Internist (1986) 27:525–540

Der Internist
© Springer-Verlag 1986

Wann ist ein Patient mit koronarer Herzerkrankung optimal behandelt?*

S. Silber
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München, (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Die koronare Herzerkrankung stellt aufgrund ihrer Häufigkeit und Bedrohlichkeit die wichtigste Herausforderung an unsere heutige Medizin dar.

Der Definition einer koronaren Herzerkrankung wird allgemein eine „signifikante" Einengung mindestens einer größeren Koronararterie um 50–75% zugrundegelegt, da hier eine hämodynamische Wirksamkeit angenommen wird. Wie wir heute wissen, ist diese Annahme jedoch falsch, da bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zwischen dem Stenosegrad und dem Ausmaß der Koronarreserve keine Beziehung besteht. Somit muß festgestellt werden, daß sich der Begriff „koronare Herzerkrankung" nur auf die Koronaranatomie bezieht und in keiner Weise die funktionellen Konsequenzen erfaßt, die jedoch Symptomatik und Prognose bestimmen.

Das langfristige Ziel unserer therapeutischen Bemühungen besteht aber nicht in der Behandlung von Koronarstenosen per se, sondern in einer möglichst weitgehenden Reduktion der den Patienten gefährdenden funktionellen Folgen (Abb. 1). Dieses Vorgehen beinhaltet eine optimale Reduktion des gesamten Ausmaßes der Myokardischämie (Angina pectoris bzw. deren Äquivalente, stumme Ischämie) einschließlich eines akuten Infarktes sowie eine sinnvolle Reduktion ventrikulärer Arrhythmien, die Besserung einer Herzinsuffizienz und das Streben, das Leben unserer Patienten zu verlängern.

Ziel der folgenden Arbeit ist es, den aktuellen Stand in der Therapie der koronaren Herzerkrankung unter dem Gesichtspunkt der Optimierung zusammenfassend darzustellen und ein praktisches, wenn auch aufwendig anmutendes Konzept der Therapiekontrolle zu diskutieren.

Klinische Manifestationen einer koronaren Herzerkrankung und therapeutische Möglichkeiten

Der plötzliche (unerwartete) Herztod

Für zahlreiche Menschen ist der plötzliche und unerwartete Herztod die erste und leider auch gleichzeitig die letzte Manifestation der koronaren Herzerkrankung. Der plötzliche Herztod tritt, wie wir heute aufgrund zahlreicher, während des Ereignisses registrierter Langzeit-EKG's wissen, meist durch eine in Kammerflimmern degenerierende ventrikuläre Tachykardie ein. Bei plötzlichem Herztod ist fast immer eine zugrundeliegende organische Herzerkrankung feststellbar. In ca. 90% der Fälle besteht eine koronare Herzerkrankung.

Eine exakte, allgemein anerkannte Definition des plötzlichen Herztodes ist bislang leider nicht erfolgt. In Abweichung von der 1969 vorgeschlagenen AHA-Definition ist ein Zeitintervall von maximal 1 h zwischen Symptombeginn und Tod vorzuziehen. Ferner muß der Begriff plötzlicher Herztod

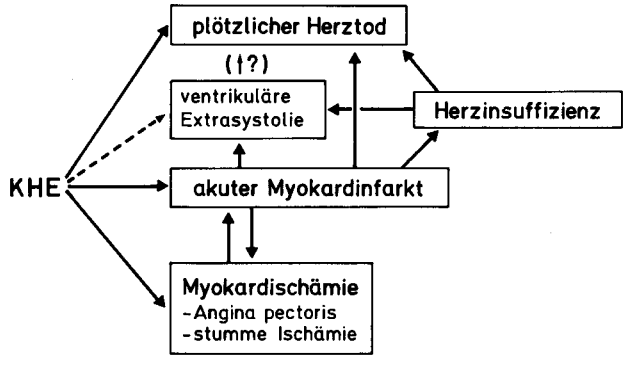

Abb. 1. Klinische Manifestationen einer koronaren Herzerkrankung (KHE) und ihre wichtigsten Querverbindungen

* Herrn Prof. Dr. E. Buchborn zum 65. Geburtstag gewidmet

von anderen Angaben, wie der Gesamtmortalität (genauer eigentlich Letalität) und der kardiovaskulären Mortalität, die auch cerebrale Ereignisse, Herzwandrupturen oder disseziierende Aortenaneurysmen miteinschließt, differenziert werden.

Therapie

Reanimation

Das zentrale Problem einer sofortigen Reanimation besteht im Zeitintervall bis zum Eintreffen rettender Hilfe. Wenn auch die Überlegungen einer allgemeinen, gründlichen Ausbildung von Laien attraktiv erscheint, so ist eine Effektivität dieses Prinzips weitgehend utopisch. Es muß aber ernsthaft diskutiert werden, ob zumindest Familienangehörige bzw. Lebenspartner kardial hochgradig gefährdeter Patienten (s. unten) in den Grundkenntnissen der Herzmassage und der künstlichen Beatmung unterrichtet werden sollen, um die Zeitdifferenz bis zum Eintreffen des Arztes wirksam zu überbrücken.

Prophylaxe des plötzlichen Herztodes

Bei *akutem* Herzinfarkt haben sich zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes – allerdings mit Einschränkungen – thrombolytische Substanzen, Nitrate und Betablocker als nützlich erwiesen (s. unten).

Im *chronischen* Stadium einer koronaren Herzerkrankung ist in zahlreichen, prospektiven kontrollierten Studien eine statistisch signifikant geringere Häufigkeit des plötzlichen Herztodes sowohl nach Bypass-Operation als auch unter der Einnahme einiger Beta-Blocker – zumindest in Untergruppen – nachgewiesen worden.

Die meisten Daten beziehen sich auf die sogenannte Sekundärprophylaxe, d.h. Verhinderung von kardialen Ereignissen, insbesondere des plötzlichen Herztodes, nach bereits abgelaufenem Myokardinfarkt. Zwar erleichtert diese Patientenauswahl erheblich die Durchführung großangelegter Studien in Bezug auf die Erfassung koronarkranker Patienten, eine Übertragung der Ergebnisse auf die Primärprophylaxe ist jedoch nach strengen Gesichtspunkten nicht gestattet. Man mag dagegen anführen, daß die koronare Herzerkrankung durch ihren chronischen Verlauf charakterisiert ist und ein Infarkt kein grundlegend hiervon abzugrenzendes Ereignis darstellt.

Die Bypass-Operation. Während der Stellenwert der Ballon-Dilatation bezüglich einer Prognoseverbesserung bislang nicht gesichert ist, beziehen wir unsere Informationen über den lebensverlängernden Wert einer koronaren Bypass-Operation im wesentlichen aus 3 randomisierten Studien: Die in den USA durchgeführte Veterans Administration (VA) Studie an 686 Patienten schloß die Patienten zwischen Januar 1972 und Dezember 1974 ein und die dann in Europa ins Leben gerufene Untersuchung (ECSS) an 768 Patienten zwischen September 1973 und März 1976. Die letzte große Bypass-Studie (CASS) rekrutierte die Patienten in den USA zwischen August 1975 und Mai 1979.

Während in die CASS-Studie nur Patienten mit leichter oder fehlender Angina pectoris aufgenommen wurden (Schweregrad ≤ 2), war der Schweregrad der Angina pectoris als Einschlußkriterium in den beiden anderen Untersuchungen nicht näher festgelegt. Als weitere Einschlußkriterien galten für die VA-Studie eine linksventrikuläre Auswurffraktion (EF) $\geq 25\%$ bei Vorliegen mindestens einer 1-Gefäßerkrankung, für die ECSS-Studie eine EF $\geq 50\%$ bei mindestens 2 stenosierten Gefäßen und für die CASS-Studie eine EF $\geq 35\%$ bei mindestens einem eingeengten Gefäß. Die Operations-Mortalität ging im Laufe dieser 3 Studien erfreulicherweise von 5,6% (VA) über 4,8% (ECSS) auf 1,4% (CASS) zurück. Auch die Verschlußrate der Bypass-Implantate nahm deutlich von 31% (VA) auf 10% (CASS) ab, während das Ausmaß der Revaskularisation von durchschnittlich 2,0 Anastomosen pro Patient (VA) über 2,2 (ECSS) auf 2,7 (CASS) anstieg.

