische Modulation. Parallel zu den Fortschritten der Pharmakotherapie entwickelten sich die Revaskularisationsformen ACB-OP und PCI, welche durch stetige Verbesserung technischer Abläufe und Gerätschaften heute weitere Säulen der antianginösen Therapie bilden.

Der Pharmakotherapie kommt jedoch eine entscheidende Rolle in der symptomatischen Behandlung der stabilen KHK zu. Die invasiven Verfahren der myokardialen Revaskularisation bringen ein Restrisiko mit sich. Aufgrund ihres prognostischen Benefits bei ausgewählten Indikationen der stabilen KHK sowie in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms sind diese durchaus gerechtfertigt. Dennoch werden viele der ca. 500.000 jährlich durchgeführten PCIs zu Zwecken der Symptomkontrolle durchgeführt, obwohl hierfür keine Evidenz besteht. In der ORBITA-Studie wurde erstmals die Wirksamkeit der PCI mit einer Scheinintervention an Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris verglichen. Vor dem Hintergrund einer optimalen medikamentösen Therapie zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Belastungsdauer (primärer Endpunkt), sowie Anginafrequenz und -stabilität, Lebensqualität und Zeit bis zum Auftreten einer ST-Strecken-Senkung. (187)

Pharmakotherapeutisch steht heute eine Vielzahl an antianginös wirksamen Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Ein wichtiger antianginöser Therapieansatz liegt in der Kontrolle der Herzfrequenz und der konsekutiven Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Dies kann durch β -Blocker, Nicht-DHPs und Ivabradin erreicht werden. Vasodilatoren wie organische Nitrate, Nicorandil oder Kalziumantagonisten senken Vor- und Nachlast und verbessern die koronararterielle Perfusion. Desweiteren stehen auch die hämodynamisch stabilen Piperazinderivate Ranolazin und Trimetazidin zur Verfügung, welche auf zellulärer Ebene den myokardialen Stoffwechsel modulieren. Weitere Substanzen wurden auf ihre antianginöse Wirksamkeit untersucht, werden jedoch selten oder nur lokal begrenzt verwendet, sind noch

experimentell, sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht zu empfehlen, oder sind (noch) nicht zugelassen.

Derzeit stehen Behandlungsleitlinien in der Kritik. Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen traditionelle Antianginosa wie (kurzwirksame) Nitrate, β -Blocker und Kalziumantagonisten als Erstlinientherapie, wohingegen Trimetazidin, Ranolazin, Ivabradin, langwirksame Nitrate und Nicorandil als Zweitlinientherapie klassifiziert werden. Sie können bei Intoleranz der Firstline-Medikation, sowie bei unzureichender Symptomkontrolle als Add-on-Therapie eingesetzt werden. Die Einteilung der Antianginosa in Substanzen der ersten und zweiten Wahl wird in Frage gestellt, da direkte Vergleichsstudien zur antianginösen Wirksamkeit von traditionellen Antianginosa und Antianginosa der zweiten Wahl fehlen. Aus diesem Grund wird von Kritikern die Position vertreten, dass die Auswahl individuell unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Wirkprofile, Nebenwirkungsprofile, sekundären Effekte und Kontraindikationen erfolgen sollte. Diese sind bei der Therapieplanung mit Begleiterkrankungen, kardiovaskulären Parametern (Herzfrequenz, Blutdruck), sowie den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen der Myokardischämie abzugleichen, um ein individuelles erfolgversprechendes Behandlungskonzept zu erstellen. Diese Anpassung beruht jedoch noch in großem Maße auf Expertenmeinungen und ist nicht evidenzbasiert.

Trotz der stetigen Verbesserung der antianginösen Therapie ist die ausreichende Symptomkontrolle eine Herausforderung und ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen und Patienten bleibt symptomatisch. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Beeinträchtigung durch pektanginöse Beschwerden häufig unterschätzt wird. Die APPEAR (Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief)-Studie untersuchte vergleichend die Angaben zur Anginafrequenz und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten, sowie die Einschätzung ihrer behandelnden Ärzte. Als Ergebnis wurde festgehalten, dass eine Diskordanz zwischen den Selbstberichten über die Anginabelastung und den Fremdeinschätzungen der behandelnden Ärzte herrschte. (188) Zum anderen wird die medikamentöse Therapie offenbar häufig nicht voll ausgeschöpft. Zu diesem Schluss kam die Analyse der Beobachtungsstudie TRANSLATE-ACS an Patientinnen und Patienten, welche nach Myokardinfarkt weiterhin an einer Angina-pectoris-Symptomatik gelitten hatten. (189)

