

Sekundärprävention bei KHK: Was ist unerlässlich?

Von der antithrombotischen Therapie bis zur Polypille -- Autor: R. H. G. Schwinger

Nach einem Myokardinfarkt kann mit sekundärpräventiven Maßnahmen die Krankheitsprogression reduziert und damit die Prognose verbessert werden. Doch die Adhärenz in Bezug auf die Sekundärprävention liegt nur bei etwa 50%. Welche Maßnahmen sind gesichert wirksam und können den Patientinnen und Patienten empfohlen werden?



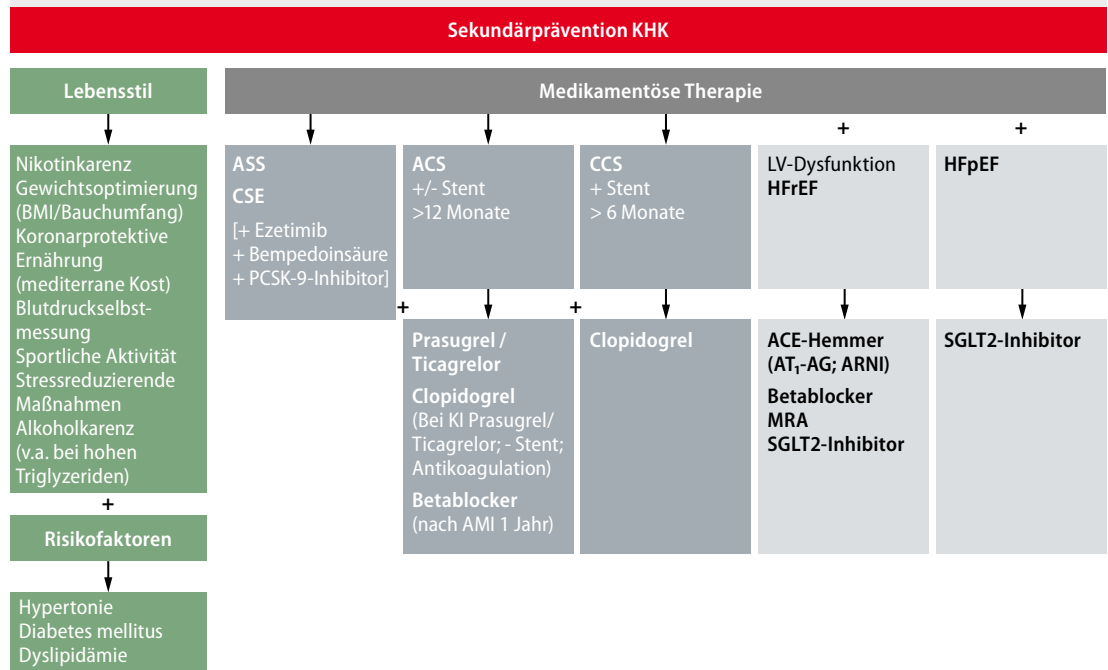
Prof. Dr. med. Robert H. G. Schwinger
Medizinische Klinik II, Klinikum Weiden, Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg, Kliniken Nordoberpfalz AG

Ca. 20% aller Patienten, die die akute Phase eines akuten Koronarsyndroms (ACS) überleben, erleiden im ersten Jahr ein zweites oder ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis. Sekundärprävention ist somit wichtig. Sie besteht aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien [1, 2].

Die medikamentöse Sekundärprävention kann die Symptomatik und Prognose einer koronaren Herzkrankheit (KHK) nachweislich verbessern. Sie verhindert das weitere Fortschreiten der KHK (durch Beeinflussung der Risikofaktoren Gesamt-, LDL-Cholesterin, erhöhter Blutdruck, linksventrikuläre

Hypertrophie, Diabetes mellitus) bzw. stellt den Therapieerfolg (nach perkutaner Koronarintervention [PCI] mit und ohne Stent, Bypass-Op.) sicher (z. B. mittels Thrombozytenaggregationshemmung). Trotz des Wissens um diese sekundärpräventiv effektiven Maßnahmen ist das Rezidivrisiko immer noch hoch. Dies hängt mit der ungenügenden Umsetzung, aber auch mit der Medikamentencompliance zusammen. Die evidenzbasierten Lebensstilempfehlungen – Ernährungsumstellung, sportliche Aktivität, Kontrolle des Body-Mass-Index (BMI), Blutdruckselbstmessung (**Infobox 1**) – sind bezüglich

Abb. 1 Die Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) besteht aus nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapiemaßnahmen*



© R. H. G. Schwinger

Infobox 1 Lebensstil und KHK

Patienten mit KHK sollten Lebensstiländerungen als Basismaßnahmen empfohlen werden. Hierzu gehören Nikotinkarenz, Blutdruckselbstmessung sowie optimale Blutdruckkontrolle, Ratschläge bezüglich einer gesunden, koronarprotektiven Ernährung (mediterrane Kost), Gewichtskontrolle (optimaler BMI, Bauchumfang) und Ermutigung zu regelmäßiger körperlicher Aktivität.