Die bis heute aus diesen 3 Studien vorliegenden Daten beziehen sich auf einen Beobachtungszeitraum von 11 (VA) bzw. 8 Jahren (ECSS, CASS): Überraschenderweise konnte die Bypass-Operation keinen prophylaktischen Effekt auf eine Infarktverhütung nachweisen. Eine signifikante lebensverlängernde Wirkung der Bypass-Operation war lediglich in der ECSS zu beobachten, während sich die mittlere 1-Jahresmortalität nicht-operierter von der operierter Patienten in den beiden amerikanischen Studien nicht unterschied (Tabelle 1). Betrachtet man die Untergruppen entsprechend dem Gefäßbefall, so steht außer Diskussion, daß operierte Patienten mit $\geq 50\%$–75%iger Hauptstammstenose eine höhere Lebenserwartung aufweisen (VA, ECSS). So war die mittlere 1-Jahresmortalität medikamentös behandelter Patienten mit Hauptstammstenose von 9% signifikant höher als die der Operierten mit 3%. Allerdings ergab die rückblickende Analyse der Patienten mit Hauptstammstenose geringeren Grades ($<50\%$) keinen Vorteil der Bypass-Operation (VA). Ferner konnten alle 3 Studien übereinstimmend nachweisen, daß Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung unter prognostischen Gesichtspunkten nicht von einer Bypass-Operation profitieren (Tabelle 1). Bei der Gesamtbetrachtung von Patienten mit einer 2- oder 3-Gefäßerkrankung war nur in der ECSS eine signifikant höhere Lebenserwartung operierter Patienten festzustellen, während sowohl die VA- als auch die CASS-Studie für diese Patienten im Mittel keinen Vorteil erkennen ließ (Tabelle 1). Nach Untergruppenbildung der ECSS-Daten in Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung war ein Effekt der Bypass-Operation nur noch bei zusätzlichem Vorliegen einer proximalen LAD-Stenose erkennbar (2,6% vs. 1,3%), während sich operierte Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung ohne proximale LAD-Stenose bei einer 1-Jahresmortalität

Tabelle 1. Mittlere 1-Jahresmortalität medikamentös behandelter (med) und Bypass-operierter (OP) Patienten der 3 großen Bypass-Studien. Die Zahlen sind für das gesamte Patientengut (alle Pat.) sowie nach Unterteilung in Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung (1-GFE), 2-Gefäßerkrankung (2-GFE) und 3-Gefäßerkrankung (3-GFE) angegeben. Übereinstimmend besteht bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung kein Unterschied zwischen Medikation und Operation. Während in den beiden amerikanischen Studien (VA und CASS) auch bei Patienten mit einer 2- oder 3-Gefäßerkrankung kein signifikanter Vorteil der Bypass-Operation gezeigt werden konnte, fand sich in der europäischen Studie (ECSS) eine signifikant niedrigere Mortalität in den operierten Gruppen

Studie	Beobachtungsdauer (Jahre)	Mittlere 1-Jahresmortalität (%)							
		alle Patienten		1-GFE		2-GFE		3-GFE	
		med	OP	med	OP	med	OP	med	OP
VA	11	3,9	3,8	3,2	2,7	2,8	4,1	4,5	4,0
ECSS	8	2,5	1,4	2,0	1,8	2,1	1,3	3,4	1,1
CASS-rand.	8	2,0	1,6	1,4	1,1	1,7	1,7	2,4	1,7

Tabelle 2. Mittlere, aus einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren berechnete 1-Jahresmortalität medikamentös behandelter (med) und Bypass-operierter (OP) Patienten der randomisierten CASS-Daten, unterteilt nach normaler (EF ≥ 50%) und erniedrigter (EF < 50%) linksventrikulärer Auswurffraktion. Die Zahlen sind für alle Patienten der jeweiligen Gruppe sowie nach Unterteilung in Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung (1-GFE), 2-Gefäßerkrankung (2-GFE) und 3-Gefäßerkrankung (3-GFE) angegeben. Während bei den Patienten mit normaler EF kein Vorteil der Bypass-Operation erkennbar war, ließ sich der signifikant lebensverlängernde Effekt einer Operation bei den Patienten mit erniedrigter EF vor allem auf die Untergruppe der Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung zurückführen

Mittlere 1-Jahresmortalität (%)															
EF ≥ 50%:								EF < 50%:							
alle Patienten		1-GFE		2-GFE		3-GFE		alle Patienten		1-GFE		2-GFE		3-GFE	
med	OP	med	OP	med	OP	med	OP	med	OP	med	OP	med	OP	med	OP
1,3	1,3	1,1	1,1	1,1	1,4	1,3	1,4	3,7	1,6	4,0	2,0	3,6	3,0	5,0	1,7

von 1,4% nicht von den medikamentös behandelten (1,8%) unterschieden.

Der zentrale Punkt bei der Betrachtung der Effektivität einer Bypass-Operation bezüglich einer Lebensverlängerung ist die linksventrikuläre Pumpfunktion, die in der Regel als Auswurffraktion angegeben wird. Die in diesem Zusammenhang am besten analysierten Daten sind der CASS-Studie zu entnehmen (Tabelle 2): So fand sich für die gesamte Gruppe der Patienten mit normaler linksventrikulärer Auswurffraktion (EF ≥ 50%) kein Effekt, während die Patienten mit einer erniedrigten EF (< 50%) eindeutig profitierten. Allerdings läßt die Untergruppenanalyse nach der Anzahl der betroffenen Gefäße sogar bei Patienten mit einer 1- oder 2-Gefäßerkrankung und einer EF < 50% keinen Vorteil der Operation erkennen (Tabelle 2). Lediglich Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung und einer EF < 50% hatten operiert eine höhere Lebenserwartung (Tabelle 2), insbesondere, wenn während der Ergometrie eine Angina pectoris auftrat (Tabelle 3). Diese Ergebnisse stimmen in ihrer Tendenz gut mit der VA-Studie überein, die nach 11jähriger Beobachtungszeit für operierte Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung und einer EF < 50% eine mittlere 1-Jahresmortalität von 4,5% ergab, während die vergleichbaren nichtoperierten Patienten eine signifikant höhere 1-Jahresmortalität von 5,6% aufwiesen. Als nach wie vor unklar muß im Gegensatz hierzu die Effektivität einer Bypass-Operation bei Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung und normaler EF angesehen werden: Hier stehen die ECSS-Daten (s. oben) im Widerspruch zu den beiden amerikanischen Studien, die bei diesen Patienten keinen lebensverlängernden Effekt einer Operation zeigen konnten.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz wäre die Tatsache, daß im Vergleich zu den amerikanischen Studien in Europa ein größerer Anteil schwerkranker Patienten randomisiert wurde: So lag der Anteil von Patienten mit einer Angina pectoris vom Schweregrad III in der ECSS bei 42%, in der CASS-Studie aber wurden diese Patienten a priori ausgeschlossen. Dies wird auch durch den Anteil von Patienten mit objektiv nachgewiesener Belastungsischämie erhärtet: In der ECSS-Studie hatten 89% der belasteten Patienten ein pathologisches Belastungs-EKG, in der CASS-Studie dage-

Tabelle 3. Mittlere 1-Jahresmortalität medikamentös behandelter (med) und Bypass-operierter (OP) Patienten in Abhängigkeit vom Ergebnis des Belastungs-EKG und des Auftretens von Angina pectoris (AP) während der Ergometrie in Verbindung mit einer erniedrigten linksventrikulären Auswurffraktion (EF <50%). Die Daten beziehen sich auf einen Beobachtungszeitraum von 8 (ECSS) bzw. 7 (CASS) Jahren

	Mittlere 1-Jahresmortalität (%)					
	pathologisches Bel.-EKG		normales Bel.-EKG		AP bei Ergometrie und EF <50%	
	med	OP	med	OP	med	OP
ECSS	2,9	1,3	–	–	–	–
CASS						
nicht-randomisiert	3,0	2,3	1,6	2,4	–	–
randomisiert	1,4	1,6	2,0	1,4	4,4	0

gen nur 57%. Leider sind nicht alle Patienten präoperativ belastet worden, der Anteil von Patienten mit belastungsinduzierter, pathologischer ST-Streckensenkung der VA-Studie ist bislang nicht veröffentlicht. Wahrscheinlich wurde die mögliche Bedeutung eines pathologischen Belastungs-EKG's für den Erfolg einer Bypass-Operation zu spät erkannt: Patienten mit einem pathologischen Belastungs-EKG scheinen von einer Bypass-Operation eher zu profitieren (Tabelle 3). Die Daten der randomisierten CASS-Studie allerdings lassen dies wieder in Zweifel stellen (Tabelle 3). Hingewiesen sei auch auf die signifikant höhere Mortalität operierter Patienten, wenn kein pathologisches Belastungs-EKG vorliegt (Tabelle 3).