Wissenslücken in der Therapie der chronischen Angina pectoris sind insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit koronarangiographisch unauffälligen Befunden vorhanden. Durch die Schaffung einheitlicher Definitionen und Diagnosekriterien der mikrovaskulären und vasospastischen Angina ist nun ein wesentlicher Schritt in der Forschung getan. Evidenzbasierte Daten für die Therapie der mikrovaskulären Angina fehlen jedoch weitgehend und müssen dringend erhoben werden.

Zukünftig bieten die therapeutische Angiogenese, Rho-Kinaseinhibitoren und die immunsuppressive Therapie vielversprechende Ansätze. Ein besseres Verständnis neuraler Mechanismen der kardialen Schmerzentstehung könnte in Zukunft die Identifizierung weiterer interessanter pharmakotherapeutischer Ziele zur Folge haben.

Auch die Weiterentwicklung und Entwicklung zusätzlicher metabolischer Therapieansätze könnte die antianginöse Therapie erweitern. Neben Strategien zur Hemmung der Fettsäureoxidation und der Aufnahme von Fettsäuren in die myokardiale Zelle, könnte insbesondere die Entwicklung anwendbarer Strategien zur direkten Steigerung der Glukoseoxidation hilfreich sein. (40)

Eine Problematik beim Verfassen dieser Arbeit war, dass Begriffe wie Angina pectoris, Angina, stabile KHK, chronische KHK, chronisch stabile Angina pectoris, stabile Angina pectoris oder stabile ischämische Herzkrankheit in der Literatur zum Teil synonym verwendet werden und andererseits mit uneinheitlichen Definitionen und Einschlusskriterien (insbesondere pathophysiologische Mechanismen) gearbeitet wird. Das Fehlen einer eindeutigen international gültigen Taxonomie bringt Unschärfe in das Thema. Es besteht für die stabilen Formen der KHK bzw. der ischämischen Herzkrankheit die Notwendigkeit einer einheitlichen Definition. Auch eine bessere Abgrenzung der Begriffe chronisch stabile Angina pectoris und stabile Angina pectoris, sowie ihre eindeutige pathophysiologische Zuordnung würden die Forschung wohl erleichtern.

Diese Diplomarbeit gibt einen Überblick über die historische Entwicklung der Angina pectoris, ihrer Therapie und die aktuellen pharmakotherapeutischen Optionen. Hierbei lag der Fokus auf den chronischen Manifestationen der Angina pectoris im Rahmen der stabilen KHK und, aufgrund ihrer herausragenden Relevanz, auf der Pharmakotherapie. Auf akute Formen und thrombotische Koronararterienverschlüsse, sowie sekundäre Anginaformen wurde nicht ausführlich eingegangen. Auch wurde die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten nicht detailliert geschildert.

6 Literaturverzeichnis

1. Heberden W. Some Account of a Disorder of the Breast. In: College of Physicians in London, editor. Medical Transactions. London; 1772. p. 59–67 (vol. 2).
2. Jain A, Elgendy IY, Al-Ani M, Agarwal N, Pepine CJ. Advancements in pharmacotherapy for angina. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(5):457–69.
3. Herold G, editor. Innere Medizin 2018: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2018. s. Kap. Koronare Herzerkrankung (KHK) p. 237-261.
4. Antman EM, Loscalzo Joseph, Möckel M. Ischämische Herzkrankheit. In: Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JL, Suttrop N, Möckel M et al., editors. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. New York, NY, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme; 2016. p. 1921–37.
5. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE et al. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Contemporary Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(6):499–510.
6. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Epidemiologie und Prävention* [Internet]: Bundesministerium für Gesundheit; 2014 [cited 2017 Apr 27]. Available from: URL: http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/8/7/1/CH1075/CMS1421311013881/hke_bericht_2015.pdf.
7. Tavella R, Beltrame JF. Angina pectoris: How has the clinical presentation evolved? Is it still the same today as it was several years ago? [E-Journal]. *E-Journal of Cardiology Practice* 2017 [cited 2017 Apr 19]; 15(1). Available from: URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Angina-pectoris-how-has-the-clinical-presentation-evolved-Is-it-still-the-same-today-as-it-was-several-years-ago>.
8. Rumsfeld JS. Health Status and Clinical Practice: When Will They Meet? *Circulation* 2002; 106(1):5–7.
9. Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, Galatius S, Madsen JK, Pedersen F et al. Symptoms of angina pectoris increase the probability of disability pension and premature exit from the workforce even in the absence of obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34(42):3294–303.
10. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(10):1–11.
11. Beltrame JF. Epidemiology of Angina. In: Martin CR, Preedy VR, editors. *Scientific basis of healthcare: Angina*. 1st ed. Hoboken: CRC Press; 2011. p. 1–20.
12. Pfeifer W, et al. "Angina", in *Etymologisches Wörterbuch des Deutschen digitalisierte und von Wolfgang Pfeifer überarbeitete Version im Digitalen*

