

Evidenzbasierte Dauermedikation nach dem ersten Herzinfarkt

Evidence Based Drug Therapy after First Myocardial Infarction

Autoren

A. C. Sönnichsen¹, N. Donner-Banzhoff²

Institute

¹ Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg

² Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin, Philipps-Universität, Marburg

Schlüsselwörter

- Herzinfarkt
- medikamentöse Therapie
- Betablocker
- ACE-Hemmer
- ASS
- Clopidogrel
- Statin
- Omega-3-Fettsäuren

Key words

- myocardial infarction
- drug therapy
- beta-blocker
- ACE-inhibitor
- statin
- ASS
- clopidogrel
- omega-3-fatty acids
- general practice

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-958638

Z Allg Med 2007; 83: 12–15

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York ·

ISSN 1433-6251

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. C. Sönnichsen
Vorstand des Instituts für
Allgemein-, Familien- und
Präventivmedizin · Paracelsus
Medizinische Privatuniversität ·
Strubergasse 21 ·
5020 Salzburg/Österreich
andreas.soennichsen@pmu.
ac.at

Zusammenfassung



Der erste Herzinfarkt konfrontiert den Patienten mit der Notwendigkeit einer medikamentösen Dauertherapie. Häufig wird der Betroffene mit einer langen Liste von Dauermedikamenten aus der Klinik entlassen, was – abgesehen von den damit verbundenen Kosten – zu Compliance-Problemen führen kann. Es stellt sich daher die Frage, für welche Medikamente tatsächlich ein Nutzen der Dauertherapie nach Herzinfarkt nachgewiesen ist. Dieser Nachweis wurde für Betablocker erbracht und durch zahlreiche Metaanalysen bestätigt. Die relative Risikoreduktion hinsichtlich der Mortalität beträgt etwa 20–25%. Eine etwas geringere relative Risikoreduktion (20%) wurde auch für eine Statin-Dauertherapie gezeigt. Auch für den Thrombozytenaggregationshemmer ASS ist ein mortalitätsreduzierender Effekt von etwa 15% gut belegt. Für die zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel hingegen gibt es keinen sicheren Wirksamkeitsnachweis in der Dauertherapie. Im Gegenteil ist die Kombination von ASS und Clopidogrel in der Langzeitbehandlung mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Für ACE-Hemmer konnte ein günstiger Effekt hingegen nur bei gleichzeitig bestehender Einschränkung der Pumpfunktion nachgewiesen werden. Bezüglich der generellen Gabe von ACE-Hemmern ist die Studienlage uneinheitlich, sodass eine Dauermedikation für alle Post-Infarkt-Patienten nicht empfehlenswert erscheint. Ebenso hat auch eine Dauertherapie mit Omega-3-Fettsäuren keinen sicher nachgewiesenen Effekt auf Mortalität oder Rezidivrate.

Abstract



After the first myocardial infarction the patient is confronted with the necessity of continuous drug-therapy. Frequently those affected are discharged from the hospital with a long list of long term medication. Problems with compliance and costs to the health system prompt the question which drugs are of evidence based benefit to the patient. For beta-blocking agents, a positive effect has been demonstrated by numerous RCTs and metaanalyses. Relative risk reduction is reported to be 20–25% regarding mortality. A somewhat lesser risk reduction (20%) has also been shown for statin-therapy. Antiplatelet-therapy with ASS will also reduce mortality by 15%, while an additional effect for adding clopidogrel as a long term medication could not be shown. The combination of ASS and Clopidogrel will rather lead to an increased risk for bleeding. For ACE-inhibitors a positive effect could only be demonstrated in patients with impaired left ventricular function. Regarding general application of these drugs the studies have been inconsistent. Thus long term medication with ACE-inhibitors of all patients after myocardial infarction is not recommended. Also it could not be shown that long term medication with omega-3-fatty acids had any consistent effect on mortality or further cardiovascular events.