Somit kann zusammenfassend festgestellt werden, daß aus prognostischer Sicht eine Bypass-Operation nur bei Patienten mit erhöhtem Risiko indiziert ist. Diese Patienten sind durch eine linksventrikuläre Auswurffraktion von unter 50%, ein – insbesondere bei niedriger Belastungsstufe – pathologisches Belastungs-EKG und gleichzeitig auftretender Angina pectoris charakterisiert. Ein Alter über 50 Jahre, ein pathologisches Ruhe-EKG sowie das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit sprechen zusätzlich für eine Indikation zur Bypass-Operation.

Herztransplantation. Die einzige Therapieform, die neben einer klaren Verbesserung der Symptomatik auch eine dramatische Verbesserung der Prognose von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz bewiesen hat, ist die Herztransplantation. Allerdings besteht zwischen Operations-Bedarf und aktueller Kapazität ein großes Ungleichgewicht.

Nitrate. In 2 retrospektiv analysierten Studien bestehen Hinweise für eine lebensverlängernde Wirkung einer oralen Langzeit-Therapie mit Isosorbid-Dinitrat im chronisch-stabilen Zustand einer koronaren Herzerkrankung. Die Sicherung durch derzeit laufende, prospektive Untersuchungen muß jedoch abgewartet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen seit neuestem erste, prospektive Daten für eine lebensverlängernde Wirkung der medikamentösen Therapie vor: In der amerikanischen V-HeFT-Studie, die 1979 konzipiert wurde und Patienten mit manifester Herzinsuffizienz über mehrere Jahre beobachtete, wurden 3 Gruppen gebildet: Eine mit Digitalis- und Diuretika-Medikation, eine weitere mit zusätzlicher Gabe von Prazosin 20 mg/d und eine weitere mit Digitalis + Diuretika + Hydralazin 300 mg/d + Isosorbid-Dinitrat 160 mg/d. Während die Mortalität der Patienten, die zusätzlich Prazosin erhielten, mit der der „Kontrollgruppe" (nur Digitalis + Diuretika) identisch war, lag die Mortalität der Gruppe, die zusätzlich Hydralazin und Isosorbid-Dinitrat einnahm, kontinuierlich signifikant niedriger: So betrug die Mortalität in der Kontrollgruppe im ersten Jahr rund 19%, in der Hydralazin/Nitrat-Gruppe dagegen rund 12% (Senkung der Mortalität um ca. 38%). Der lebensverlängernde Effekt der Hydralazin/Isosorbid-Dinitrat-Medikation war unabhängig vom Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung. Leider läßt diese wichtige Studie nicht zwischen Hydralazin und Isosorbid-Dinitrat differenzieren. Eine Folgestudie, in der Isosorbid-Dinitrat und ein ACE-Hemmer verglichen werden soll, ist geplant.

Beta-Blocker. Im Vergleich zu anderen Medikamenten besteht mit Beta-Blockern die weitaus größte Erfahrung in der Sekundärprophylaxe: So sind im Rahmen von Beta-Blocker-Studien nach Infarkt bislang rund 30000 Patienten und bei akutem Infarkt rund 10000 Patienten untersucht worden.

Bis dato liegen insgesamt 25 randomisierte Studien vor, die eine Wirkung von Beta-Blockern auf die Überlebensrate von Patienten im Rahmen der Sekundärprophylaxe prüften. Betrachtet man nur die 17 Studien, in denen mehr als 100 Patienten eingeschleust wurden, so errechnet sich eine mittlere Senkung der Mortalität unter Beta-Blockade von $22 \pm 4\%$. Allerdings sollte in diesem Zusam-

Tabelle 4. Prozentuale Angaben der Gesamtmortalität und Häufigkeit des plötzlichen Herztodes der 4 großen Post-Myokardinfarkt (MI)-Betablocker-Studien (jeweils über 1000 Patienten), die einen statistisch signifikanten Effekt der Medikation nachwiesen. Die Angaben sind auf den genannten Beobachtungszeitraum zu beziehen. Der prozentuale relative Effekt einer Beta-Blocker-Gabe errechnet sich aus dem Unterschied zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (Kontr.) und der Beta-Blockergruppe (BB). Während die Atenolol- bzw. Metoprolol-Studien die Patienten im akuten Infarktgeschehen aufnahmen, wurden Propranolol und Timolol erst ab frühestens dem 5. Tag nach Schmerzereignis verabreicht

Beta-Blocker Dosierung	Studie	Patient.-Anzahl	Aufnahme nach MI	Beobachtungszeitraum	Gesamtmortalität (%)			Plötzlicher Herztod (%)		
					Kontr.	BB	rel. Eff.	Kontr.	BB	rel. Eff.
Atenolol 1 × 5-10 mg i.v. 1 × 100 mg/d p.o.	ISIS	16027	<12 h	1 Woche	3,9 (kardiovask. Mortal.)	4,5	15	–	–	–
Metoprolol 1 × 15 mg i.v. 2 × 100 mg/d p.o.	Göteborg	1395	0–2 Tg.	3 Monate	8,9	5,7	36	4,3	2,7	37
				2 Jahre	17,2	13,2	23	–	–	–
Propranolol 3 × 60–3 × 80 mg/d p.o.	BHAT	3837	5–21 Tg.	25 Monate	9,8	7,2	26	4,6	3,3	28
Timolol 2 × 10 mg/d p.o.	Norweg.	1884	7–28 Tg.	33 Monate	21,9	13,3	39	13,9	7,7	47

menhang nicht allgemein von „den Beta-Blockern" gesprochen werden, da die Analyse der 9 Studien (8354 Patienten), in denen Beta-Blocker mit ISA (intrinisische sympathomimetische Aktivität) verabreicht wurden, keine signifikante Senkung der Mortalität zeigte, während die 16 Studien (11575 Patienten), in denen Beta-Blocker ohne ISA verabreicht wurden, eine signifikante Reduktion der Mortalität von 10,3% auf 7,5% ergaben. Somit ist die Verschreibung von Beta-Blockern ohne ISA aus prognostischer Indikation bei koronarer Herzerkrankung den Beta-Blockern mit ISA vorzuziehen.

Betrachtet man ausschließlich die Studien, in denen mehr als 1000 Patienten eingeschleust wurden, so kann man heute 4 Beta-Blockern eine gesicherte lebensverlängernde Wirkung zuschreiben: Die im Vergleich zur „unbehandelten" Gruppe signifikant niedrigere Mortalität unter Atenolol (z.B. Tenormin®), Metoprolol (z.B. Beloc®), Propranolol (z.B. Dociton®) und Timolol (z.B. Temserin®) geht einschließlich der geprüften Dosierungen aus Tabelle 4 hervor. In 2 dieser Studien erfolgte die erste Beta-Blocker-Gabe noch während des Akut-Stadiums (Atenolol, Metoprolol, sogen. „frühe Aufnahme"), in den anderen beiden Studien ab dem 5. bzw. 7. Tag nach Infarkt (Propranolol, Timolol, sogen. „späte Aufnahme"). Beim Vergleich der jeweils angegebenen Mortalität muß die unterschiedliche Beobachtungszeit berücksichtigt werden (Tabelle 4).

Die Analyse von Untergruppen mit „niedrigem" Risiko (normale linksventrikuläre Pumpfunktion, keine Myokardischämie, keine komplexen Rhythmusstörungen) läßt leider keinen bzw. einen nur unbedeutenden positiven Effekt der Beta-Blockade erkennen (Tabelle 5). Dagegen profitieren Patienten mit „hohem" Risiko (Patienten über 60 J., Reinfarkt, Herzinsuffizienz, Z.n. Reanimation, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Post-Infarkt-Angina) eindeutig von der Verabreichung eines der geprüften Beta-Blocker (Tabelle 5). Also kann als Faustregel gelten, daß ein Patient umso mehr von einer Beta-Blockade in Bezug auf eine Lebensverlängerung profitiert, je „älter und kränker" er ist. Allerdings machten Patienten mit „hohem" Risiko in den Studien einen durchschnittlichen Anteil von nur einem Drittel aus. Zu bedenken ist, daß in diesen Studien bis zu 50% der in Betracht kommenden Patienten wegen Beta-Blokker-Kontraindikationen von vorneherein ausgeschlossen wurden.

