



Medikation nach Herzinfarkt – lebenslang? Eine hintergründige Antwort

*Medication after Myocardial Infarction –
Life-Long? A Cryptic Answer*

Frage

Wie lange soll ein Patient, der vor sieben Jahren einen Herzinfarkt durchgemacht hatte, die in Leitlinien empfohlenen Medikamente ASS und Statine, ACE-Hemmer und Betablocker einnehmen, wenn er klinisch weder herzinsuffizient noch hyperten ist?

Antwort

In den Leitlinien (LL) der führenden wissenschaftlichen Institutionen in Deutschland (NVL), UK (NICE), den USA (ACC) und in der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) wird gesagt, dass eine *lebenslange Medikation* mit den o.g. Substanzen erfolgen sollte.

Gleichzeitig aber nehmen die LL NICE (UK) und die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie NVL (D) von der lebenslangen Gabe eines Betablockers und/oder eines ACE-Hemmers Personen aus, die nicht herzinsuffizient sind und keine andere Indikation für diese Medikamente haben. Betablocker sollten in diesen Fällen nur ein bis max. zwei Jahre gegeben werden. Diese Zeitbegrenzung findet sich weder in der US-amerikanischen noch in der europäischen Leitlinie. Bei Durchsicht der für diese Aussagen zitierten Studien, zeigt sich, dass fast alle Studien zu Betablocker- und ACE-Hemmer-Therapie nach Herzinfarkt lediglich nur eine Beobachtungsdauer von bis zu zwei Jahren aufweisen. Bei den Studien zu ASS und Statinen sind deutlich längere Studienverläufe gegeben – zudem ist hier, anders als bei Betablockern und ACE-Hemmern, auch ein längerfristig sinnvoller pathophysiologischer Ansatz als Therapiebegründung bekannt.

Wenn man sich nach der Studienevidenz richten will, müsste man den Empfehlungen in der NICE- und der NVL-Leitlinie folgen: Keine lebenslange Gabe von ACE-Hemmern und Betablockern – es sei denn für andere Indikationen.

Question

For how long should a patient with a myocardial infarction seven years ago should take the substances ASS, statins, ACE inhibitors, beta blocker as recommended in guidelines – if he has clinically no heart failure or hypertension?

Answer

Guidelines of the leading academic institutions in Germany, UK and the US as well as the European Society of Cardiology (ESC) recommend a life-long medication. But the British NICE and the German NVL exclude patients from a life-long medication with ACE Inhibitors and beta-blocker who have no hypertension or any other indication for these substances. Beta blockers should be given for only 1 or 2 years. This limitation is not mentioned in the guideline from the US and the ESC.

If looking at the studies cited in guidelines as the evidence base for ACE inhibitors and beta blocker after myocardial infarction one finds that most studies have only a follow-up of less or just 2 years. Studies on ASS and statins have much longer follow-ups and – different to ACE inhibitors and beta blocker – have a plausible pathophysiological explanation for a life-long medication. Scientific evidence demands to follow the recommendation of the NICE guideline or the German NVL: No life-long medication of beta blockers and ACE inhibitors – except for different indications.

Suchstrategie

Über Google wurde in einem ersten Schritt sowohl nach *myocardial infarction AND guidelines* bzw. nach *heart failure OR cardiac insufficiency AND guidelines* gesucht (jeweils auch auf Deutsch). Anschließend wurden nur die neuesten Leitlinien (wenn es mehrere Versionen gab) und nur die der großen nationalen Gesellschaften aus Deutschland, UK und den USA sowie die der Europäischen Gesellschaft der Kardiologen analysiert.

In einem zweiten Schritt wurden die im Fragezusammenhang wichtigen Originalarbeiten, die als Beleg in den Leitlinien zitiert werden, durchgesehen. Dies mit besonderem Augenmerk auf: Endpunkte, Dauer der Nachverfolgung, Zusammensetzung des Kollektivs in Bezug auf Grad der Herzinsuffizienz und Ausschlusskriterien der Studienpatienten.

