

FORTBILDUNG

Welche Medikamente? Wie lange?

Therapie nach Myokardinfarkt

Patienten, die einen Myokardinfarkt (MI) durchgemacht haben, haben ein hohes Risiko für ein weiteres Ereignis und benötigen ein aggressives medikamentöses und nicht-medikamentöses Management.



PD Dr. med.
Micha T. Maeder
St. Gallen

Les patients qui ont subi un infarctus du myocarde sont à haut risque pour un autre événement, et nécessitent une prise en charge agressive médicamenteuse et non médicamenteuse.

Generelles Behandlungsprinzip

Die medikamentöse Therapie nach MI verfolgt drei unterschiedliche pathophysiologische Ziele:

- ▶ Reduktion des Risikos einer erneuten Koronarthrombose/einer Instent-Restenose,
- ▶ Verhinderung eines ungünstigen linksventrikulären Remodelings und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bzw. Behandlung einer Herzinsuffizienz, und
- ▶ Minimierung einer (residuellen) myokardialen Ischämie. Entsprechend kommen Substanzen zum Einsatz, die:
 - ▶ auf der Ebene der Koronarien wirken,
 - ▶ am linksventrikulären Myokard angreifen, und
 - ▶ die Balance zwischen myokardialen Sauerstoff-Verbrauch und -angebot modifizieren.

Folgende Aspekte sind wesentlich: Wurde akut eine perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention; PCI) durchgeführt? Wurde ein beschichteter (drug-eluting Stent; DES) oder unbeschichteter (bare-metal Stent; BMS) verwendet? Besteht noch eine residuelle Ischämie? Wie ist die linksventrikuläre Pumpfunktion (left ventricular ejection fraction; LVEF) als Resultat des aktuellen MI und allfälliger früherer Ereignisse? Wie sieht das kardiovaskuläre Risikoprofil aus? Diese Faktoren bestimmen im wesentlichen die medikamentöse Therapie nach MI. Hingegen ist diese mit Ausnahme der Wahl der Thrombozytenaggregationshemmer nicht a priori davon

abhängig, ob ein Patient einen ST-Hebungsinfarkt (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) oder einen MI ohne persistierende ST-Hebung (non-ST segment elevation MI; NSTEMI) erlitten hat, wenn sich auch die Richtlinien für die medikamentöse Nachbehandlung von Patienten mit STEMI [1] und NSTEMI [2] geringfügig unterscheiden, wobei dies vor allem die Einschätzung des Evidenzgrades einer Intervention angeht (vgl. Tab. 1).

Substanzen mit Effekt auf die Koronargefässe

Thrombozytenaggregationshemmer

Für alle Patienten mit dokumentierter Koronarer Herzkrankheit (KHK; mit oder ohne MI) ist Aspirin (in der Regel 100 mg/d) eine zeitlich nicht limitierte Dauertherapie. Aktuell wird nach MI praktisch immer eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy; DAPT) durchgeführt, nämlich Aspirin kombiniert mit einem ADP-Antagonisten. Während Clopidogrel (Ladedosis 300-600 mg, dann 75 mg/d) immer noch das Medikament der Wahl nach elektiver PCI darstellt, haben für das Setting des akuten MI zwei neuere Substanzen das Clopidogrel weitgehend abgelöst: Prasugrel (Efient) und Ticagrelor (Brilique) haben gegenüber Clopidogrel Vorteile bezüglich der Reduktion ischämischer Ereignisse, wobei es gewisse Unterschiede im Indikationsspektrum für Prasugrel und Ticagrelor gibt. Prasugrel (Ladedosis 60 mg, dann 10 mg/d) kommt prinzipiell nur für Patienten in Betracht, die mit-