Kalzium-Antagonisten. Obwohl das Ergebnis der SPRINT-1-Studie mit 3 × 10 mg Nifedipin pro Tag nicht einmal eine Tendenz erkennen ließ (1-Jahresmortalität in der Placebogruppe = 5,6%, in der Nifedipingruppe 5,8%) müssen die Daten der begonnenen SPRINT-2-Studie mit einer Nifedipin-Dosierung von 3 × 20 mg/d abgewartet werden. Allerdings darf nicht unerwähnt bleiben, daß ein großer Teil der Patienten der SPRINT-Studien bereits unter Beta-Blockade stand, (auch die Placebogruppe!), so daß evtl. zusätzliche Nifedipin-Effekte gar nicht zum Tragen kommen konnten. Die dänische Infarktstudie mit Verapamil (3 × 120 mg/d) über 6 Monate zeigte in der Tendenz ein positives Ergebnis (Senkung der Mortalität um 8%, allerdings nicht signifikant). Eine Folgestudie an 2200 Patienten läuft zur Zeit als Spätinterventionsstudie in Dänemark, eine weitere an 2500 Patienten in Italien (CRIS-Studie, jeweils 3 × 120 mg Verapamil/d). Die Ergebnisse der zur Zeit laufenden INTACT-Studie mit 60–80 mg Nifedipin/d (Progression/Regression der koronaren Herzerkran-

Tabelle 5. Die lebensverlängernde Wirkung einer Beta-Blockade war nur in Untergruppen nachweisbar: Während Patienten mit „niedrigem" Risiko (s. Text) nicht von einer Beta-Blockade profitierten (n.s. = nicht signifikant), war vor allem bei älteren Patienten mit großem Infarkt ein signifikanter relativer Effekt (rel. Eff.) der Beta-Blockade (BB) im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollgruppen (Kontr.) erkennbar

Beta-Blocker	Patienten-Untergruppen	Beobachtungszeitraum	Mortalität (%)		
			Kontr.	BB	rel. Eff.
Geringes Risiko					
Metoprolol	Olson – kleine Infarkte	3 Jahre	12,1	13,3	n.s.
	Göteborg – niedriges Risiko	3 Monate	5,9	4,6	n.s.
	MIAMI – niedriges Risiko	15 Tage	2,9	3,3	n.s.
Propranolol	BHAT – Pat.alter: 30–59 Jahre	25 Monate	7,4	6,0	n.s.
Hohes Risiko					
Atenolol	ISIS <2 h	1 Woche	6,7	3,2	52
Metoprolol	Olson – große Infarkte	3 Jahre	32,1	12,5	61
	Göteborg – hohes Risiko	3 Monate	7,1	2,7	62
	MIAMI – hohes Risiko	15 Tage	8,5	6,0	29
Propranolol	BHAT: Pat.alter: 60–69 Jahre	25 Monate	14,7	9,8	33
	Hansteen – hohes Risiko	1 Jahr	8,2	4,0	51

kung) und die einer anderen Untersuchung mit Diltiazem (3 × 60 mg/d) bleiben ebenfalls abzuwarten. Zum jetzigen Zeitpunkt muß der Begriff der „kardioprotektiven" Wirkung von Kalzium-Antagonisten unter dem Gesichtspunkt der Mortalitätssenkung als nicht bewiesen gelten.

Anti-Arrhythmika. Es ist bekannt, daß Patienten mit häufigen und/oder komplexen ventrikulären Arrhythmien eine im Vergleich zu Patienten ohne Arrhythmien höhere Mortalität aufweisen können: So betrug die 1-Jahresmortalität bei Patienten mit mehr als 30 VES/h 16%, bei 2–10 VES/h 8% und bei Patienten ohne VES nahezu 5%. In einer anderen Untersuchung bei Patienten mit komplexen Arrhythmien betrug die 1-Jahresmortalität 4%, bei ventrikulären Extrasystolen ohne komplexe Arrhythmien 2% und bei Patienten ohne ventrikuläre Rhythmusstörungen 1%. Die Frage aber, ob eine anti-arrhythmische Therapie das Leben verlängert, führt immer wieder zu heftigen Diskussionen, da bislang keine kontrollierte Studie existiert, die eine solche Hypothese belegt hätte. Zwar konnte bei Patienten mit „effektiver" anti-arrhythmischer Therapie (bis Lown Grad III) im Vergleich zu ineffektiv behandelten Patienten (weiterhin Lown-Grad IV/V) eine deutlich niedrigere 1-Jahresmortalität beobachtet werden (8,2% vs 2,3%, Abb. 2), die Schlußfolgerung, daß Anti-arrhythmika das Leben verlängern ist jedoch unzulässig. Die vorliegenden 5 älteren Untersuchungen, die nach abgelaufenem Infarkt unter Gabe von Phenytoin, Tocainid, Mexiletin und Apridin trotz anti-arrhythmischer Wirkung keinen prognostischen Effekt erkennen ließen, beinhalteten jedoch, gemessen an den Beta-Blocker-Studien, zu geringe Fallzahlen.

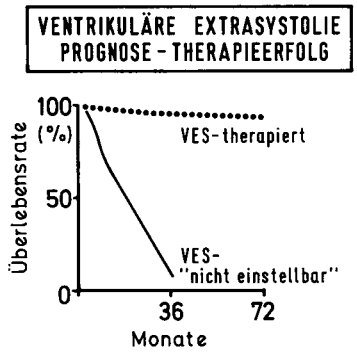

Abb. 2. Beziehung zwischen Prognose und Therapieerfolg bei ventrikulärer Extrasystolie: Die im Vergleich zu den gut eingestellten Patienten („VES therapiert") höhere Mortalität „nicht einstellbarer" Patienten läßt jedoch keine Rückschlüsse auf einen lebensverlängernden Effekt der anti-arrhythmischen medikamentösen Therapie zu. [Aus: Graboys T. et al. (1982) Am J Cardiol)

Man muß aber auch bedenken, daß zwischenzeitlich die Identifizierung kardial gefährdeter Patienten, die therapeutischen Möglichkeiten und die der Therapiekontrolle weiter fortgeschritten sind. Darüberhinaus ist eine placebokontrollierte Studie, zumindest bei hochgradig gefährdeten Patienten, wie bei Z.n. Reanimation, Patienten mit lang anhaltenden ventrikulären Tachykardien und kongenitalen QT-Syndromen ethisch nicht zu verantworten. Dagegen werden bei Patienten mit mittlerem Risiko, d.h. einer linksventrikulären Auswurffraktion unter 40%, häufigen ventrikulären Extrasystolen (>10 pro h) und/oder kurzanhaltenden (<30 s) ventrikulären Tachykardien derzeit prospektive Untersuchungen durchgeführt: In der CAPS-Studie wird Flecainid, Encainid, Ethmozin und Imipramin gegen Placebo geprüft. Die TEST-Studie

vergleicht die Wirkung von Timolol mit der von Encainid und Sotalol. Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet.

Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung. Die Gabe von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes ist nach wie vor umstritten, zumal der fragliche Effekt in Relation zu den Blutungskomplikationen gesehen werden muß. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß die *Antikoagulations*-Studien nicht so gezielt angelegt waren wie viele Beta-Blocker-Studien, insbesondere sind die meisten Studien durch eine zu geringe Patientenanzahl limitiert. Die „deutsch-österreichische"-Studie an 946 Patienten ergab über 2 Jahre eine Placebo-Mortalität von 3,9% bei 5% in der Antikoagulationsgruppe. Die Ergebnisse der „Sixty-plus"-Studie, in die nur Postinfarkt-Patienten über 60 Jahre aufgenommen wurden, sind entscheidend von der Art der statistischen Auswertung abhängig: Für eine Betrachtung der Daten nach dem – zumindest von Statistikern geforderten – „intention to treat"-Prinzip erreichte der Unterschied der 2-Jahresmortalität zwischen der Placebogruppe von ca. 20% und der wirksam antikoagulierten Patienten von rund 15% keine Signifikanz. Daher bleibt das Ergebnis der derzeit laufenden WARIS-Studie abzuwarten, bei der ein evtl. zu den Beta-Blockern zusätzlicher Effekt der Antikoagulation geprüft wird.