Der erste Herzinfarkt ist ein einschneidendes Ereignis für den Patienten. Er muss nicht nur die Erkrankung selbst „wegstecken“, sondern auch den Autonomieverlust durch die Klinikbehandlung hinnehmen und sich damit abfinden, chronisch krank zu sein sowie eine Vielzahl von Dauermedikamenten einnehmen zu sollen. Der Patient bedarf in dieser Situation der besonders intensiven hausärztlichen Unterstützung und Zuwendung. Ein wichtiger Aspekt dieser Zuwendung ist die von Arzt und Patient gemeinsam im Gespräch getroffene Entscheidung für eine leitliniengerechte Therapie.

Fallbericht



Herr J.R., ein jetzt 56-jähriger Patient, der von Ihnen seit Jahren wegen einer arteriellen Hypertonie behandelt wird, erlitt vor wenigen Wochen einen Herzinfarkt. Zum Glück traten keine wesentlichen Komplikationen auf, und Herr R. stellt sich nach der Entlassung aus der Reha-Klinik zur weiteren Betreuung in Ihrer Praxis vor. Im Entlassungsbericht ist folgende Medikation aufgeführt: Metoprolol-Succinat 95 mg 1-0-0, Ramipril/HCT 5/25 mg 1-0-0, Ramipril 5 mg 0-0-1, ASS 100 mg 1-0-0, Clopidogrel 75 mg 1-0-0 (Plavix®), Atorvastatin 40 mg 0-0-1 (Sortis®), Omacor® (1 g Omega-3-Fettsäuren) 1-0-0.

Ihre Helferin hat die Rezepte schon vorbereitet. Ein Blick in die elektronische Karteikarte verrät Ihnen, dass Sie dabei sind, Medikamente im Wert von 640 € zu verordnen, was Ihnen einen leichten Schweißausbruch verursacht. Während Sie bereits überlegen, ob die Medikation nicht etwas reduziert werden könnte, kommt Ihnen Herr R. zu Hilfe und fragt: „Und die vielen Pillen, Herr Doktor, muss ich die wirklich alle nehmen?“

Um diese Frage unseres Patienten zu beantworten, wollen wir die Medikation hinsichtlich ihrer Evidenzbasis überprüfen. Unser Ziel hierbei ist der tatsächliche Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität für den Patienten und weniger eine eventuelle Labor-(Lipid-) oder Blutdruckkosmetik.

β-Blocker



Unserem Patienten wurde Metoprolol-Succinat 95 mg einmal täglich verordnet. Von dieser Behandlung wird Herr R. mit großer Wahrscheinlichkeit profitieren. Die Wirksamkeit von β-Blockern in der Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt ist durch zahlreiche kontrollierte Studien und hieraus erstellte Metaanalysen belegt [1]. Die relative Reduktion des Mortalitätsrisikos beträgt etwa 20–25%. Bei einem anzunehmenden Todesfallrisiko von >50% in einem Zeitraum von 10-Jahren liegt die absolute Risikoreduktion einer 10-jährigen Therapie also bei etwa 10–12,5% und die NNT (number needed to treat) somit bei 8–10 (Evidenzgrad A). Aus diesem Grunde sollten alle Infarktpatienten eine Langzeittherapie mit einem β-Blocker erhalten, wenn keine Kontraindikationen bestehen (Asthma bronchiale – die obstruktive Lungenerkrankung ist nur eine relative Kontraindikation, Betablocker sollten hier zumindest ausprobiert werden –, symptomatische Hypotonie, symptomatische Bradykardie, Sick Sinus Syndrom oder AV-Block ohne Schrittmacher) [2]. Ob von dieser Regelung Patienten mit niedrigem Reinfarktisiko (junges Alter, komplikationslose Reperfusion, sonst kein Nachweis von Arteriosklerose) ausgenommen werden können, wird kontrovers diskutiert.