Wörterbuch der deutschen Sprache [Internet]; 1993 [cited 2018 Aug 22]. Available from: URL: <http://zwei.dwds.de/wb/Angina#et-1>.

13. Pschyrembel Redaktion. "Angina pectoris (AP)" in Pschyrembel Online [Internet]; 2016 [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://www.pschyrembel.de/angina%20pectoris/K02CR/doc/>.

14. Pschyrembel Redaktion. "pektanginös" in Pschyrembel Online [Internet]; 2016 [cited 2018 Jul 14]. Available from: URL: <https://www.pschyrembel.de/pektangin%C3%B6s/K0GH3/doc/>.

15. "antianginös" in PharmaWiki [Internet]; 2012 [cited 2018 Jul 14]. Available from: URL: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=antiangin%C3%B6s>.

16. Kaski JC. Essentials in stable angina pectoris [E-Book]. Switzerland: Springer; 2016.

17. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ.* 1962; 27(6):645–58.

18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 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(38):2949–3003.

19. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(11):1445–53.

20. Park JJ, Park S-J, Choi D-J. Microvascular angina: Angina that predominantly affects women. *Korean J Intern Med* 2015; 30(2):140–7.

21. Japanese Circulation Society. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78(11):2779–801.

22. Morrow DA, Vollert JO, Möckel M. Thoraxschmerzen. In: Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JL, Suttrop N, Möckel M et al., editors. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. New York, NY, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme; 2016. p. 116–24.

23. Pichler M. Chronisch stabile Angina pectoris. *Österreichische Ärztezeitung* 2009; (10):36–50.

24. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(2):574–5.

25. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64(2):360–7.

26. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung e.V. (2014) ESC Pocket Guidelines. Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK), Version 2013: Kurzfassung der "ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease" (*European Heart Journal* (2013) 34, 2949-3003 - doi: 10.1093/eurheartj/eh296) [E-Book]. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2014 [cited 2017 Nov 13]. Available from: URL:

<https://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-leitlinie-management-der-stabilen-koronaren-herzkrankheit-khk/>.

27. Campeau L. Grading of Angina Pectoris. *Circulation* 1976; 54(3):522–3.
28. Gupta AK, Winchester D, Pepine CJ. Antagonist molecules in the treatment of angina. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(17):2323–42.
29. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3):267–315.
30. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [Web Addenda]. *Eur Heart J* 2016 [cited 2018 Sep 25]. Available from: URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf.
31. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016; 80(2):289–98.
32. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250:16–20.
33. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 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 [Web Addenda]. *Eur Heart J* 2013 [cited 2018 Aug 22]. Available from: URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/ANGINA2013_Stable_Coronary_Artery_Disease_web_addenda.pdf.
34. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug Therapy for Stable Angina Pectoris. *Drugs* 2017; 77(3):265–84.
35. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018; (2):120–32.
36. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: Pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart* 2018; 104(4):284–92.
37. Leach A, Fisher M. Myocardial ischaemia and cardiac pain - a mysterious relationship. *Br J Pain* 2013; 7(1):23–30.
38. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57(5):409–22.
39. Ong P, Aziz A, Hansen HS, Prescott E, Athanasiadis A, Sechtem U. Structural and Functional Coronary Artery Abnormalities in Patients With Vasospastic Angina Pectoris. *Circ J* 2015; 79(7):1431–8.

40. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Marzilli M. Pharmacological Agents Targeting Myocardial Metabolism for the Management of Chronic Stable Angina: an Update. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(4):379–91.
41. Chong C-R, Sallustio B, Horowitz JD. Drugs that Affect Cardiac Metabolism: Focus on Perhexiline. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(4):399–405.
42. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119–77.
43. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38(33):2565–8.
44. Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, O'Keefe JH, Lindeberg S, Cordain L. The western diet and lifestyle and diseases of civilization [E-Journal]. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2011; 2:15–35. Available from: URL: <https://www.dovepress.com/the-western-diet-and-lifestyle-and-diseases-of-civilization-peer-reviewed-article-RRCC>.
45. Michaels L. The eighteenth-century origins of angina pectoris: Predisposing causes, recognition and aftermath. London: The Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL; 2001. (Medical history, Supplement; vol 21).
46. Leibowitz JO. The History of coronary heart disease. London: Wellcome Inst. of the History of Medicine; 1970. (Publications of the Wellcome Institute of the History of Medicine; vol 18).
47. Deines Hv, Grapow H, Westendorf W. Übersetzung der medizinischen Texte: IV. D. Magen-Herz. In: Deines Hv, Grapow H, Westendorf W, editors. *Grundriss der Medizin der alten Ägypter*. Berlin: Akademie-Verlag GmbH; 1958. p. 88–99.
48. Heusch B, Guth, Brian, D, Heusch G. Kurze Geschichte der Angina pectoris: Vorstellungen von der Myokardischämie im Wandel der Zeit. In: Heusch G, editor. *Pathophysiologie und rationale Pharmakotherapie der Myokardischämie*. Darmstadt: Steinkopff; 1990. p. 1–9.
49. Zimmermann T. Zur Geschichte der koronaren Herzkrankheit: Eine Übersicht in tabellarischer Form. Erlangen-Nürnberg: Friedrich-Alexander-Universität; 1985.
50. Thompson RC, Allam AH, Zink A, Wann LS, Lombardi GP, Cox SL et al. Computed tomographic evidence of atherosclerosis in the mummified remains of humans from around the world. *Glob Heart* 2014; 9(2):187–96.
51. Staiger J. Herz und Kreislauf im Wandel der Zeiten: Altertum, Mittelalter und Neuzeit. 2., durchges. und aktualisierte Aufl. Frankfurt am Main: Herchen; 1997.
52. Bedford DE. Harvey's third circulation. *De Circulo sanguinis in corde*. *BMJ* 1968; 4(5626):273–7.
53. Opie LH. Angina pectoris: The Evolution of Concepts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; (9 Supplement 1):S3-S9.
54. Katz AM, Katz PB. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *British heart journal* 1962; 24(3):257–64.

55. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. Boston: Wells&Lilly; 1818.
56. Proudfit WL. John Fothergill and angina pectoris. *Br Heart J* 1991; 66(4):322–4.
57. Bruce FYE W. Edward Jenner. *Clin Cardiol* 1994; 17(11):634–5.
58. Baron J. The life of Edward Jenner. London: Colburn; 1827.
59. Parry CH. An inquiry into the Symptoms and Causes of the Syncope Anginosa, commonly called Angina Pectoris. London: Cadell and Davies; 1799.
60. Mannebach H. Hundert Jahre Herzgeschichte: Entwicklung der Kardiologie 1887 - 1987. Berlin: Springer; 1988.
61. Burns A. Observations on some of the most frequent and important diseases of the heart: on aneurism of the thoracic aorta; on preternatural pulsation in the epigastric region: and on the unusual origin and distributions of some of the large arteries of the human body. Edinburgh: Bryce; 1809.
62. Proudfit WL. Origin of concept of ischaemic heart disease. *British heart journal* 1983; 50(3):209–12.
63. Osler W. Lectures on angina pectoris and allied states. New York: D. Appleton and Company; 1897.
64. Keefer CS, Resnik WH. Angina pectoris: A syndrome caused by anoxemia of the myocardium. *Arch Intern Med* 1928; 41(6):769.
65. Stapleton MP. Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Tex Heart Inst J* 1997; 24(4):336–42.
66. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31:735–8.
67. Brusckhe AVG, Sheldon WC, Shirey EK, Proudfit WL. A half century of selective coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(23):2139–44.
68. Kinlay S. Coronary artery spasm as a cause of angina. *Circulation* 2014; 129(17):1717–9.
69. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27(3):375–88.
70. Bugiardini R, Cenko E. A Short History of Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19):2359–62.
71. Maseri A, Severi S, Nes Md, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M et al. "Variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978; 42(6):1019–35.
72. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: A spectrum of ischemic syndromes involving function abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(2):417–25.
73. Group JJWS. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008). *Circ J* 2010; 74(8):1745–62.

74. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276(19):1063–6.
75. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32(3):375–6.
76. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61(15):1338–43.
77. Jennings SA. A History of the Therapy of Angina pectoris. *The Journal of the Arkansas Medical Society* 1966; 62(10):407–12.
78. Cromartie RS, Johnson WH, Arrants JE, Wuamett JD. Surgery for angina pectoris -- historical aspects. *J Fla Med Assoc* 1989; 76(6):519–22.
79. McCollum D. Surgery of Angina Pectoris: A Historical Perspective. *J Okla State Med Assoc* 1994; 87(2):59–63.
80. Fye WB. T. Lauder Brunton and amyl nitrite: a Victorian vasodilator. *Circulation* 1986; 74(2):222–9.
81. Fye WB. T. Lauder Brunton, 1844-1916. *Clin Cardiol* 1989; 12(11):675–6.
82. Brunton LT. On the use of nitrite of amyl in Angina pectoris. *The Lancet* 1867; 90(2291):97–8.
83. Müller-Jahncke W-D, Friedrich C. *Geschichte der Arzneimitteltherapie*. Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag; 1996.
84. Fye WB. William Murrell. *Clin Cardiol* 1995; 18(7):426–7.
85. Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for Angina pectoris. *The Lancet* 1879; 113(2891):113–5.
86. Lichtlen PR. Geschichte der Koronaren Herzkrankheit. In: Lüderitz B, Adam WE, Kisch B, editors. *75 Jahre Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung*. Berlin: Springer; 2002. p. 269–306.
87. Black J. Drugs from emasculated hormones: The principle of syntopic antagonism. *Biosci Rep* 1989; 9(3):253–72.
88. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153(3):586–600.
89. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (nethalide). *The Lancet* 1962; 280(7251):311–4.
90. Black JW, Duncan WAM, Shanks RG. Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *Brit J Pharmacol* 1965; 25(3):577–91.
91. Scholz H. Geschichte der Arzneimittelentwicklung. In: Lüderitz B, Adam WE, Kisch B, editors. *75 Jahre Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung*. Berlin: Springer; 2002. p. 195–223.
92. Fleckenstein A. History of Calcium Antagonists. *Circ Res / Suppl I* 1983; 52(2):3–16.
93. Fleckenstein A, Kammermeier H, Döring HJ, Freund HJ. Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. *Z Kreislaufforsch* 1967; 56(7):716–44.

94. Fleckenstein A, Tritthart H, Flackenstein B, Herbst A, Grün G. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca⁺⁺-Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) mit starken Hemmeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmblüter-Myokard. *Pflugers Arch* 1969; 307(2):R25.
95. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet* 1963; 281(7285):785–9.
96. Gowdak LHW. The place of metabolic agents in contemporary coronary artery disease guidelines. *Medicographia* 2016 [cited 2018 Jun 11]; 38(3):264–70. Available from: URL: <https://www.medicographia.com/2016/12/the-place-of-metabolic-agents-in-contemporary-coronary-artery-disease-guidelines/>.
97. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The Antianginal Drug Trimetazidine Shifts Cardiac Energy Metabolism From Fatty Acid Oxidation to Glucose Oxidation by Inhibiting Mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. *Circ Res* 2000; 86(5):580–8.
98. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. *Surg Res Pract* 2014; 2014:726158.
99. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1 -- the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013; 34(37):2862–72.
100. Favaloro RG. Landmarks in the Development of Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 1998; 98(5):466–78.
101. Angioplasty.org. History of Angioplasty Timeline [Internet]; 2018 [cited 2018 Jun 13]. Available from: URL: http://www.ptca.org/history_timeline.html.
102. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction: Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation* 1964; 30(5):654–70.
103. Turina M. Beginning of percutaneous coronary interventions: Zurich 1976-1977. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(6):1342–3.
104. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *The Lancet* 1978; 311(8058):263.
105. Grech ED. ABC of interventional cardiology: Percutaneous coronary intervention. I: history and development. *BMJ* 2003; 326(7398):1080–2.
106. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018; (00):1–91.
107. Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(4):367–78.
108. Giuseppe C, Paul J, Hans-Ulrich I. Use of nitrates in ischemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(11):1567–72.
109. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281(20):1927–36.

110. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7):837–48.
111. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (2):No. CD011747. Available from: URL: www.cochranelibrary.com.
112. Mody P, Sidhu MS, Brilakis ES, Sacco JD, Banerjee S, Boden WE. Antianginal Agents for the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review. *Cardiol Rev* 2016; 24(4):177–89.
113. Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, Miyata S, Odaka Y, Tsunoda R et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: Multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J* 2015; 36(4):228–37.
114. Kim CH, Park TK, Cho SW, Oh MS, Lee DH, Seong CS et al. Impact of different nitrate therapies on long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol* 2018; 252:1–5.
115. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27(3):229–34.
116. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie [E-Book]: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
117. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and Newer Antianginals. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. p. 38–63.
118. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *The Lancet* 2015; 386(9994):691–701.
119. Opie LH. β -Blocking Agents. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. p. 1–37.
120. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127(10):939–53.
121. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(1):1.
122. Opie LH. Calcium Channel Blockers. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart*. 8. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. p. 64–92.
123. Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, Thadani U, Weidler DJ, Kostuk W et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J* 1995; 129(3):527–35.
124. Boman K, Karlsson LG, Saetre H, Ritter B, Marsell R, Wingman H et al. Antianginal effect of conventional and controlled release diltiazem in stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49(1-2).

125. Brogden RN, Benfield P. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. *Drugs* 1996; 51(5):792–819.
126. Marinescu MA, Loffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(2):210–20.
127. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP 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(25):e354-471.
128. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014; 130(19):1749–67.
129. Rosano GMC, Vitale C, Volterrani M. Pharmacological Management of Chronic Stable Angina: Focus on Ranolazine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(4):393–8.
130. Da Silva, Rose Mary Ferreira Lisboa. Additional and emerging drugs for standard therapy for patients with stable angina [E-Journal]. *E-Journal of Cardiology Practice* 2017 [cited 2018 Jul 31]; 15(11). Available from: URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Additional-and-emerging-drugs-for-standard-therapy-for-patients-with-stable-angina>.
131. Codolosa JN, Acharjee S, Figueredo VM. Update on ranolazine in the management of angina. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10:353–62.
132. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8):1375–82.
133. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):309–16.
134. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang I-Z, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):566–75.
135. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P et al. 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(20):2038–45.

136. Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 169(4):262–70.

137. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): Impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J* 2016; 37(19):1504–13.

138. Giavarini A, Silva R de. The Role of Ivabradine in the Management of Angina Pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(4):407–17.

139. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107(6):817–23.

140. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26(23):2529–36.

141. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67(3):393–405.

142. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T. 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(5):540–8.

143. Werdan K, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Hack G, Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(5):365–73.

144. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12):1091–9.

145. European Medicines Agency. PRAC. Assessment report: Corlentor and Procoralan [Internet] [cited 2018 Sep 7]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000597/WC500182140.pdf.

146. European Medicines Agency. Procoralan (ivabradin): An overview of Procoralan and why it is authorised in the EU [Internet] [cited 2018 Aug 18]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000597/WC500043585.pdf.

147. Dézsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther* 2016; 23(3):e871-9.

148. European Medicines Agency. CHMP. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products [Internet] 2012 [cited 2018 Aug 1]. Available from: URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500133925.pdf.

149. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand*. *Eur Heart J* 2001; 22(24):2267–74.

150. Sellier P, Broustet J-P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3(5):361–9.

151. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina -- the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013; 168(2):1078–81.

152. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177(3):780–5.

153. European Medicines Agency. CHMP. Assessment report: Ikorel and associated names Dancor and associated names INN of the active substance: nicorandil [Internet] 2015 [cited 2018 Aug 1]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ikorel_and_Dancor_30/WC500188989.pdf.

154. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *The Lancet* 2002; 359(9314):1269–75.

155. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1(1):65–71.

156. Phan TT, Shivu GN, Choudhury A, Abozguia K, Davies C, Naidoo U et al. Multi-centre experience on the use of perhexiline in chronic heart failure and refractory angina: Old drug, new hope. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(9):881–6.

157. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJF, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(8):820–8.

158. Noman A, Ang DSC, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375(9732):2161–7.

159. Wagner F, Gohlke-Bärwolf C, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991; 12(9):994–9.

160. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey J-P et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 98(1):79–89.