Ergebnisse

Herzinfarkt

In Bezug auf **ASS** und **Statine** empfehlen alle hinzugezogenen LL eine lebenslange Gabe [1–4]. Da diese Substanzen auf die Entstehung und den Verlauf sowie die Auswirkungen einer Gefäßverengung (Endothel) bzw. die Flusseigenschaften des Blutes Einfluss nehmen, erscheint diese Empfehlung – pathophysiologisch gesehen – plausibel und ist auch durch echte Langzeitstudien, nämlich solchen, die über Jahre bis Jahrzehnte gingen, belegt.

In Bezug auf die Gabe von **ACE-Hemmern** (bzw. AT1-Blocker) empfehlen die LL der Europäischen Kardiologen [3] und die aus den USA [4] ebenfalls eine lebenslange Gabe.

Die deutsche [1] und auch die englische [2] LL hingegen weisen darauf hin, dass sowohl die Studiendauer bei den Untersuchungen zu Betablockern als auch ACE-Hemmern immer bedeutend kürzer als „lebenslang“ war – meist deutlich unter zwei Jahren. Zudem sei in Bezug auf einen Nutznachweis zu differenzieren, ob gleichzeitig eine Herzinsuffizienz (sowie ggf. deren Grad), also neben der KHK, bestünde. Liegt eine Herzinsuffizienz und/oder ein Bluthochdruck vor, so wird ebenfalls eine lebenslange Gabe empfohlen – dies, ob-

wohl kaum eine Studie bei diesen Kollektiven länger als zwei Jahre dauerte und obwohl bei einem nennenswerten Teil der Studien zur Gabe von ACE-Hemmern gerade Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese ausgeschlossen (!) worden waren.

Im Detail sind die metaanalytischen Auswertungen in der NICE-LL [2] hierzu sehr hilfreich für einen Überblick: Die Evidenz zur Gabe bei fehlender Herzinsuffizienz ist unzureichend; die zur Gabe beim Vorliegen einer nur gering ausgeprägten ist ebenfalls nur moderat und die Daten sind immer nur auf ein bzw. maximal zwei Jahre bezogen.

Bedenkt man die eigentlich gewünschte Wirkung von ACE-Hemmern/AT1-Blockern nach Herzinfarkt, nämlich die Verminderung des ungewünschten Remodelings, dann findet man wenig Plausibilität für die Begründung, diese Therapien auch noch für die Folgejahre nach Herzinfarkt (ohne die Indikationen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz) weiterzuführen. In keiner der LL wird eine solche Begründung auch nur versucht – mit Ausnahme der US-amerikanischen, die dies mit einem Halbsatz aber ohne Belege tut [4].

In Bezug auf **Betablocker** findet sich wiederum eine Differenz zwischen den Empfehlungen der LL: Die deutsche [1] und die englische [2] empfehlen die Einnahme ein bis zwei Jahre, ausgenommen es bestehen weitere Indikationen wie: Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestimmte Rhythmusstörungen oder stabile Angina pectoris. Die europäische [3] und die US-amerikanische [4] LL hingegen empfehlen eine lebenslange Gabe. Dabei zitiert die europäische LL als einzigen Beleg die Metaanalyse von Freemantle [9]. Die US-amerikanische LL zitiert zwei Kapitel aus kardiologischen Lehrbüchern.

In der Analyse von Freemantle [9], die hier den Nutzen längerer Gabe belegen soll, wird allerdings das Gegenteil auf Basis von 31 ausgewerteten Studien zur Dauer der Therapie mit Betablockern gefunden: Ein bis zwei Jahre sind belegt, mit einer Number needed to treat in Bezug auf die Mortalität von 42.

Längere Gaben werden dann zwar in der „discussion“ empfohlen, erscheinen aber aus der Darstellung der Studien überhaupt nicht ableitbar. Nur drei Studien sind länger als zwei Jahre (zwei mit drei, eine mit vier Jahren) gelaufen und

nur eine davon zeigt eine geringe Verminderung der Endpunkte, die anderen beiden zeigen sogar eine deutliche Erhöhung der Endpunkte unter dem Betablocker.

In Bezug auf die **Wahl der Betablocker** bei Zustand nach Herzinfarkt sind sich alle Leitlinien einig: Nach Studienlage kommen nur Folgende infrage: Propranolol, Metoprolol, Timolol, Acebutolol, weil nur für diese – nicht aber für andere, ebenfalls untersuchte – ein Nutzen bei Indikation KHK nachgewiesen wurde. Der Wirkstoff Timolol ist als Monopräparate für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. (Achtung: Die mit Nutzen belegten Betablocker bei der Indikation Herzinsuffizienz sind mehrheitlich andere.)