Evidenzbasierte Lebensstilempfehlungen sind bezüglich der Prognose medikamentösen Therapien gleichzusetzen!

der Prognoseverbesserung der medikamentösen Therapie gleichzusetzen!

Antithrombotische Therapie und KHK

Nach Myokardinfarkt (oder Apoplex/transitorischer ischämischer Attacke [TIA]) senkt Aspirin ohne Zeitlimit verschrieben die Letalität um 10% pro Jahr [3]. Die Fortschritte bei Koronarinterventionen im Rahmen eines akuten (ACS) oder chronische Koronarsyndroms (CCS) sind neben der Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten (Stents, technische Ausrüstung) auch der verbesserten medikamentösen Therapie geschuldet. Letztere verhindert Akutthrombosen oder Re-Stenosen.

Wesentlichen Fortschritt brachte die duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTH) mit Aspirin (Acetylsalicylsäure, ASS) und einem P2Y12-Antagonisten und der damit einhergehenden Hemmung von zwei wesentlichen Signalwegen der Thrombozytenaktivierung. Die Einführung von P2Y12-Antagonisten der dritten Generation als Kombinationspartner von Aspirin in der DTH hat die Wirksamkeit, aber auch das Blutungsrisiko erhöht. Das muss bei der Auswahl und Dauer der DTH berücksichtigt werden. Die Möglichkeit, Plättchenfunktionsmessungen durchzuführen, konnte bisher die Therapiesteuerung nicht wesentlich verbessern.

Bei Patienten mit ACS und Z. n. Stentimplantation ist Aspirin mit einem P2Y12-Antagonisten der dritten Generation zu kombinieren. Dabei haben Prasugrel und Ticagrelor ein besseres Nutzen-Risiko-Profil als Clopidogrel. Im direkten Vergleich von Prasugrel und Ticagrelor (ISAR-REACT-5-Studie [4]) schnitt Prasugrel günstiger als Ticagrelor ab. Entsprechend leiten die NSTEMI-ACS-Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) eine IIaB-Empfehlung zugunsten von Prasugrel ab [5].

Bei ACS erfolgt eine DTH unabhängig von einer Stentimplantation, d. h. auch bei konservativer Therapiestrategie und nach Bypass-Op., über 12 Monate und anschließend i. d. R. ASS und Clopidogrel (**Abb. 1**).

Kurzgefasst: ACS und Stent

Bei ACS und Stent besteht die DTH aus Aspirin und einem P2Y12-Antagonisten der dritten Generation über möglichst 12 Monate.

Thrombozytenaggregationshemmung nach elektiver Koronarintervention

Bei stabiler Angina pectoris und Ischämienachweis bzw. Stenting nach intrakoronarer Druckdrahtmessung besteht die DTH aus Aspirin und Clopidogrel [1, 2]. Potentere P2Y12-Antagonisten sind hier weniger geeignet, da nach elektiver Koronarintervention die ischämische Komplikationsrate deutlich reduziert ist. Bei komplexer Koronarmorphologie (z. B. Bifurkationsintervention, verkalkte Koronargefäße) und erhöhtem ischämischen Risiko wird hingegen der erfahrene Interventionalist ggf. auch eine Kombination mit Aspirin und einem potenteren P2Y12-Antagonisten für indiziert halten; das entspricht aber einer Off-label-Verschreibung oder verlängert die Dauer der DTH.

Aufgrund der Weiterentwicklung der Implantationstechnik, aber auch der Stentmaterialien, ist das Stent-Thrombose-Risiko deutlich gesunken (ca. 1% pro Jahr). Somit wurde die Dauer der DTH bei CCS auf 6 Monate reduziert (**Abb. 1**).

Kurzgefasst: CCS und Stent

Bei elektiver Stentimplantation besteht die DTH aus Aspirin und Clopidogrel für ca. 6 Monate.