tels PCI behandelt werden (vor allem STEMI; bevorzugt gegenüber Ticagrelor). Prasugrel ist kontraindiziert bei Patienten mit früherem Schlaganfall/TIA, da bei diesen Patienten das erhöhte Blutungsrisiko den Gewinn bezüglich ischämischer Komplikationen aufhebt. Bei alten Patienten (>75 Jahre) und Patienten mit tiefem Körpergewicht (<60 kg) ist Prasugrel in der Standard 10 mg-Dosis kontraindiziert. Die reduzierte Dosis von 5 mg (nach der normalen Ladedosis von 60 mg) ist aber auch bei diesen Patienten sicher und wird in vielen Zentren so verwendet. Ticagrelor (Ladedosis 180 mg, dann 2x 90 mg/d) kann bei allen Patienten mit MI eingesetzt werden, auch bei konservativer Therapie (also keine PCI). Prasugrel und Ticagrelor werden analog zu Clopidogrel für 12 Monate nach MI empfohlen, wobei dies auf Expertenmeinungen beruht. Clopidogrel wird nach MI nur noch eingesetzt, wenn Ticagrelor oder Prasugrel nicht gegeben werden können. Als absolut minimale DAPT-Dauer zur Verhinderung einer Stent-Thrombose gelten zur Zeit 1 Monat nach BMS-Implantation und 6 Monate nach DES-Implantation.

Oft kommt bei Patienten mit durchgemachtem MI mit Akut-PCI im Verlauf die Frage auf, ob und wann die DAPT gestoppt werden kann wegen anstehender Operationen. Bezüglich Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor sind die oben genannten minimalen Vorgaben zwingend, es sei denn der Patient ist vital gefährdet, beispielsweise durch eine intrazerebrale Blutung. Einen Monat nach BMS-Implantation und 6 Monate nach DES-Implantation kann Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor zumindest vorübergehend gestoppt werden. Postoperativ soll die Therapie aber wieder aufgenommen werden, damit die 12 Monate DAPT nach MI komplettiert werden. Die meisten nicht-kardialen Operationen können unter Aspirin durchgeführt werden, und Aspirin darf abgesehen von Ausnahmen (Eingriffe mit extrem hohem Blutungsrisiko, z.B. intrakranielle Eingriffe) nicht pausiert werden.

Orale Antikoagulation

Bei vorbestehender Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK; z.B. Vorhofflimmern oder mechanische Herzklappe) oder bei Notwendigkeit einer zumindest vorübergehenden OAK als Folge der Ausbildung eines apikalen Aneurysmas nach MI ist das optimale Vorgehen nicht

klar und beruht weitgehend auf Expertenmeinungen. Prinzipiell werden bei Patienten mit bekannter Indikation für eine OAK bevorzugt BMS verwendet, da dann nur eine einmonatige DAPT zwingend ist, dies mit dem Preis eines höheren Instent-Restenose-Risikos. In diesem Fall wird während eines Monats eine „Triple-Therapie“ (OAK mit INR von 2-0-2.5, Aspirin, Clopidogrel) durchgeführt, wobei diese Behandlung mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko assoziiert

iert ist und aktuell kontrovers diskutiert wird. „Triple-Therapien“ mit Prasugrel oder Ticagrelor werden nicht durchgeführt aufgrund des vermuteten noch höheren Blutungsrisikos. Die aktuellen Richtlinien legen sich bezüglich Dauer der „Triple-Therapie“ nicht fest, sondern halten nur fest, dass diese „minimal“ gehalten werden soll. Auch ist die exakte Therapie nach Abschluss der „Triple-Therapie“ (nur OAK? OAK +Thrombocyten-Aggregationshemmer?) nicht definiert und