161. Hartmann S, Ridley AJ, Lutz S. The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol* 2015; 6:276.
162. Shimokawa H, Hiramori K, Iinuma H, Hosoda S, Kishida H, Osada H et al. Anti-anginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40(5):751–61.
163. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, Smith WB, Chrysant SG, Tonkon MJ et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10):1803–11.
164. Meinertz T, Lehmacher W. Trapidil is as effective as isosorbide-dinitrate for treating stable angina pectoris: a multinational, multicenter, double-blind, randomized study. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(4):217–23.
165. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(10):544–51.
166. Sanderson JE, Haines CJ, Yeung L, Yip GW, Tang K, Yim SF et al. Anti-ischemic action of estrogen-progestogen continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with established angina pectoris: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(3):372–83.
167. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288(3):321–33.
168. Rosano GMC, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *International Journal Of Impotence Research* 2007; 19:176-182.
169. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000; 102(16):1906–11.
170. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99(13):1666–70.
171. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: A comprehensive review of the clinical literature [E-Journal]. *J Am Heart Assoc* 2013 [cited 2018 Sep 16]; 2(6):e000272. Available from: URL: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.113.000272>.
172. Gencer B, Mach F. Testosterone: a hormone preventing cardiovascular disease or a therapy increasing cardiovascular events? *Eur Heart J* 2016; 37(48):3569–75.
173. Heijman J, Dobrev D. Pleiotropic actions of amiodarone: Still puzzling after half a century. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013; 386(7):571–4.

174. Meyer BJ, Amann FW. Additional antianginal efficacy of amiodarone in patients with limiting angina pectoris. *Am Heart J* 1993; 125(4):996–1001.
175. Chaitman BR, Ivleva AY, Ujda M, Lenis JHF, Toth C, Stieber DM et al. Antianginal efficacy of omapatrilat in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95(11):1283–9.
176. Mischie A, Chanseume S, Gaspard P, Andrei CL, Sinescu C, Schiariti M. Oral sirolimus: A possible treatment for refractory angina pectoris in the elderly. *Int J Cardiol* 2016; 222:1097–104.
177. Stewart DJ, Hilton JD, Arnold JMO, Gregoire J, Rivard A, Archer SL et al. Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease: A phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF(121) (AdVEGF121) versus maximum medical treatment. *Gene Ther* 2006; 13(21):1503–11.
178. Henry TD, Grines CL, Watkins MW, Dib N, Barbeau G, Moreadith R et al. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11):1038–46.
179. Kastrup J, Jørgensen E, Rück A, Tägil K, Glogar D, Ruzyllo W et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: The Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(7):982–8.
180. Li N, Yang Y-J, Zhang Q, Jin C, Wang H, Qian H-Y. Stem cell therapy is a promising tool for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2013; 29(8):908–14.
181. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicoeur EM, Schaer GL et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: A patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J* 2018; 39(23):2208–16.
182. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(13):1401–12.
183. Thadani U. Management of Stable Angina - Current Guidelines: A Critical Appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016 [cited 2017 Mar 21]; 30(4):419–26.
184. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G, Kallistratos MS, Lopez-Sendon J, Dechend R et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220:445–53.
185. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Stable angina pectoris: which drugs or combinations to use in which patients [E-Journal]. *E-Journal of Cardiology Practice* 2017 [cited 2018 Aug 2]; 15(8). Available from: URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Stable-angina-pectoris-which-drugs-or-combinations-to-use-in-which-patients>.
186. Michelsen MM, Rask AB, Suhrs E, Raft KF, Høst N, Prescott E. Effect of ACE-inhibition on coronary microvascular function and symptoms in normotensive women with microvascular angina: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS ONE* 2018; 13(6):e0196962.

187. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2018; 391(10115):31–40.

188. Shafiq A, Arnold SV, Gosch K, Kureshi F, Breeding T, Jones PG et al. Patient and physician discordance in reporting symptoms of angina among stable coronary artery disease patients: Insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Am Heart J* 2016; 175:94–100.

189. Fanaroff AC, Kaltenbach LA, Peterson ED, Hess CN, Cohen DJ, Fonarow GC et al. Management of Persistent Angina After Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the TRANSLATE-ACS Study [E-Journal]. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(10). Available from: URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007007>.