Als Fazit für einen Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt lässt sich also sagen:

- In denjenigen Studien, die überhaupt auch Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYA-Klasse I (asymptomatische Patienten) aufgenommen hatten, wird deutlich, dass die Gabe eines Betablockers oder ACE-Hemmers keinen oder keinen nennenswerten Nutzen bringt.
- Damit braucht der genannte Patient nur ASS und Statine lebenslang zu nehmen.

Was aber, wenn nun der Patient doch noch zur KHK auch eine Herzinsuffizienz hätte, die nur nicht erkannt wurde? Im Folgenden werden daher auch noch die LL zur Herzinsuffizienz betrachtet.

Herzinsuffizienz

Definition: „For the purposes of these guidelines, heart failure is defined, clinically, as a syndrome in which patients have typical symptoms (e.g. breathlessness, ankle swelling, and fatigue) and signs (e.g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles, and displaced apex beat) resulting from an abnormality of cardiac structure or function” [7]. So oder ähnlich wird die Herzinsuffizienz in allen untersuchten LL definiert.

Aber: In all diesen LL wird dann bei den Empfehlungen – den zugrunde liegenden Studien folgend – nur noch die gemessene Ejektionsfraktion (EF) zur Definition einer Herzinsuffizienz be-

nutzt. Damit gibt es mindestens drei Konstellationen:

1. Klinische Herzinsuffizienz plus reduzierte Ejektionsfraktion (< 40 % oder < 35 %)
2. Klinische Herzinsuffizienz ohne reduzierte Ejektionsfraktion
3. Keine klinische Herzinsuffizienz, aber reduzierte Ejektionsfraktion

Die EF hat somit eine zentrale Bedeutung und die Bedeutung des klinischen Bildes tritt hingegen in den LL zurück. Alle Studien, auf die man sich in LL berufen kann, haben die Patientencharakteristik im Wesentlichen an der EF festgemacht. Damit ist implizit vorgegeben, dass dem Arzt diese bei allen Entscheidungen vorliegen muss. Dies würde also auch für den oben geschilderten Patienten gelten, denn er könnte auch der Konstellation 3. zugeordnet sein.

In den Empfehlungen der LL zur Herzinsuffizienz [5–8] ergibt sich dann das folgende Bild: In Bezug auf **ACE-Hemmer** bzw. AT1-Blocker bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt *und* einer Herzinsuffizienz empfehlen alle LL zum Herzinfarkt, dass man sich auf die jeweilige LL zum Thema Herzinsuffizienz beziehen soll. Diese empfehlen alle lebenslange Behandlung mit ACE-Hemmer, wenn eine Herzinsuffizienz besteht [5–8].

In der deutschen LL [5] wird einschränkend gesagt: „Bei Patienten mit postinfarzieller Herzinsuffizienz senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate. Für Patienten mit asymptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA I) ist die Evidenz inkonsistent. In einem RCT (N = 4 228) zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für asymptomatische Herzinsuffizienzpatienten.“

Und weiter werden in Tabelle 15 dann die wichtigen Studien charakterisiert:

- „CONSENSUS 1987: NYHA IV, Follow-up **6 Monate**, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: absolute Risikoreduktion 15 %, NNT 6 Monate = 7
- SOLVD 1991: ca. **90 % Patienten im Stadium NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre**, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: absolute Risikoreduktion 4,5 %, NNT 42 Monate = 22
- SOLVD 1992: Patienten mit asymptomatischer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion

< **35–40 %, NYHA-Stadium I**), Follow-up **40 Monate**, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: absolute Risikoreduktion 9 %, NNT 40 Monate = 11, NNT 1 Jahr = 37“

Man sieht, dass alle Studien nur eine sehr kurze Laufzeit hatten – also fernab von „lebenslang“. Zudem wird klar, dass überwiegend nur Patienten mit meist ausgeprägter Herzinsuffizienz eingeschlossen waren (Ausnahme SOLVD 1992). Liegt eine niedriggradige Herzinsuffizienz vor, so ist der Nutzen gering. Entsprechend wird auch in der NICE-LL [6] zur Herzinsuffizienz explizit gesagt, dass ohne oder bei nur minimaler Reduktion der EF eine ACE-Hemmergabe nicht als indiziert angesehen wird (auch diese LL stellt die Einzelstudien übersichtlich in Tabellen dar) [6].