TAB. 1 Medikamentöse Behandlung von Patienten nach Myokardinfarkt				
Medikament	Wer	Dauer	Klasse	Evidenz
Aspirin	alle Patienten	zeitlich unlimitiert	I	A
DAPT (Aspirin + Prasugrel oder Ticagrelor)	Patienten mit PCI, Minimalvorgaben: • nach PCI mit BMS • nach PCI mit DES	12 Monate (Dauer entspricht Evidenzklasse C) 1 Monat 6 Monate	I IIb	A C B
Primär Aspirin + Ticagrelor	Patienten ohne PCI	12 Monate	I	C
OAK	Patienten mit linksventrikulärem Thrombus	minimal 3 Monate	IIa	B
„Triple-Therapie“ (OAK+Aspirin +Clopidogrel)	Patienten mit Indikation für OAK und St. n. PCI im Rahmen des MI	„minimal“ (mindestens 1 Monat), in der Regel durch PCI-Operateur definiert	I	C
Protonenpumpen-Inhibitor	alle Patienten unter DAPT mit erhöhtem Blutungsrisiko*	während Dauer DAPT	IIa	C
Statin	alle Patienten	zeitlich unlimitiert, LDL-C<1.8 mmol/l	I** I***	A** B***
ACE-Hemmer	• LVEF<40% • Herzinsuffizienz • Vorderwandinfarkt • Diabetes • arterielle Hypertonie • chronische Nephropathie • alle anderen Patienten	Beginn in ersten 24 h nach MI, zeitlich unlimitiert offen	I IIa** I***	A A** B***
ARB (primär Valsartan)	Patienten mit Indikation für ACE-Hemmer, die ACE-Hemmer aber nicht tolerieren	wie ACE-Hemmer	I	B
Betablocker (kein Atenolol)	• LVEF<40% • Herzinsuffizienz • alle anderen Patienten	zeitlich unlimitiert offen	I IIa	A C
Verapamil	bei absoluter Kontraindikation gegen Betablocker, keine Herzinsuffizienz	offen	IIb	B
Eplerenone	LVEF<40% plus • Herzinsuffizienz oder • Diabetes; keine Niereninsuffizienz, keine Hyperkaliämie	zeitlich unlimitiert	I** I***	B** A***

*definiert als frühere gastrointestinale Blutung oder mehrere Risikofaktoren (fortgeschrittenes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien, Steroide, nicht-steroidale Antirheumatika, H. pylori-Infektion)
 **Richtlinien für Behandlung von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) [1]
 ***Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt ohne persistierende ST-Hebung (non-ST segment elevation MI; NSTEMI) [2]

Abkürzungen: ACE-Hemmer: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker, BMS: bare metal stent, DAPT: dual antiplatelet therapy, DES: drug-eluting stent, KHK: Koronare Herzkrankheit, LDL-C: low density lipoprotein-Cholesterin, LVEF: left ventricular ejection fraction, MI: Myokardinfarkt, OAK: orale Antikoagulation, PCI: percutaneous coronary intervention

wird individuell vom behandelnden interventionellen Kardiologen festgelegt.

Lipid-modifizierende Therapie

Statine haben einen festen Platz in der Sekundärprophylaxe nach MI bzw. bei jedem Patienten mit bekannter KHK. Eine hochdosierte Statin-Therapie (sehr gut dokumentiert: Atorvastatin 80 mg/d) soll bei fehlender Kontraindikation während der Akut-Hospitalisation frühzeitig eingeleitet bzw. fortgeführt werden. Der aktuelle Zielwert für das low-density-lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) beträgt <1.8 mmol/l. Ob dieses Ziel erreicht worden ist, soll 4-6 Wochen nach MI überprüft werden. Die Statin-Therapie erfolgt zeitlich unlimitiert analog allen anderen Massnahmen der Sekundärprophylaxe (Nikotinabstinenz, körperliche Aktivität, Optimierung von Ernährung und Körpergewicht, optimales Management eines Diabetes mellitus).

Der Wert von Substanzen, welche das high-density-lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin) modifizieren, ist nach wie vor nicht etabliert in der Sekundärprophylaxe bei KHK. Zwei grosse Studien (Torcetrapid, Dalcetrapid) sind bezüglich klinischer Endpunkte enttäuschend ausgefallen (Uebermortalität bzw. neutrales Resultat), ob schon das HDL-Cholesterin signifikant angehoben werden konnte.