Nachdem die beiden großen *Thrombozytenaggregationshemmer*-Studien mit Sulfinpyrazon (ART und ARIS) letztlich keine Wirkung auf die Mortalität zeigen konnten und auch die Verabreichung von 2 × 500 mg Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) über 3 Jahre an 4524 Patienten im Vergleich zur Placebomortalität von 3,0% keinen Vorteil zeigte (3,5%, AMIS-Studie), ließ die PARIS-1-Studie an 2026 Patienten unter 3 × täglicher Einnahme von 330 mg Acetylsalicylsäure + 75 mg Dipyridamol (z. B. Asasantin®) und einer mittleren Beobachtungszeit von 41 Monaten zumindest trendmäßig bei einer Placebomortalität von 4,4% und einer Mortalität in der Gruppe, die Acetylsalicylsäure allein erhielt, von 5,6% eine niedrigere Mortalität in der Asasantin-Gruppe von 3,7% erkennen. Aber auch die folgende PARIS-2-Studie an 3128 Patienten konnte unter ebenfalls Asasantin 3 × 1/d im Laufe von 24 Monaten die trendmäßig niedrigere „Koronar-Mortalität" von 2,8% im Vergleich zu 3,5% (Placebo) statistisch nicht sichern.

Für das Aspirin liegen, abgesehen von der „deutsch-österreichischen" Studie, günstige Daten nur bei Patienten nach instabiler Angina pectoris vor: Nach 12 Wochen lag die Gesamtmortalität in der amerikanischen Studie (1266 Patienten) unter Placebo bei 3,3%, die niedrigere Mortalität der Aspiringruppe (1 × 325 mg/d) von 1,6% erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die einzige Thrombozytenaggregationshemmer-Untersuchung, die auch nach dem „intention to treat"-Prinzip ein signifikantes Ergebnis erkennen ließ, wurde in Kanada durchgeführt: Bei insgesamt 555 Patienten mit „Z. n. instabiler Angina pectoris" betrug die Gesamtmortalität nach 2 Jahren unter 4 × 325 mg Aspirin/d 4,3%, in der Placebogruppe dagegen 9,7%.

Unter dem Gesichtspunkt des Blutungsrisikos verdient die in letzter Zeit zunehmende Diskussion über eine niedrige Dosierung von Aspirin Beachtung: Es ist gesichert, daß zur Thrombozytenaggregationshemmung allein auch 100 mg ausreichen (z. B. Aspirin junior®), möglicherweise auch noch niedrigere Dosen. Dagegen scheint eine zusätzliche Verhinderung der Thrombozytenadhäsion sowie der Intima-Proliferation, die zu hochgradigen Stenosierungen führen kann, eine höhere Dosierung (ca. 1 g pro Tag) erforderlich zu machen.

In mehreren Bypass-Studien konnte eine Verminderung der Verschlußrate durch rund 1 g Aspirin pro Tag, aber auch von 100 mg pro Tag gezeigt werden, ohne daß Anhalt für einen zusätzlichen Effekt des Dipyridamols besteht. Eine Übertragung der Ergebnisse mit niedrig dosiertem Aspirin von der Bypass-Verschlußrate auf die Prophylaxe des plötzlichen Herztodes erscheint jedoch zum jetzigen Zeitpunkt spekulativ.

Die Kombination Aggregationshemmung plus Antikoagulation hat theoretische Vorteile, ist aber derzeit noch als experimentell anzusehen. In einer solchen Kombination darf aber nur sehr niedrig dosiertes Aspirin (ca. 40 mg pro Tag) verwendet werden.

Einstellung „Klassischer Risikofaktoren". Während eine Lipidsenkung mit Clofibrat in 2 Studien nicht zu einer Reduktion der Mortalität führte, hat die Einnahme von Cholestyramin (z. B. Quantalan®) in einer Dosierung von 24 g/d in der LRC-CPPT-Studie eine Reduktion der kardialen Mortalität erbracht: Die Untersuchung wurde an 3806 wohl herzgesunden Personen mit einem Cholesterinspiegel von >265 mg/dl über 7 Jahre durchgeführt. Bei einer Reduktion des Gesamtcholesterins um 8,5% bzw. des LDL-Cholesterins um 13% war die Mortalität in der behandelten Gruppe mit 7% um 19% niedriger als die Unbehandelter mit 8,6%. Das statistisch gehäufte Auftreten neurologischer Erkrankungen in der Cholestyramin-Gruppe bedarf noch weiterer Analysen. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer bereits manifesten koronaren Herzerkrankung kommen der Lipidsenkung und dem sogenannten Persönlichkeitstyp A wohl eine untergeordnete Bedeutung zu. Hier steht die konsequente Einstellung einer arteriellen Hypertonie, vor allem auch des diastolischen Wertes und

die Beendigung des Nikotinkonsums an erster Stelle.

Schließlich sei noch bemerkt, daß genetische Faktoren, unabhängig von den bekannten Risikofaktoren, eine nicht zu übersehende Rolle spielen.

Der akute Myokardinfarkt

Die Diagnose „instabile Angina pectoris" erfordert eine unverzügliche stationäre Einweisung, da auch unter strenger Bettruhe und maximaler medikamentöser Therapie mit einer Infarktrate von ca. 15% zu rechnen ist.

Bei akutem Myokardinfarkt ist, wie aus zahlreichen, im Akutstadium durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen hervorgeht, meist ein Verschluß des Infarktgefäßes nachweisbar. Häufigste Ursache ist ein Thrombus, der sich möglicherweise auf dem Boden eines rupturierten atheromatösen Plaques bildet.

Im Zuge der immer häufigeren, möglichst raschen Durchführung eines thrombolytischen Versuches muß die Entscheidung, ob ein akuter Myokardinfarkt vorliegt oder nicht, im frühesten Stadium auch bei noch normaler CK-MB gefällt werden, also ausschließlich aufgrund der Anamnese und in mehreren Ableitungen nachzuweisenden monophasischen ST-Hebungen.

Ein Myokardinfarkt kann aber auch klinisch stumm verlaufen: So wurde in der Framingham-Studie bei 708 der insgesamt 5127 beobachteten Personen im routinemäßig angefertigten EKG zufällig ein abgelaufener Myokardinfarkt entdeckt. Bei intensivem Befragen gab rückblickend doch die Hälfte dieser Patienten – wenn auch atypische – Symptome an, während bei den übrigen 15% auch retrospektiv keinerlei Symptomatik zu eruieren war.

Therapie

Neben einer evtl. erforderlichen Reanimation (s. oben) und der Analgesie steht heute in zunehmendem Maße der Versuch einer Wiedereröffnung des den Infarkt verursachenden Gefäßverschlusses im Vordergrund.

Thrombolyse

Zur Thrombolyse wurde vor allem die Streptokinase weitverbreitet eingesetzt, es bestehen auch Erfahrungen mit Urokinase. Im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen sind zuletzt die wesentlich teureren „spezifischen" fibrinolytischen Substanzen, wie z. B. der mittels Gen-Technologie (recombinant = r) hergestellte Gewebsplasminogen-Aktivator (TPA) eingesetzt worden.