In Bezug auf den Einsatz der **Beta-blocker** empfehlen ebenfalls alle LL bei Herzinsuffizienz eine lebenslange Gabe. Aber auch hier sieht die NICE-LL keine Indikation belegt, wenn die Herzinsuffizienz von geringem Ausmaß ist.

In der deutschen Herzinsuffizienz-LL [5] wird im Einzelnen gesagt, dass bei asymptomatischen Patienten (NYHA I), die einen Herzinfarkt durchgemacht hatten, eine Therapie mit Carvedilol (s. Studienliste unten) nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod und Hospitalisierung geführt hat. Es ergaben sich lediglich Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (sekundärer Endpunkt). Im Anschluss werden die zentralen Studien charakterisiert:

- Bisoprolol (CIBIS-II 1999): NYHA III-IV, **EF durchschnittlich 27,5 %, Follow-up 1,3 J**, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Pat.: ARR = 5,5 %, NNT16 Monate = 18
- Metoprololsuccinat (MERIT-HF 1999): NYHA II-IV, **EF durchschnittlich 28 %, Follow-up 12 Mon.**, Metoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR = 3,6 %, NNT12 Monate = 28
- Carvedilol (COPERNICUS 2001): NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Mon. Ruhedyspnoe od. bei minimaler Belastung, EF < 25 %), **EF durchschnittlich 19,9 %, Follow-up 10,4 Mon.**, Carvedilol vs. Kontrollen, Basistherapie

ACE-Hemmer od. AT1-Rezeptorenblocker + Diuretika + Digoxin: ARR = 5,5 %, NNT10,4 Monate = 18

- Carvedilol (US Carvedilol HF 1996): NYHA II-III, **EF durchschnittlich 23 %, Follow-up 6,5 Mon.**, Carvedilol, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin: ARR = 4,6 %, NNT 6,5 Monate = 22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 8,8 %, NNT 6,5 Monate = 11
- Nebivolol (SENIORS): HI-Einweisung oder EF < 35 %, NYHA I-IV (NYHA I ca. 3 %, NYHA IV ca. 2 %), **EF durchschnittlich 36 %, Follow-up durchschnittlich 21 Mon.**, Nebivolol vs. Placebo, Basistherapie ACE-Hemmer od. AT1-Rezeptorenblocker + Aldosteron-Antagonisten + Diuretika + Digoxin: für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 4,2 %, NNT 21 Monate = 24

Und auch hier – wie bei den ACE-Hemmern – gilt: Die Mehrzahl der Studien hat eine Beobachtungszeit von unter einem, selten zwei Jahren; die eingeschlossenen Patienten weisen fast alle einen höheren Grad der Herzinsuffizienz auf [siehe auch Tabellen in 6 und Metaanalyse 10].

Für die **Wahl des Betablockers** gilt: Für Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol und Bisoprolol ist ein Behandlungsnutzen in Studien zur Herzinsuffizienz-Behandlung nachgewiesen – zumindest ab einer höhergradigen Herzinsuffizienz und für die jeweils angegebenen Beobachtungszeiträume [4, 6].

Auch die europäische und die amerikanische LL [7, 8] geben die Empfehlung zur lebenslangen Gabe eines Betablockers, differenzieren aber nicht nach dem Grad der Herzinsuffizienz, wie es die deutsche und die englische LL tun.

Die Wirkung der Betablocker wird in der amerikanischen LL über den Einfluss auf das Remodeling erklärt. Ob dieses aber ein anhaltendes – also lebenslanges – Geschehen ist, erscheint eher unplausibel; eventuelle Begründungen hierfür werden in keiner LL gegeben.

Kommentar

In Bezug auf den eingangs geschilderten Patienten, der weder eine Herzinsuffizienz noch andere Indikationen für einen Betablocker oder ACE-Hemmer hat

oder schlimmstenfalls nur eine minimal ausgeprägte Herzinsuffizienz (NYA I) haben könnte, bleiben wir also bei der Aussage, dass er lebenslang nur ASS und ein Statin braucht – und keinen ACE-Hemmer oder Betablocker. In einem solchen Fall ist auch eine Bestimmung der EF nicht nötig.