Thrombozytenaggregationshemmung bei erhöhtem Risiko für Ischämie bzw. Blutung

Bei erhöhtem ischämischen Risiko – nach Einschätzung des Interventionalisten – kann die antithrombotische Therapie intensiviert, d. h. verlängert bzw. Aspirin mit einem potenten P2Y12-Antagonisten kombiniert werden. Auch kann bei einem erhöhten ischämischen Risiko eine Fortführung über 12 Monate hinaus mit Aspirin und reduzierter Dosis Ticagrelor oder die Kombination mit Aspirin und niedrigdosiertem Rivaroxaban erwogen werden.

Bei erhöhtem Blutungsrisiko wird im Wesentlichen die Dauer der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt, mit einer sich dann anschließenden Monotherapie. Somit ist nach individueller Nutzen-Risiko-Einschätzung bei erhöhtem Blutungsrisiko eine Verkürzung der DTH und bei erhöhtem ischämischen Risiko eine Verlängerung denkbar (**Tab. 1**).

Patienten mit KHK und Indikation für eine Thrombozytenaggregationshemmung (DTH nach PCI) sowie Vorhofflimmern mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 oder einer anderen zwingenden Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) müssen zusätzlich zur antithrombozytären Therapie eine OAK erhalten. In der Triple-Therapie ist Aspirin und Clopidogrel in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten bzw. einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK) einzusetzen. Die Dauer der Triple-Therapie sollte so kurz wie möglich sein; sie erfolgt i. d. R. für

10%

kann die Letalität nach Myokardinfarkt (oder Apoplex/TIA) gesenkt werden, wenn Aspirin ohne zeitliche Begrenzung verschrieben wird.

Tab. 1 Entscheidungskriterien für die Dauer und Intensität einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach Koronarintervention

Risikofaktoren für Blutung erhöht bei	Risikofaktoren für Ischämie erhöht bei
Alter > 75 Jahre	Diabetes mellitus
begleitend oralen Antikoagulanzen	Reinfarkt
Niereninsuffizienz	koronarer Mehrgefäßerkrankung
früherer Blutung/Anämie	Niereninsuffizienz
Leberzirrhose	Inflammation
Karzinom	komplexer PCI
Schlaganfall	früherer Stentthrombose
rezenter Operation	

die Dauer des stationären Aufenthalts bzw. für 4 Wochen. Die Dauer der Triple-Therapie ist abhängig vom Ischämie- und Blutungsrisiko und sollte vom Interventionskardiologen festgelegt werden (Tab. 1).

Kurzgefasst: Risikoabwägung bei Thrombozytenaggregationshemmung

Die Intensität sowie die Dauer der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung ist eine klinische Entscheidung, die der Interventionskardiologe in Abwägung des Nutzen-Risikos – ischämisches zu Blutungs-Risiko – treffen sollte.

LDL-Cholesterin: Zielparameter bei ACS/CCS

Die kausale Rolle des LDL-Cholesterins sowie von Apo-Protein-B-enthaltenen Lipoproteinen in der Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen, insbesondere der KHK, ist zweifellos durch genetische Beobachtungs- wie auch durch Interventionsstudien belegt. Dabei korreliert die relative Risikoreduktion für koronare Ereignisse mit der absoluten Reduktion des LDL-Cholesterins – unabhängig von der Art und Weise, wie Cholesterin gesenkt wird [6, 7].

Nach akutem Myokardinfarkt sollten die LDL-Cholesterinwerte auf mindestens 50% vom Ausgangswert bzw. auf Werte < 55 mg/dl reduziert werden. Bei rezidivierenden Ereignissen – Zweitereignis innerhalb von 2 Jahren – sind LDL-Werte < 40 mg/dl das Ziel (Evidenz IIaC) [5, 7].

Initial ist die Therapie mit einer Hochdosis-Statintherapie einzuleiten (Evidenzgrad Ia). Zu den hochwirksamen Statinen gehören Atorvastatin und Rosuvastatin [7]. Nach ca. 4–6 Wochen sollte die LDL-Werte kontrolliert werden. Bei unzureichender Reduktion ist eine Kombination mit Ezetimib bzw. zusätzlich mit Bempedoinsäure zu erwägen [6, 7]. Ist hierdurch der Zielwert nicht zu erreichen oder kann

kein CSE-Hemmer (Statin) eingesetzt werden (Nebenwirkung, Interaktion), sind PCSK-9-Hemmer zu prüfen. Die relative Risikoreduktion ist bei Männern und Frauen sowie bei jüngeren und älteren Personen identisch. Dies gilt wenigstens bis zu einem Alter von 75 Jahren; auch besteht kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes.