Hauptziel der Thrombolyse ist nicht die Wiedereröffnung des Gefäßes per se, sondern der Gewinn für den Patienten im Sinne einer verminderten Früh- bzw. Spätmortalität. Während die Effektivität der Thrombolyse in Bezug auf eine Gefäßeröffnung nur anhand einer akut durchgeführten Koronararteriographie bewiesen werden kann, läßt sich das harte Hauptzielkriterium „Senkung der Frühmortalität" verständlicherweise aus allen Studien ablesen. Hierbei fällt auf, daß nur 6 der insgesamt 26 kontrollierten Studien diesbezüglich ein signifikantes Ergebnis zeigen konnten, wobei die mittlere Senkung der Mortalität 22% betrug. Als Erklärung für die überwiegend negativen Ergebnisse scheinen in erster Linie die unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen Schmerzbeginn und Lysebeginn in Betracht zu kommen. Offensichtlich muß mit der Lyse innerhalb von 3 Stunden, besser noch innerhalb der ersten Stunde nach Einsetzen der Symptomatik begonnen werden. Dementsprechend konnte auch in einer an über 11000 Patienten durchgeführten Studie (GISSI) mit 1,5 Mio. Einheiten Streptokinase i.v. eine deutliche Senkung der Frühmortalität von 15,4% auf 8,2% gezeigt werden, wenn die Lyse innerhalb der ersten Stunde eingeleitet wurde. Für das Zeitintervall zwischen der 6.–9. Stunde ergab sich mit 14,1% vs. 12,6% kein signifikanter Unterschied mehr. Somit kristallisiert sich heute als entscheidendes Problem der Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt die patientenbedingte zeitliche Verzögerung nach Schmerzbeginn heraus. Dieses essentielle Problem kann nur durch eine weitgehende Aufklärung der Patienten und Ermunterung zur sofortigen Verständigung eines Arztes angegangen werden.

Ein entscheidender Therapieerfolg ist im wesentlichen bei großen (i.d. Regel Vorderwand-)Infarkten zu erwarten. Somit gilt, ähnlich wie für die Beta-Blocker (s. oben): Je schwerer der Infarkt, umso eher ist nach Thrombolyse mit einem Nutzen für den Patienten zu rechnen. In Anbetracht der immer häufigeren Durchführung einer Thrombolyse ist die „routinemäßige", vor Ort praktizierte intramuskuläre Lidocain-Gabe abzulehnen.

Nach heutigem Kenntnisstand ist die intravenöse im Vergleich zur intrakoronaren Thrombolyse sicher nicht schlechter, eher noch, wohl aufgrund des schnelleren Beginns, besser. Die Substanz r-TPA scheint der Streptokinase bezüglich der Wiedereröffnungsrate überlegen zu sein (TIMI-1), auch wenn sich die Hoffnungen auf eine ungefährliche, da „spezifische" Thrombolyse nicht erfüllt haben: Auch unter r-TPA kommt es, wenn auch nicht so ausgeprägt, zum systemischen Fibrinogenabfall und somit zur allgemeinen Blutungsgefahr. Neuerdings liegen erste Ergebnisse mit einem verbesserten, „einkettigen" r-TPA vor, der im Vergleich zum bisher geprüften r-TPA eine höhere Wiedereröffnungsrate bei noch spezifischerem Angriffspunkt aufweisen soll. Die zusätzliche erforderliche Heparingabe ist aber ohnehin mit einem entsprechenden Blutungsrisiko verbunden. Allerdings muß die routinemäßige Antikoagulation nach Thrombolyse in Anbetracht der GISSI-Studie, in der hierauf verzichtet wurde, neu überdacht werden. Der Stellenwert anderer Thrombolytika,

wie z.B. der Pro-Urokinase oder des acetylierten Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplexes (APSAC) wird derzeit geprüft.

Im Anschluß oder besser noch während einer Thrombolyse sollten die Patienten so schnell wie möglich, sofern keine Bedenken bestehen, koronararteriographiert werden, um das Ausmaß der verbliebenen Stenose zu verifizieren: da hochgradige Rest-Stenosen mit einer gefährlichen Wiederverschlußrate einhergehen, kann eine unverzügliche zusätzliche Ballon-Dilatation erforderlich werden. Die exakte Identifizierung von Risikopatienten nach Thrombolyse ist Gegenstand der laufenden TIMI-2-Studie.

Nitrate

Durch routinemäßige Nitroglycerin-Infusionen über 12–24 h in insgesamt 7 Studien an 1029 Patienten konnte eine Senkung der Frühmortalität von 21% auf 14%, also um ca. 30% gezeigt werden. Da auch Patienten ohne Herzinsuffizienz untersucht wurden, läßt sich dieser Effekt nicht mit einer nitratbedingten Besserung einer erheblich gestörten Hämodynamik erklären.

Beta-Blocker

Nachdem 25 Studien mit intravenöser und 21 mit oraler Beta-Blockade, wohl aufgrund der zu geringen Fallzahlen, keine positiven Ergebnisse brachten, konnte zunächst die intravenöse Gabe von 15 mg Metoprolol in der „Göteborg-Studie" (über 1000 Patienten) eine signifikante Reduktion der Mortalität um 36% zeigen (Tabelle 4). Leider ließ jedoch die folgende Untersuchung bei gleicher Metoprolol-Dosierung („MIAMI-Studie", 5778 Patienten) keinen signifikanten Unterschied erkennen (nach 15 Tagen: Mortalität unter Placebo = 4,9% und unter Metoprolol = 4,3%). Die erst kürzlich veröffentlichte ISIS-Studie mit Atenolol an über 16000 Patienten ergab im Mittel eine signifikante Reduktion der Mortalität um 15% (Tabelle 4). Hierbei wurden 5–10 mg Atenolol innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn intravenös injiziert und die Therapie für 1 Woche mit 100 mg/d oral fortgeführt. Der Haupteffekt war schon am 1. Tag nachweisbar.

Kalzium-Antagonisten

Sowohl in den 3 mit Nifedipin (530 Patienten) als auch in der mit Verapamil (1436 Patienten) durchgeführten Studie konnte im Mittel kein positiver Effekt der Kalzium-Antagonisten festgestellt werden. Bei insgesamt 576 Patienten mit nicht-transmuralem Infarkt war die Mortalität nach 2-wöchiger Behandlung mit 3 × 120 mg/d Diltiazem die gleiche wie in der Placebo-Gruppe (3,8% vs. 3,1%). Lediglich bei Patienten über 65 Jahren war mit Isoptin® 0,1 mg/kg i.v., gefolgt von 3 × 120 mg/d p.o. nach 6 Monaten die Mortalität signifikant niedriger (15% vs. 22%). Die in den USA durchgeführte NAMIS-Studie mit 6 × 20 mg Nifedipin/d ergab innerhalb von 2 Wochen nach dem Infarkt in der Nifedipin-Gruppe sogar eine höhere Mortalität von 8% (7/89), während keiner der 82 Patienten der Placebogruppe verstarb. Nach 6 Monaten war in beiden Gruppen kein Unterschied mehr feststellbar (8/89 unter Nifedipin, 7/82 unter Placebo).

Bei instabiler Angina pectoris mußte eine laufende Nifedipin-Studie (HINT) aus ethischen Gründen sogar abgebrochen werden, da die Nifedipin-Gruppe mit 27% eine eindeutig höhere Infarktrate aufwies als die Placebo-Gruppe mit 14%.

Die Myokardischämie

Die Myokardischämie kann als Angina pectoris die Lebensqualität des Patienten erheblich beeinträchtigen und gefährdet ihn sowohl aufgrund ihrer Kumulation bishin zur Myokardnekrose als auch über eine elektrische Instabilität.

Eine exakte klinische Definition der Myokardischämie ist schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, da es klinisch keine objektive Referenzmethode für eine Myokardischämie gibt.

Eine Ischämie entsteht in mit Sauerstoff relativ unterversorgtem Myokard, d.h. als Folge eines Mißverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot, (im Wesentlichen die Myokarddurchblutung) und dem Sauerstoffbedarf, welcher durch die Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz determiniert ist. Eine Myokardischämie kann in verschiedenen Situationen provoziert werden oder auch spontan auftreten:

Die klassische Belastungsischämie beruht auf einem infolge einer *„fixen"* (konzentrischen, atherosklerotischen) Koronarstenose ungenügendem Anstieg der Myokarddurchblutung bei erhöhtem Sauerstoffbedarf („extrinsische" Ursache, sogen. sekundäre Ischämie). Zum objektiven Nachweis einer Belastungsischämie wird meist das Belastungs-EKG herangezogen. Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit des Stromkurvenverlaufs wird in der Regel ein Belastungs-Thallium-Szintigramm und/oder ein Belastungs-Radionuklid-Ventrikulogramm angefertigt.