Die Auswahl unter den zur Verfügung stehenden Substanzen scheint nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen von

untergeordneter Bedeutung zu sein. Die ersten Erfolge wurden mit dem relativ unselektiven Propranolol erzielt, gefolgt von positiven Studien mit Timolol, Metoprolol und Carvedilol. In einer direkten Vergleichsstudie zwischen Metoprolol und Carvedilol konnte kein Vorteil einer der beiden Substanzen gegenüber der anderen nachgewiesen werden [3].

Als am besten abgesicherte und gleichzeitig preisgünstigste Therapie gilt die Behandlung mit 2-mal 100 mg Metoprolol pro Tag. Hierzu liegen gepoolte Daten aus fünf randomisierten kontrollierten Studien mit einer Beobachtungszeit von über 4000 Patientenjahren zugrunde [4].

ACE-Hemmer



Während Infarkt-Patienten mit nach dem Infarkt vorliegender Herzinsuffizienz mit großer Wahrscheinlichkeit von der Einnahme eines ACE-Hemmers profitieren, ist dies für Infarktpatienten mit normaler Pumpfunktion weniger klar. Die Gabe von 10 mg Ramipril täglich führte in der HOPE-Studie bei Postinfarktpatienten mit hohem Risiko zu einer relativen Risikoreduktion von etwa 20% für einen kombinierten Endpunkt aus Myokardinfarkt, Apoplex oder kardiovaskulärem Tod. Die Gesamtmortalität konnte um 15% gesenkt werden [5]. Leider ließ sich das Ergebnis in der später durchgeführten EUROPA-Studie zwar für den kombinierten Endpunkt, nicht jedoch für die Mortalität reproduzieren [6]. Auch in der 2004 publizierte PEACE-Studie konnte zumindest für Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion kein Vorteil einer ACE-Hemmer-Therapie gezeigt werden [7]. Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz wird der ACE-Hemmer also nicht mehr generell empfohlen. Bei unserem Patienten besteht allerdings noch eine weitere Indikation für die Gabe von Ramipril: die arterielle Hypertonie, die auch vor dem Infarkt schon bestand. Auch die Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCT) entspricht hier der Leitlinien-gerechten Therapie.

Thrombozytenaggregationshemmer



Die Acetylsalicylsäure (ASS) ist aus der Sekundärprävention der Koronaren Herzkrankheit (KHK) nicht mehr wegzudenken. Der Effekt bezüglich des Mortalitätsrisikos ist zwar mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 15% nicht so groß wie derjenige der Betablocker, aber er ist in zahlreichen Studien gut belegt [8]. Zudem ist das Präparat sehr preisgünstig. Anders der neuere und sehr teure Wirkstoff Clopidogrel: während der Patient nach einem Infarkt oder nach einer Gefäßdehnung mittels Ballonkatheter (PTCA) zumindest in den ersten Wochen von dem Präparat profitiert, ist dies für die Langzeittherapie nach einem Infarkt nicht durchgehend nachgewiesen. In der CAPRIE-Studie, in der aber diverse Patientengruppen mit unterschiedlichen Grundkrankheiten (KHK, zerebrale Ischämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit [paVK]) zusammen analysiert wurden, konnte zwar eine gerade signifikante relative Risikoreduktion von 8% hinsichtlich der Mortalität für Clopidogrel gegenüber ASS demonstriert werden [9]. Die CHARISMA-Studie kam jedoch zu dem Ergebnis, dass das Mortalitätsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und ASS gegenüber ASS alleine erhöht ist [10]. Dies ist vor allem auf das erhöhte Blutungsrisiko zurückzuführen. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kommt daher in einem kürzlich publizierten Bericht zu dem Ergebnis, dass ein Nutzen von Clopi-

dogrel gegenüber dem Einsatz von ASS in der Sekundärprophylaxe der KHK bisher nicht ausreichend belegt ist (www.iqwig.de/index.356.html).