Durch eine 4- bis 5-jährige Statinbehandlung können bei Patienten mit KHK die Letalität (meist kardiovaskuläre Letalität) um 13% (Number needed to treat, NNT 67), nicht-tödliche Herzinfarkte um 30% (NNT 45) und die Anzahl der Schlaganfälle um 22% (NNT 91) gesenkt werden [8]. Tab. 2 (Zusatzmaterial online) fasst die medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterins mit unterschiedlichen pharmakodynamischen Therapieansätzen zusammen.

Für das Erreichen von bestimmten Triglyzerid-Konzentrationen gibt es derzeit keine belastbaren Outcome-Daten.

Kurzgefasst: Zielwert LDL-Cholesterin und KHK

Der Zielwert des LDL-Cholesterins (≤ 55 mg/dl) in der Sekundärprävention entspricht den Werten der ESC-Leitlinie zur Dyslipidämie und zum CCS. Er sollte mit Hilfe eines CSE-Hemmers (hochwirksames Statin) meist in Kombination mit einem Resorptionshemmer (Ezetimib) und ggf. mit Bempedoinsäure erreicht werden.

Betablocker

Die günstige Wirkung der Betablocker bei ACS und CCS beziehen sich auf die Frequenzverlangsamung, die negativ inotrope Wirkung und damit die Senkung des Sauerstoffverbrauchs. Es zeigte sich, dass dies insbesondere bei Z.n. Herzinfarkt protektiv war. Die Daten hierzu entstammen aus einer Zeit ohne regelhafte Revaskularisationsstrategie [1, 9, 10, 11]. Mit der heute üblichen PCI-Reperfusionstrategie scheint diese Wirkung weniger ausgeprägt zu sein. Die symptomatische antianginöse Wirksamkeit der Betablocker – Frequenzkontrolle, Schutz vor Katecholaminburst – bleibt jedoch auch in der Reperfusionära erhalten.

Nach Myokardinfarkt reduziert die Gabe von Betablockern für 1 Jahr die Mortalität auch bei alten Patienten (30% der Studienteilnehmer in einer Metaanalyse waren älter als 75 Jahre [10]). Der Einfluss auf das Gesamtüberleben verliert sich aber mit zunehmender Zeit. Hingegen war bei Patienten über 65 Jahren mit stabiler KHK nach perkutaner Koronarintervention, aber ohne vorherigen Myokardinfarkt und ohne Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion [EF] > 40%), der Einsatz von Betablockern weder nach 30 Tagen noch nach 3 Jahren mit einer reduzierten Mortalität assoziiert [11]. Bei Patienten mit KHK führte das Absetzen von Betablockern in den folgenden

Nach Myokardinfarkt reduziert die Gabe von Betablockern für 1 Jahr auch die Mortalität von alten Patienten (> 75 Jahren).

Infobox 2 Grippeimpfung und KHK

Nach Influenzainfektion und -erkrankung besteht innerhalb einer Woche nach positivem Test ein ca. 6-fach höheres Infarkttrisiko im Vergleich zur Kontrolle. Die ständige Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Instituts empfiehlt daher eine jährliche Grippeimpfung für Patienten mit KHK/CCS.

Literatur

als Zusatzmaterial unter springermedizin.de/mmw

Title:

Secondary prevention for coronary heart disease

Keywords:

Coronary heart disease, secondary prevention, ACS, CCS

Autor:

Prof. Dr. med.

Robert H. G. Schwinger

Medizinische Klinik II,
Klinikum Weiden,
Lehrkrankenhaus der Univ.
Regensburg,
Kliniken Nordoberpfalz AG,
Söllnerstraße 16,
D-92637 Weiden i. d. OPf.,
robert.schwinger@kliniken-nordoberpfalz.ag

4 Jahren zu einer deutlichen Zunahme (15%) der kombinierten Rate von Tod und ACS [12].

Für Patienten mit KHK und gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz (HI) oder linksventrikulärer Dysfunktion besteht eine Klasse-I-Empfehlung für Betablocker. Betablocker bei STEMI sind in den aktuellen Leitlinien von einer Klasse-I-Indikation (2008) auf eine Klasse-IIa-Indikation heruntergestuft worden (2013). Liegt keine HI vor, sollten Betablocker bei KHK nur bei symptomatischer Therapie (bei Angina) sowie nur für 1 Jahr nach Myokardinfarkt eingesetzt werden.