Linksventrikuläres Remodeling/Herzinsuffizienz

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)

Eine frühzeitige Therapie (innerhalb 24 h nach MI) mit einem ACE-Hemmer wird empfohlen für alle Patienten mit MI mit Herzinsuffizienz, Vorderwand-Lokalisation, eingeschränkter LVEF und Diabetes. Eine klare, zeitlich unlimitierte Indikation für einen ACE-Hemmer besteht bei Patienten mit LVEF<40% mit oder

ohne Symptome einer Herzinsuffizienz sowie Patienten mit Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz. Die Richtlinien halten fest, dass ein ACE-Hemmer grundsätzlich für alle Patienten nach MI in Betracht gezogen werden soll bei fehlender Kontraindikation (Klasse IIa-Indikation). Bei Patienten mit stattgehabtem MI und nicht ausreichend kontrolliertem Blutdruck bietet sich ein ACE-Hemmer sicher als erste Wahl an. Bei revaskularisierten, normotonen Patienten mit erhaltener LVEF ist ein ACE-Hemmer aber nicht zwingend. Für Patienten, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sind Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB, vor allem Valsartan) im Post-MI-Setting eine gut dokumentierte Alternative.

Betablocker

Eine perorale Behandlung mit einem Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol; nicht Atenolol) ist für alle Patienten nach MI mit Herzinsuffizienz oder asymptomatischer signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF <40%) zeitlich unlimitiert indiziert. Obschon die Datenlage diesbezüglich aus der Vor-Akut-PCI-Aera stammt, werden Betablocker nach MI in der Regel auch bei weniger schwer eingeschränkter LVEF gegeben, was einer Klasse IIa-Empfehlung entspricht. Oft wird die Therapie in dieser Situation auf ein Jahr beschränkt und dann bei Nachweis einer global normalen LVEF abgesetzt. Generell gilt, dass eine tiefe Ruhe-Herzfrequenz (<70/min) prognostisch günstig ist. Der Effekt einer Betablocker-Therapie soll im Verlauf mittels EKG und Ergometrie überprüft werden. Für eine exzessive Betablockade bei revaskularisierten Patienten mit erhaltener LVEF gibt es keine Grundlage. Entsprechend muss die Therapie gemäss Ergometrie angepasst werden (ggf. auch reduziert). Für Patienten mit einer Kontraindikation bezüglich Betablocker (z.B. Asthma bronchiale) ist der Kalzium-Kanal-Blocker Verapamil eine Option, nicht aber bei LVEF <40%.

Mineralokortikoid-Antagonisten

Für Patienten, bei denen 3-14 Tage nach MI eine LVEF <40% und klinisch eine Herzinsuffizienz oder ein Diabetes dokumentiert werden, bringt die Gabe von Eplerenone 25-50 mg/d bei etablierter Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker einen zusätzlichen Vorteil. Falls im Verlauf eine LVEF <35% mit Symptomen einer Herzinsuffizienz persistiert, besteht langfristig eine Indikation für Eplerenone (NYHA II) oder Spironolactone (NYHA III/IV).

Behandlung der Ischämie

Prinzipiell wird bei einer akuten Koronarintervention im Rahmen eines MI nur das für das Ereignis verantwortliche Gefäss behandelt. Zusätzliche relevante Läsionen in anderen Gefässen werden in einer zweiten elektiven Sitzung angegangen. Gewisse Läsionen sind aber auch gar nicht angebar und werden bewusst belassen. Bei sehr polymorbiden Patienten wird unter Umständen (stark eingeschränkte Nierenfunktion, hohes Blutungsrisiko) ganz auf eine PCI im Rahmen des akuten MI verzichtet. Somit kann nach MI eine Ischämie in variablem Ausmass persistieren, die symptomatisch behandelt werden muss. Dafür bieten sich verschiedene Medikamente an. Diese Medikamente haben mit Ausnahme der Betablocker einen rein symptomatischen Effekt und können in Abhängigkeit von der Symptomatik ein- und auch wieder abgesetzt werden.