Statin

Die Wirksamkeit verschiedener Statine zur Senkung von Mortalität und Ereignisrate in der Sekundärprävention wurde in zahlreichen Megatrials und Metaanalysen belegt [11]. Offenbar profitieren sogar Patienten mit sehr niedrigen Ausgangswerten für das LDL-Cholesterin von der Therapie, was den sogenannten pleiotropen (nicht über die Cholesterinsenkung vermittelten) Effekten der Statine zugeschrieben wird. Aktuell wird diskutiert, ob die positiven Auswirkungen der Statine durch eine Hochdosis-therapie (z.B. 80 mg Atorvastatin pro Tag) noch weiter gesteigert werden können. Die bisherige Studienlage hierzu ist uneinheitlich. Ein wirklich deutlicher Vorteil für die Hochdosis-therapie konnte bisher nur in der TNT-Studie gezeigt werden. Aber auch hier lag die NNT bei 45, um ein einziges kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, und für die Gesamtmortalität bestand kein Unterschied zwischen Hochdosis- und Standardtherapie. Für die bei unserem Patienten angesetzte „mittlere“ Dosis von 40 mg Atorvastatin gibt es keinen evidenzbasierten Grund – selbst wenn durch diese Dosis der LDL-Zielwert von 100 mg/dl erreicht würde. Ein Vorteil gegenüber einer Standarddosis Simvastatin ist kaum zu erwarten. Es gibt bisher keine einzige Studie, die den Effekt des LDL-Titrierens durch Dosisanpassung hinsichtlich harter Endpunkte untersucht bzw. nachgewiesen hat.

Omega-3-Fettsäuren

Nach der Publikation der GISSI-Studie schien zunächst klar zu sein, dass durch die regelmäßige Einnahme von Omega-3-Fettsäuren zumindest in der Sekundärprävention eine signifikante Reduktion von kardiovaskulärer und Gesamtmortalität erreichbar ist (relative Risikoreduktion etwa 15%) [12]. Diese Hoffnung wurde durch eine kürzlich publizierte Metaanalyse relativiert, in der kein signifikanter Effekt von Omega-3-Fettsäuren nachgewiesen werden konnte [13].

Konsequenzen für die Praxis

Wie wir sehen, ist ein klinischer Vorteil für eine Vielzahl von Einzelsubstanzen nachgewiesen. Die Effekte sind teilweise nicht groß und es gibt bisher nur wenige Daten darüber, wie sich die für die einzelnen Substanzen nachgewiesenen Auswirkungen verhalten, wenn die getesteten Präparate kombiniert werden. Wir müssen eher davon ausgehen, dass die einzelnen Effekte in der Kombinationstherapie geringer ausfallen. Mit anderen Worten: es ist fraglich, ob beispielsweise Clopidogrel oder hochdosiertes Atorvastatin noch einen nachweisbaren Effekt haben, wenn der Patient bereits konsequent mit β -Blocker, ACE-Hemmer, Statin und ASS behandelt wird. Die absolute Risikoreduktion wird in jedem Fall geringer sein, was zwangsläufig zu einer höheren NNT führt.

Die Medikation des eingangs geschilderten Patienten werden wir also in Übereinstimmung mit einer evidenzbasierten Vorgehensweise folgendermaßen anpassen: β -Blocker (Metoprolol),

Tab. 1 Dauermedikation nach Herzinfarkt bei Patient R

Substanz	Dosierung (mg)	Preis für 100 Tbl. in €
Metoprolol Succinat	190-0-0	36
Ramipril	0-0-5	31
Ramipril plus HCT	5/25-0-0	39
Simvastatin	0-0-40	69
ASS	0-100-0	3

ACE-Hemmer (Ramipril), HCT und ASS werden wir, wie von der Klinik vorgeschlagen, weiterverordnen. Bezüglich Metoprolol ist eine Dosissteigerung auf täglich 200 mg (bzw. 190 mg) anzustreben, wenn die hohe Dosis vom Patienten vertragen wird. Eine Dauermedikation mit Clopidogrel ist dagegen nicht indiziert. Ein zusätzlicher Vorteil durch Omacor[®] kann kaum angenommen werden, weshalb wir unserem Patienten auch diese „Pille“ guten Gewissens ersparen können. Statt 40 mg Atorvastatin (Sortis 40[®]) verordnen wir Simvastatin in der Standarddosis (40 mg zur Nacht).

