**Stabile KHK: Neues zur Diagnostik und Therapie**

Univ. Prof. Dr. Thomas Stefenelli

Der Koronaren Herzkrankheit (KHK) liegen atherosklerotische Veränderungen an den Koronararterien zugrunde, welche zu einer Stenosierung der Gefäße führen. Unter Belastung, welche einen Mehrverbrauch des Herzmuskels an Sauerstoff und Energie bedingt, kommt es distal der Gefäßverengung zu einer Unterversorgung. Die Folgen sind initial Veränderungen auf zellulärer Ebene, gefolgt von einer reduzierten Relaxation (diastolische Dysfunktion), einer systolischen Dysfunktion (Hypokinesie in ischämischen Arealen), eine Abnahme der diastolischen Füllung sowie ST-Veränderungen und zuletzt dem klinischen Symptom Angina pectoris.

**Diagnostik der stabilen KHK**

Die (Differential-) Diagnostik der KHK hat das Ziel, einerseits bei dem klinischen Verdacht auf Angina pectoris eine Myocardischämie zu dokumentieren und andererseits weitere Ursachen eines Missverhältnisses von Sauerstoffangeboten und -nachfrage des Herzmuskels auszuschließen.

Im anamnestischen Gespräch wird bei suspekten Thoraxschmerzen zwischen einer atypischen, stabilen bzw. instabilen Angina pectoris unterschieden; des Weiteren werden die Risikofaktoren und die zuletzt eingenommene Medikation erhoben.

Im Status werden die Herztöne (DD: Aortenstenose?) sowie Lungenfelder (DD: Dekompensationszeichen bei Low-output-Syndromen) auskultiert sowie Blutdruck und Herzfrequenz gemessen.

Im 12-Ableitungs-Ruhe-EKG werden Rhythmus, Herzfrequenz, ev. Indizes der linksventrikulären Hypertrophie, Schenkelblockbilder oder Erregungsrückbildungsstörungen dokumentiert.

Als initiale Laboruntersuchung wird lediglich ein Blutbild (DD: Anämie?) empfohlen. Bestimmungen des Nüchternblutzuckers bzw. OGTT sowie ein Lipidstatus ergänzt Informationen über das Risikoprofil; bei Hinweisen auf eine instabile Angina ist die Bestimmung von Troponin, bei Zeichen der Herzinsuffizienz ProBNP und bei klinischen Hinweisen auf ein hyperkinetisches Herzsyndrom TSH empfohlen.

In einer Echokardiographie wird die Linksventrikelfunktion bestimmt, regionale Wandbewegungsstörungen geben Hinweise auf das Vorliegen einer Durchblutungsstörung. Weiters können eine Aortenstenose bzw. eine hypertrophe Kardiomyopathie als weitere mögliche Ursachen der Angina pectoris dokumentiert werden.

Für die spezifischen Beurteilung der Wirksamkeit einer KHK stehen in der Folge einerseits funktionelle (Belastungs-) Untersuchungen (Ergometrie, Myokardszintigraphie mit pharmakologischer Belastung, Stress-Echokardiographie, etc), andererseits morphologische Untersuchung wie z.B. Koronar-CT, Bestimmung des Kalziumscores, MR-Angiographie oder Stress-MRT zur Verfügung.