Würde es hingegen klinische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz geben, so sollte eine Bestimmung der EF erfolgen, um dann zu entscheiden, ob doch – zumindest nach den LL – eine Indikation zur Gabe dieser beiden Substanzen besteht.

Allerdings hat die Recherche ergeben, dass die Empfehlung zur lebenslangen Gabe bei Herzinsuffizienz auf sehr schwachen Beinen steht. Zum einen sind diese Studien mit kurzen Behandlungszeiträumen durchgeführt worden. Und zweitens gibt es für eine Empfehlung zur lebenslangen Gabe – anders als bei ASS und Statinen im Falle eines Zustands nach Herzinfarkt – auch keinen Beleg mittels eines pathophysiologisch

begründeten Arguments. Dazu müsste nämlich belegt sein, dass ein kardiales Remodeling lebenslang stattfindet – und dies bei Herzinsuffizienz und/oder einer KHK.

Nun kann man berechtigt anführen, dass nicht für alles medizinische Handeln immer ein Beleg mittels Studien mit klinisch relevanten Endpunkten – dann noch in Bezug auf einen Effekt über Jahrzehnte gehend – vorliegen kann. Nur muss für eine „starke Empfehlung“ (und dies sind es hier in den LL), die auf „lebenslang“ ausgerichtet ist, mindestens Folgendes erfüllt sein: a) Vorliegen langjähriger Studien mit Nutzensnachweis an klinisch relevanten Endpunkten, b) ersatzweise mit Surrogatparameter sowie c) hilfsweise im Falle b): pathophysiologisch belegte Befunde, die eine lebenslange Medikation zusätzlich rechtfertigen.

Am Rande bemerkt: Liegt eine Herzinsuffizienz und ein Zustand nach Herzinfarkt vor, dann wäre mit Studien nur belegt, dass Metoprolol indiziert ist.

Denn nur dieser Betablocker findet sich in beiden Listen von Studien, die einen Nutzensnachweis erbracht haben (vergl. oben „Wahl des Betablockers“ beim Unterthema Herzinsuffizienz und bei dem zu Herzinfarkt). Einen sogenannten Gruppeneffekt der Betablocker gibt es nach Studienlage nicht: Es gibt einzelne Betablocker, die nachweislich keinen Nutzen bei gewissen Indikationen haben. Allerdings ist auch hier zu sagen: Alle LL außer der deutschen und der US-amerikanischen beachten dies nicht und sprechen nur von Betablockern. So wird nochmals deutlich, was sich schon durch den gesamten Text zieht: LL sind nicht immer ehrlich in der Anwendung von EbM. Aber wenn man keine belegenden Studien hat, von einer Aussage dennoch überzeugt ist, dann muss man dies wenigstens explizit machen!

*Heinz-Harald Abholz, Anna Vögele
für das EBM-Team der Südtiroler
Akademie für Allgemeinmedizin
(SAKAM), Bozen*

Literatur

1. ÄZQ. Nationale VersorgungsLeitlinie „Chronische KHK“. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2015-04.pdf (letzter Zugriff am 26.04.2016)
2. NICE. National Clinical Guideline Centre. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/myocardial-infarction-secondary-prevention-full-guideline-248682925 (letzter Zugriff am 26.04.2016)
3. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569–619. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/20/2569> (letzter Zugriff am 26.04.2016)
4. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. <http://circ.ahajournals.org/content/110/5/588.full.pdf> (letzter Zugriff am 26.04.2016)
5. ÄZQ. Nationaler Versorgungsleitlinie „Chronische Herzinsuffizienz“. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2013-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff am 26.04.2016)
6. NICE. Chronic heart failure – National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. www.nice.org.uk/guidance/cg108/evidence/full-guideline-136060525 (letzter Zugriff am 26.04.2016)
7. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/14/1787.full.pdf> (letzter Zugriff am 26.04.2016)
8. ACCF/AHA Practice Guideline: ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *American Heart Association* 2013. *Circulation* 2013; 128: e240–e327
9. Freemantle N, Cleland J, Young Ph, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7
10. Klapholz M. Beta-Blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 718–729