Auf diese Weise senken wir die Ausgaben für Medikamente von 640 auf ca. 180 €/Quartal und die Zuzahlung des Patienten von 90 auf 25 €/Quartal, ohne dass wir bei der evidenzbasierten modernen Therapie unseres Patienten irgendwelche Abstriche machen müssen (☛ Tab. 1). Gleichzeitig haben wir die Frage unseres Patienten ernst genommen, ob die „Pillen“ denn wirklich alle notwendig seien, sind im Gespräch darauf eingegangen, welcher positive Effekt durch welches Präparat erreicht werden kann und haben schließlich mit dem Patienten gemeinsam die Dauermedikation beschlossen, um auf diese Weise die konsequente Einnahme zu fördern. Die Anzahl der Tabletten konnte dabei auf 5/Tag reduziert werden.

Dass wir Herrn R. über die medikamentöse Therapie hinaus dazu animieren, Sport zu betreiben, sein Gewicht zu normalisieren und – falls zutreffend – mit dem Rauchen aufzuhören, versteht sich von selbst. Zudem sollte nicht vergessen werden, den Patienten zu einer von Optimismus getragenen Wiedereingliederung in sein normales Arbeits- und Familienleben zu ermuntern, um einer reaktiven Depression und einem Rückzug in chronisches Kranksein vorzubeugen. Eine von Empathie getragene Arzt-Patient-Beziehung und eine evidenzbasierte Therapie tragen hier Wesentliches bei.

Fazit für die Praxis

Patienten brauchen nach einem Myokardinfarkt dauerhaft:

- ▶ β -Blocker
- ▶ einen ACE-Hemmer nur, wenn dieser aufgrund einer eingeschränkten Pumpfunktion oder zur Behandlung einer Hypertonie indiziert ist
- ▶ ASS
- ▶ ein Statin in Standarddosierung

Die Medikation sollte hinsichtlich der möglichen positiven Effekte aber auch der Grenzen des zu erwartenden Nutzens mit dem Patienten besprochen und dann gemeinsam beschlossen werden.

Interessenskonflikt : keine angegeben.

Literatur

- 1 *Freemantle N, Cleland J, Young P, et al.*: Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737
- 2 *Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al.*: Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–1362
- 3 *Tolg R, Witt M, Schwarz B, et al.*: Comparison of carvedilol and metoprolol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention--the PASSAT Study. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 31–41
- 4 *Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al.*: Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992; 13: 28–32
- 5 *Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.*: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153
- 6 *Fox KM*: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788
- 7 *Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.*: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068
- 8 *Weisman SM, Graham DY*: Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197–2202
- 9 CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- 10 *Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.*: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717
- 11 *Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al.*: Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1427–1436
- 12 *GISSI-Prevenzione Investigators*: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455
- 13 *Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al.*: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752–760

Zur Person



Prof. Dr. med. Andreas Sönnichsen

1980–86 Studium der Medizin in Bloomington, Illinois/USA und München.

Bis 1996 wiss. Mitarbeiter Innere Medizin. Klinikum Großhadern, Uni München, seit 1998 hausärztliche Praxis in München, seit 4/06

Vorstand des Instituts für Allgemein-Familien- und Präventivmedizin der Paracelsus Universität Salzburg, seit Jahren Autor und Herausgeber von Prüfungsliteratur („Das Physikum“, „Das Erste“, „Das Zweite Stex“, „Das Hammerexamen“), wiederholt Projekteinsätze für „Ärzte für die Dritte Welt“.