Letztere Untersuchungen unterscheiden sich zu dem in ihrer Sensitivität und Spezifität. So wird z.B. bei einer fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung die für eine ausreichende Beurteilbarkeit nötige Erreichung der Zielherzfrequenz (Männer 220/Frauen 210 bpm minus Lebensalter) nur bei 44% unserer PatientInnen erreicht. Selbst bei ausreichender Leistungsfähigkeit hat die Untersuchung eine Sensitivität von lediglich 70% und eine Spezifität von 77%, was bedeutet, dass 30% der Untersuchungen falsch negativ und 23% falsch positiv befundet werden. Entscheidend für die Aussagekraft einer derartigen Belastungsuntersuchung ist die Vortestwahrscheinlichkeit (typische Angina pectoris Beschwerden, Alter, sowie die Zahl der Risikofaktoren): es erhöht sich z.B. das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen bei Rauchern mit Hypertonie und Hypercholestinämie um das 3-fache (Männer) bzw. 8-fache (Frauen), wenn zusätzlich eine diabetische Stoffwechsellage vorliegt. Eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit steigert die Treffsicherheit einer Fahrradergometrie, z.B. bei Männern mit einem entsprechenden Risikoprofil und einem Alter über 70 Jahren auf 89-93%. In den rezenten Guidelines wird eine Ergometrie bei einer typischen Klinik für eine stabile KHK, einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15-65% und einer normalen Auswurfleistung empfohlen; ein bildgebender Stresstest (Szintigraphie, Stress-Echokardiographie, PET) wird bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 66-85% oder einer Linksventrikelfunktion unter 50% ohne typische Angina empfohlen und ist zudem indiziert, wenn im EKG ischämietypische ST-Veränderungen nicht beurteilt werden können (Schenkelblockbilder, Schrittmacher-EKG, Repolarisationsstörungen bei LVH, etc.). Neuere morphologische Untersuchungen wie die Koronar-CT haben eine sehr hohe Sensitivität von 95-99%, jedoch eine niedrigere Spezifität von 64-83% und sind im Einzelfall bei Patienten bei niedriger oder mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15-50%) zum Ausschluss einer Koronarsklerose indiziert. In speziellen Zentren werden CT- bzw MR-Untersuchungen unter Belastungsbedingungen durchgeführt

Bei typischer Klinik und hoher Vortestwahrscheinlichkeit ist nach den letzten Therapieempfehlungen auch bei unklaren nicht invasiven Untersuchungsergebnissen eine Koronarangiographie indiziert. Dabei können auch angiographisch grenzwertig erscheinende Lumeneinengungen durch Bestimmung der funktionellen Flussreserve (FFR) funktionell in ihrer Wirksamkeit exakt beurteilt werden.

**Therapie der stabilen KHK**

Als Basistherapie der stabilen KHK haben sich durch Studien eindrucksvoll untermauert Thrombozytenaggregationshemmer (Azetylsalezylsäure, fakultativ Clopidogrel) bzw. zur Plaquestabilisierung Statine und ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorblocker etabliert.

Betablocker sind bei allen PatientInnen ohne Asthma bronchiale und/oder höhergradigen AV-Blockierungen nach Myokardinfarkten bzw. bei einer reduzierten Linksventrikelfunktion indiziert. Für diese 4 genannten Substanzklassen ist eine signifikante Prognoseverbesserung dokumentiert.

Neuere Therapieoptionen stehen als Behandlung zur Verbesserung pectanginöser Beschwerden zur Verfügung. Diese unterscheiden sich grundsätzlichen in ihren Wirkmechanismen wie Vasodilatation, Herzfrequenzreduktion sowie Stoffwechseloptimierung.

Nitroglyzerin, IS5MN: Nitroglyzerinpräparate wirken primär über eine Vorlastsenkung und koronararterielle Vasodilatation. Kurz wirksame Nitrate sind im Angina pectoris-Anfall in einer Dosis von max. 1,2 mg alle 15 Minuten im Sitzen verabreicht mit einer Evidenzklasse 1B indiziert. Dem gegenüber werden langwirksame Nitrate in den letzten Guidelines nicht empfohlen („not evidence-based“). Als Einwände gegen die Langzeittherapie mit Nitraten werden Toleranzentwicklung und fehlende Langzeitdaten angeführt.

Kalziumantagonisten: vor allem spannungsabhängige L-Typ-Kalzium-Kanäle führen zu einer Abnahme des Tonus der Gefäß- und Herzmuskelzellen und somit zu einer Abnahme des arteriellen Gefäßwiederstandes. PatientInnen, welche mit Dihydropyridin-Kalziumantagonisten behandelt wurden, hatten weniger Koronarangiographien bzw. -interventionen. Unter Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten kommt es zu einer zusätzlichen Senkung der Herzfrequenz mit konsekutiv einer Verlängerung der Diastole und somit Zeit für die Koronardurchblutung. Kalziumantagonisten sind insbesondere indiziert bei PatientInnen mit Koronarspasmen, arterieller Hypertonie sowie supraventrikulären Tachykardien (Verapamil, Diltiazem). Vorsicht ist u.a. geboten bei Patienten mit Herzinsuffizienz (kardiodepressive Wirkung) oder Aortenstenosen.