Kurzgefasst: Betablocker und KHK

Bei Patienten nach Myokardinfarkt sollten Betablocker für 1 Jahr zur Senkung der Re-Infarktrate sowie der Angina pectoris eingesetzt werden. Am besten untersucht sind Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol. Die Indikation bei HI mit reduzierter linksventrikulärer EF (HFrEF) bleibt unverändert lebenslang bestehen.

ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten/ Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten

Nach der aktuell gültigen Nationalen Versorgungs-Leitlinie KHK [1, 2] besteht aufgrund neutraler bzw. stark kritisierteter günstiger/positiver Studienergebnisse ohne Vorliegen einer HI oder linksventrikulärer Dysfunktion keine prognostische Indikation für ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker oder Aldosteronantagonisten. Auch die ESC-Leitlinie sieht für ACE-Hemmer (oder AT₁-Antagonisten) nur eine Indikation bei Patienten mit KHK (CCS) mit Komorbiditäten wie HI, Hypertonie und Diabetes mellitus vor.

ACE-Hemmer sind indiziert bei Patienten mit KHK (ACS oder CCS), bei denen eine HI, eine linksventrikuläre Dysfunktion oder ein Diabetes mellitus vorliegt. Aldosteron-Antagonisten sind indiziert bei einer Auswurffraktion < 40% nach Koronarereignis oder bei Patienten mit HI oder Diabetes mellitus. Dabei ist auf die Nierenfunktion, insbesondere die glomeruläre Filtrationsrate (GFR, > 30 ml/min) sowie auf die Serum-Kalium-Konzentration zu achten (Abb. 1). Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie bei Patienten mit HI sollte möglichst ein SGLT2-Inhibitor eingesetzt werden.

Blutdruck und KHK

Bei allen Patienten ist eine Normalisierung des Blutdrucks, d. h. systolisch < 140 mmHg anzustreben. Bei Patienten mit KHK ist im Alter zwischen 18 und 69 Jahren der Zielblutdruck systolisch möglichst auf 120–130 mmHg einzustellen; bei Patienten über 70 Jahren auf < 140 mmHg, wenn möglich und wenn dies toleriert wird, auf < 130 mmHg. Die initiale Therapie sollte aus einem ACE-Hemmer (AT₁-Antagonist) in Kombination mit einem Kalziumkanalblocker (alternativ Diuretikum) bestehen.

Kurzgefasst: Medikation und KHK

Bei Patienten mit KHK sind ASS, Statine und – für wenigstens 1 Jahr nach Myokardinfarkt – Betablocker prognostisch wirksam.

Polypille und KHK

In der SECURE-Studie [13] wurde eine Polypille bestehend aus Aspirin, Ramipril und Atorvastatin bei älteren Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt untersucht. Es zeigte sich eine Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zum Standardvorgehen. Die Ergebnisse waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Diabeteserkrankung, Nierenerkrankungen oder früheren Revaskularisationsmaßnahmen. Einer der wesentlichen Faktoren scheint die bessere Adhärenz an die leitliniengerechte Therapie durch die Polypille zu sein. ■

Zusatzmaterial online

Zu diesem Beitrag gibt es unter www.springermedizin.de/mmw Zusatzmaterial: – Tab. 2: Medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterins mit unterschiedlichen pharmakodynamischen Therapieansätzen bzw. deren Kombination

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die Sekundärprävention bei koronarer Herzerkrankung (KHK) hat das Ziel, die Krankheitsprogression zu reduzieren und damit die Prognose zu optimieren durch weniger atherosklerotische Folge- oder Spätkomplikationen wie Rezidivinfarkte oder ischämische Schlaganfälle.
2. Lebensstiländerungen werden als Basismaßnahmen empfohlen. Hierzu gehören Nikotinkarenz, Blutdruckselbstmessung sowie optimale -kontrolle, Ratschläge bezüglich einer gesunden (koronarprotektive) Ernährung (mediterrane Kost), Gewichtskontrolle (optimaler BMI, Bauchumfang) und Ermutigung zu regelmäßiger körperlicher Aktivität.
3. Zu den medikamentösen Maßnahmen gehört, Risikofaktoren (LDL-Cholesterin, erhöhter Blutdruck, linksventrikuläre Hypertrophie, Diabetes mellitus) zu beeinflussen sowie den Therapieerfolg (z. B. durch Thrombozytenaggregationshemmung) zu sichern.
4. Bei Patienten mit KHK sind ASS, Statine und – für wenigstens 1 Jahr nach Myokardinfarkt – Betablocker prognostisch wirksam.