Neben der klassischen, belastungsinduzierbaren Ischämie wird der zweifellos nachgewiesenen, transienten Abnahme der Myokarddurchblutung auf dem Boden *variabler* Einengungen eine unterschiedlich starke Bedeutung zugeschrieben: Der seltene Koronarspasmus, definiert als inadäquate, aktive, überwiegend fokale, höhergradige Konstriktion mindestens einer größeren Koronararterie mit verzögerter Kontrastmittelfüllung und im Intervall normalem Koronarlumen, führt zu überwiegend nächtlichen Ischämien. Dagegen resultiert die „dynamische", d.h. exzentrische atherosklerotische Stenose mit reagiblem Wandanteil, in meist tagsüber auftretenden Ischämien („intrinsische" Ursache, sogen. primäre Ischämie).

Obwohl die Angina pectoris unumstritten das Leitsymptom der Myokardischämie darstellt, mehrten sich in den letzten Jahren Hinweise, daß eine stumm verlaufende Myokardischämie wesentlich häufiger ist als bislang angenommen. Da die Angina pectoris sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad einer Myokardischämie unterschätzt, wurde der Begriff des „defekten Angina-Warn-Systems" (DAWS) geprägt. Neuere Untersuchungen haben verdeutlicht, daß die fehlende Wahrnehmung von Symptomen nicht, wie ursprünglich angenommen, einer „unbedeutenden" Ischämie gleichzusetzen ist. Stumme Ischämien können somit genauso gefährlich sein wie eine Angina pectoris.

Die einzige klinisch praktikable Methode zur Erfassung stummer ischämischer Episoden unter Alltagsbedingungen ist das Langzeit-EKG mit Beurteilung der ST-Strecke. Hierzu wird allgemein ein im Vergleich zu den in der Arrhythmie verwendeten Geräten ein höherer technischer Standard gefordert. Wir verwenden ein von uns bezüglich der Zuverlässigkeit überprüftes Echtzeit-System, welches die ST-Strecke mit ausreichender Genauigkeit erfaßt und ohne großen zeitlichen Aufwand zur Fahndung nach ischämischen Episoden unter Alltagsbedingungen eingesetzt werden kann. Wünschenswert wäre eine zusätzlich zum Langzeit-EKG simultan und ambulant durchführbare Langzeit-Blutdruckmessung.

Therapie

Die anti-ischämische Wirkung revaskularisierender Maßnahmen beruht auf einer Steigerung des Sauerstoffangebotes. Die unterschiedlichen Prinzipien der antiischämischen Medikation gehen aus Abb. 3 hervor.

Revaskularisation

Die Effektivität einer Bypass-Operation bzw. Ballon-Dilatation zur Linderung einer schweren „therapierefraktären" Angina pectoris als ultima ratio ist unumstritten. Allerdings muß heute der Begriff einer medikamentös „nicht einstellbaren" Angina pectoris in Anbetracht der erweiterten Kombinationsmöglichkeiten weiter gefaßt werden: Von einer medikamentösen Therapierefraktärität kann erst gesprochen werden, wenn sich der Patient sogar unter einer 3-er-Kombination Nitrat + Beta-Blocker + Kalzium-Antagonist vom Verapamil-Typ oder unter einer 4-er-Kombination mit verschiedenen Kalzium-Antagonisten erheblich limitiert fühlt.

Die Entscheidung, ob eine Ballon-Dilatation technisch durchführbar ist oder ob eher das Anlegen von Bypass-Implantaten vorzuziehen ist kann nur anhand des Koronararteriogramms gefällt werden.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der Myokardischämie besitzt auch trotz der weit verbreiteten Anwendung der Bypass-Chirurgie und der Ballon-Dilatation einen hohen Stellenwert, da revaskularisierende Maßnahmen manchmal technisch unmöglich sind oder eine unvollständige Revaskularisation die Verabreichung anti-ischämischer Substanzen erforderlich macht. Ferner sind, abgesehen vom evtl. Fortschreiten des Krankheitsprozesses in den Nativgefäßen, 10 Jahre postoperativ immerhin rund 40% der Bypass-Implantate wieder verschlossen und weitere nahezu 40% stenosiert.

Nitrate. Nitrate werden zur Kupierung des Angina pectoris-Anfalls schon seit über 100 Jahren erfolgreich klinisch angewendet und seit ca. 25 Jahren auch oral zur Anfallsprophylaxe. In der „roten Liste" diesen Jahres sind 4 verschiedene Nitrate aufgeführt. Die Wirksamkeit sublingual verabreichten Nitroglycerins und Isosorbid-Dinitrats zur Kupierung eines Angina pectoris-Anfalls ist unumstritten. Das Pentaerithrityl-Tetranitrat wird nur noch selten verschrieben. Zur oralen Langzeitbehandlung stehen uns das Isosorbid-Dinitrat und das Isosorbid-5-Mononitrat zur Verfügung. Bislang gibt es keine schlüssigen Daten über klinisch-relevante Vorteile des Isosorbid-5-Mononitrats.

PRINZIPIEN DER ANTI-ISCHÄMISCHEN WIRKUNG

	venös:	kardial:			arteriell:
	VORLAST ↓	HFR. ↓	KONTR. ↓	KOR.DIL.	NACHLAST ↓
NITRATE	+ + +	nein	nein	+ +	+ +
BETA-BL.	nein	+ +	+ +	nein	+
Ca-ANT.					
Nifedipin	nein	nein	nein	+ +	+ + +
Diltiazem	nein	+	(+)	(+)	+
Verapamil	nein	+	+	+	+ +

Abb. 3. Prinzipien der anti-ischämischen Wirkung von Nitraten, Beta-Blockern und einigen Calcium-Antagonisten. Die Bedeutung von Vorlastsenkung, Herzfrequenzsenkung, Abnahme der Kontraktilität, Koronardilatation und Nachlastsenkung der einzelnen Substanzen ist schematisch dargestellt.

Nitrate sind bei allen Formen der Angina pectoris hocheffektiv und – im Gegensatz zu Beta-Blockern und Kalzium-Antagonisten – die einzige Substanzgruppe, die die Vorlast des Herzens über eine Venodilatation senken (Abb. 3). Nitrate können die Hämodynamik unabhängig vom Kontraktionszustand des Myokards verbessern, so daß sich ihre Handhabung im Vergleich zu Beta-Blockern und Kalzium-Antagonisten relativ unproblematisch darstellt. Unerwünschte Wirkungen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Hypotension beschränken sich in der Regel nur auf die Initialphase der Therapie. Die einzige Kontraindikation ist eine arterielle Hypotonie. Soweit scheinen Nitrate die „ideale" anti-ischämische Medikation zu sein.

Im Laufe der letzten Jahre mehrten sich jedoch die Hinweise auf eine Abschwächung oder sogar einen Verlust der anti-ischämischen Nitratwirkung unter Langzeit-Therapie. Diese, z. T. verwirrend geführte Diskussion über die „Nitrat-Toleranz" löste eine weitgehende Unsicherheit bezüglich des praktischen Vorgehens in der Nitrattherapie aus. Das „Pro und Contra" dieser Problematik wurde bereits an anderer Stelle ausführlich besprochen. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die jeweils unterschiedliche Compliance der Patienten die kontroversen Ergebnisse am ehesten erklärt: Da sich die Nitrat-Toleranz sehr schnell entwickelt und sehr schnell wieder zurückbildet, ist die Einnahme einer jeden einzelnen Tablette bei 3 × -täglicher Verabreichung in 8-stündigen Intervallen von grundsätzlicher Bedeutung für eine Toleranzentwicklung, da kontinuierliche Plasmaspiegel die vaskuläre Nitratantwort vermindern oder gänzlich verhindern können.