Nicorandil: Nicorandil ist ein Derivat des Nikotinamid, welches epikardiale Koronararterien dilatiert und ATP-abhängige K+-Kanäle in glatten Gefäßmuskelzellen stimuliert. Zudem sind für Nicorandil antiaterogene Effekte dokumentiert, welche sich von jenen der Statine unterscheiden. In der IONA-Studie wurden unter Nicorandil-Therapie über 1,6 Jahre Beobachtungszeitraum 14% weniger kardiovaskuläre Ereignisse dokumentiert und als Folge einer plaquestabilisierenden Wirkung interpretiert. Vorsicht ist u.a. geboten bei oralen, intestinalen und perianalen Ulcera sowie bei kongestiver Herzinsuffizienz.

Ranolazin: Ranolazin wirkt über Beeinflussung des Natriumkanals und somit indirekt Natrium-Kalziumaustausch, wobei es durch Abnahme des intrazellulären Kalziumspiegels in den glatten Muskelzellen zu einer Relaxation kommt. In klinischen Studien zeigte sich sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie bei PatientInnen mit stabiler KHK eine signifikante Zunahme der Belastungsdauer, der Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris bzw. ischämietypischen ST-Streckensenkung sowie eine Reduktion der mittleren Anzahl der Angina pectoris-Anfälle pro Woche. Auch bei Ranolazin wird in der Langzeitgabe die Mortalität oder das Auftreten eines Myokardinfarktes nicht beeinflusst. Vorsicht ist u.a. bei PatientInnen mit höhergradiger Leberfunktionseinschränkung (Kontraindikation Leberzirrhose) geboten.

Trimetazidin: Trimetazidin begünstigt die Glukoseoxidation (Azetyl-CoA), hält die myozytäre ATP-Speicher konstant und bedingt somit eine optimale Energieutilisation. Trimetazidin erhöht die belastungsinduzierte Ischämieschwelle, ist hämodynamisch neutral und aufgrund der fehlenden Wirkung auf den Tonus der Arterienwand mit vasodilatierenden Substanzen kombinierbar. Bei Diabetikern zeigte sich zudem eine Verbesserung des HbA1C und Nüchtern-Blutzuckerwertes. Vorsicht ist u.a. geboten bei PatientInnen mit Parkinson, Tremor, Restless-Legs; eine Creatinin-Clearance unter 30 ml/min., stellt ebenso wie die Stillzeit und Schwangerschaft eine Kontraindikation dar.

Ivabradin: Ivabradin entfaltet seine Wirkung über den If-Kanal, welcher am Sinusknoten zu einer Reduktion der Herzfrequenz führt. Die Reduktion der Herzfrequenz bedingt eine Verlängerung der Diastole und somit Zeit für die Füllung des linken Ventrikels sowie die Koronardurchblutung. Ivabradin in einer Dosis von max. 2 x 7,5 mg täglich führte vor allem bei PatientInnen mit einer Ruhe-Herzfrequenz über 70 bpm zu einer deutlichen Erhöhung der Ischämieschwelle. Aufgrund der genannten Wirkmechanismen hat sich auch bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz bzw. ischämischer Kardiomyopathie eine relative Risikoreduktion von Hospitalisierung sowie nicht tödlichen und tödlichen Myokardinfarkten um 36% gezeigt. Rezente Daten der SIGNIFY-Studie (ESC-Kongress 2014) zeigen bei PatientInnen mit stabiler KHK, dass sich eine zu radikale Reduktion der Herzfrequenz kontraproduktiv auswirken kann und weiterhin das Ziel einer Ruheherzfrequenz von 60-70 bpm besteht.