Betablocker

Betablocker stellen in diesem Kontext die erste Wahl dar, vor allem wenn die LVEF eingeschränkt ist, und ein Betablocker auch aus prognostischen Gründen indiziert ist (vgl. oben).

Take-Home Message

- ◆ Eine duale Thrombocytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy; DAPT) mit Aspirin + Prasugrel oder Aspirin + Ticagrelor ist nach Myokardinfarkt für eine Dauer von 12 Monaten empfohlen
- ◆ Die absolute minimale DAPT-Dauer beträgt 1 Monat nach Implantation eines bare-metal Stents und 6 Monate nach Implantation eines drug-eluting Stents
- ◆ Eine Therapie mit einem Statin mit einem Ziel-LDL-Cholesterin <1.8 mmol/l ist für alle Patienten nach Myokardinfarkt zeitlich unlimitiert indiziert
- ◆ Ein ACE-Hemmer und ein Betablocker sind für alle Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt und LVEF <40% und/oder Herzinsuffizienz zeitlich unlimitiert indiziert

Message à retenir

- ◆ Une double thérapie antiplaquettaire (dual antiplatelet therapy; DAPT) avec l'aspirine + prasugrel ou l'aspirine + ticagrelor est recommandée après un infarctus du myocarde pendant une période de 12 mois
- ◆ Le minimum absolu de la durée de DAPT est de 1 mois après l'implantation d'un bare-metal stent et 6 mois après l'implantation d'un drug eluting stent
- ◆ Le traitement par une statine avec une valeur cible de LDL-C <1,8 mmol/l est indiqué chez tous les patients après un infarctus du myocarde pendant un temps illimité
- ◆ Un inhibiteur de l'ECA et un bêta-bloquant sont indiqués pendant un temps illimité pour tous les patients ayant subi un infarctus du myocarde et une FEVG <40% et/ou une insuffisance cardiaque

Kalzium-Kanal-Blocker

Für Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion stellen Kalziumkanalblocker eine gute Option zur antiischämischen Therapie dar, insbesondere wenn auch eine arterielle Hypertonie vorliegt. Primär werden Dihydropyridine vom Typ Amlodipin zusätzlich zu Betablockern eingesetzt. Nicht-Dihydropyridine (am besten studiert: Verapamil) kommen in Frage bei absoluter Kontraindikation hinsichtlich Betablocker. In dieser Situation bringt Verapamil auch einen Nutzen bezüglich Prognose. Bei vermuteten Vasospasmen stellen Kalziumkanalblocker die Therapie der Wahl dar.

Andere Substanzen

Die folgenden Substanzen kommen ebenfalls zur Behandlung einer myokardialen Ischämie in Frage: Langzeitnitrate (nitratfreies Intervall beachten), Molsidomin (NO-Donor; auch im nitratfreien Intervall, keine Toleranzentwicklung), Ivabradin (selektiver Sinus-

knoteninhibitor, der ausschliesslich die Herzfrequenz senkt; insbesondere auch wenn die LVEF signifikant eingeschränkt ist), Nicorandil (Kaliumkanalöffner und NO-Donor) und Ranolazine (Natriumkanal-Blocker; verbessert linksventrikuläre Relaxation und verlängert Diastole). Eine detaillierte Diskussion der Therapie der stabilen Angina pectoris kann anderswo gefunden werden [3].

PD Dr. med. Micha T. Maeder

Fachbereich Kardiologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen
micha.maeder@kssg.ch

Literatur:

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-619
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
3. Maeder MT, Engel RP, Rickli H. Medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris. *Altbewährtes und Neues. Schweiz Med Forum* 2010;10:746-752