Als wir vor 4 Jahren mit unseren klinischen Studien begannen, lagen Untersuchungen mit >8-stündigen Dosierungsintervallen nicht vor. Wir entschlossen uns, relativ „hohe" Einzeldosen von Isosorbid-Dinitrat in retardierter Form 1 × -täglich zu verabreichen (Abb. 4). Unter 1 × -täglicher Verabreichung von 80 mg bzw. 120 mg Isosorbid-Dinitrat in retardierter Form (z. B. Isoket-retard®) konnten wir bei schwankenden Plasma-

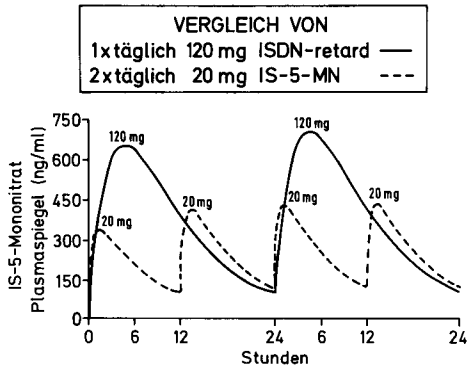

Abb. 4. Schwankende Plasmaspiegel sichern die Vermeidung einer Toleranzentwicklung unter Nitrat-Langzeit-Therapie: Im Vergleich zur 2 × täglichen Einnahme von jeweils 20 mg Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) liegen die IS-5-MN-Plasmaspiegel nach Einnahme von 1 × 120 mg Isosorbid-Dinitrat deutlich höher. Aufgrund des individuell unterschiedlichen Ansprechens auf Nitrate und der großen therapeutischen Breite sind grundsätzlich intermittierend hohe Nitratspiegel vorzuziehen

spiegeln mit „nitratarmen" Intervallen eine Toleranzentwicklung in Bezug auf die anti-ischämische Wirkung verhindern. Unsere Ergebnisse wurden inzwischen auch von anderen Autoren bestätigt. Reicht die 1 × -tägliche Dosierung für den späten Nachmittag und den Abend nicht aus, kann auf ein „morgens und mittags"-Schema übergegangen werden, z. B. 80 mg Isosorbid-Dinitrat-retard um 8 Uhr und um 14 Uhr.

Beta-Blocker. In der „roten Liste" diesen Jahres sind 18 Betablocker enthalten. Da in den großen Beta-Blocker-Studien nur 4 Substanzen ihre Wirksamkeit bezüglich der Mortalitätsreduktion beweisen konnten und ohnehin die anderen Beta-Blocker keine entscheidenden Vorteile aufweisen, erscheint die Empfehlung nur einer dieser 4 Substanzen (s. Tabelle 4) gerechtfertigt. Häufig beobachtete unerwünschte Wirkungen sind kalte Extremitäten, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Muskelschwäche und Impotenz. Von den allgemein bekannten Kontraindikationen auch sogenannter kardioselektiver Beta-Blocker sind vor allem eine chronische Atemwegsobstuktion, eine Sinusknotenerkrankung, AV-Blockierungen und eine manifeste Herzinsuffizienz (Dosierung!) zu nennen.

Kalzium-Antagonisten. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkung auf die Herzfrequenz (Abb. 3) ist eine Unterteilung der Kalzium-Antagonisten in herzfrequenzsteigernde und herzfrequenzsenkende auch im Hinblick auf die Kombinationstherapie klinisch relevant: Während Nifedipin zu einer Tachykardie führt, senken Kalzium-Antagonisten vom Verapamil-Typ die Herzfrequenz, wenn auch nicht so stark wie der Standard Beta-Blocker Propranolol in entsprechender Dosierung. Die anti-ischämische Wirkung von Kalzium-Antagonisten ist bei richtiger Dosierung durchaus mit der des Standard-Beta-Blockers Propranolol vergleichbar. Empfehlenswert sind Nifedipin in retardierter Form, z. B. Adalat-retard® 2 × 20 mg/d oder Verapamil, z. B. Isoptin®, 3 × 120 mg/d. An unerwünschten Wirkungen sind beim Nifedipin vor allem Beinödeme zu nennen, die allerdings auch beim Diltiazem beobachtet wurden, während die Verabreichung von Verapamil mit einer Obstipation einhergehen kann. Für Kalzium-Antagonisten vom Verapamil-Typ gelten mit Ausnahme der obstruktiven Ventilationsstörung die gleichen oben genannten Kontraindikationen. Bei manifester Herzinsuffizienz sollten weder Kalzium-Antagonisten des Verapamil-Typs noch das Nifedipin verabreicht werden.

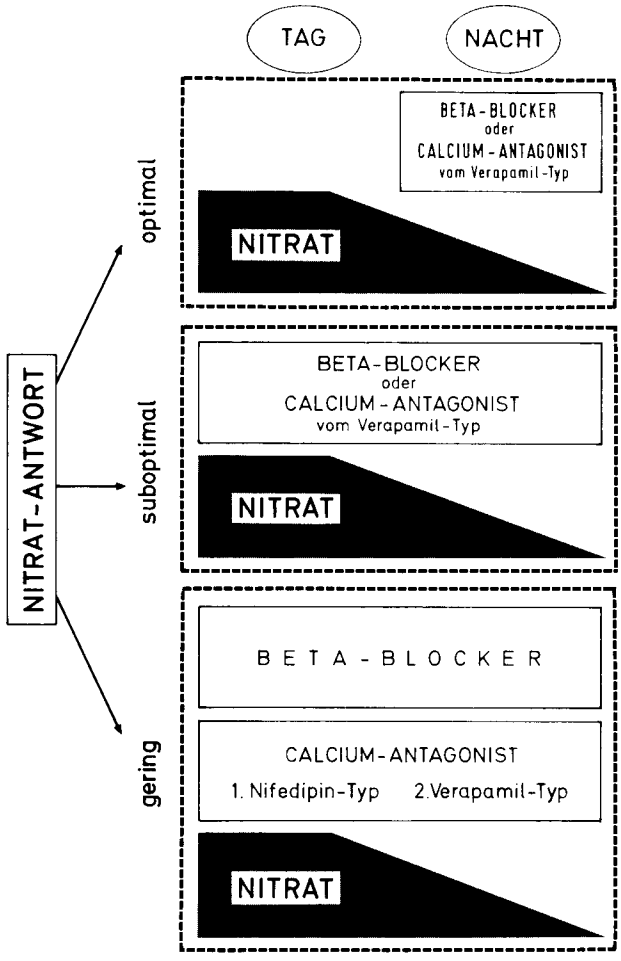

Abb. 5. Anti-ischämische Kombinationstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen auf eine Nitratapplikation („Nitrat-Antwort"). Da mit Nitraten allein kein vollständiger 24-Stundenschutz möglich ist, sollte grundsätzlich, sofern keine Kontraindikationen bestehen (siehe auch Tab. 6), eine Kombinationstherapie durchgeführt werden (näheres s. Text)

Optimierung der medikamentösen anti-ischämischen Therapie

Nitrate – die Basistherapie

Nitrate sind aufgrund ihrer hervorragenden Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit, der vom Kontraktionszustand des Myokards weitgehend unab-

Tabelle 6. Entscheidungshilfe bei der Wahl der anti-ischämischen Kombinationstherapie in Abhängigkeit von bestehenden Kontraindikationen, zusätzlichen Problemerkrankungen und kardialen Zusatzindikationen

Nitrat + Beta-Blocker oder Nitrat + Kalzium-Antagonist?	
Kontraindikationen	
Obstruktive Ventilationsstörung	Nitrat + Kalzium-Antagonist
Sinusbradycardie, AV-Block 1. Grades	Nitrat + Nifedipin
Herzinsuffizienz	Nitrat ohne BB, ohne Ka-Ant.,
Problemerkrankungen	
Schwere periphere arterielle Verschlußkrankheit	Nitrat + Kalzium-Antagonist
Schwerer Diabetes mellitus	Nitrat + Kalzium-Antagonist
Zusatzindikationen	
Deutliche Sinustachykardie	Nitrat + Beta-Blocker
Tachykardes Vorhofflimmern	Nitrat + Verapamil
Ventrikuläre Extrasystolie	Nitrat + Beta-Blocker
Z.n. Myokardinfarkt mit erhöhtem Risiko	Nitrat + Beta-Blocker

hängigen Applikationsmöglichkeit, dem wichtigen Prinzip der Venodilatation und nicht zuletzt in Anbetracht der über 100 Jahre langen Patientenerfahrung die Basis-Medikation (Abb. 5).

Wichtig ist die einschleichende Dosierung, beginnend mit 2 × 20 mg Isosorbid-Dinitrat-retard, jeweils morgens und am frühen Nachmittag eingenommen. Manche Patienten reagieren schon auf niedrige initiale Dosen sehr empfindlich mit Blutdruckabfall und starken Kopfschmerzen, so daß mit evtl. noch niedrigeren Dosen begonnen werden muß. Entscheidend für das Problem des Nitratkopfschmerzes ist, daß der Patient bereits vor der ersten Einnahme von der Möglichkeit dieser unangenehmen Empfindung informiert wird. Eine überzeugende Aufklärung, daß die Kopfschmerzen meist bei weiterer Einnahme vergehen, kann eine häufige Ursache des permanenten Kopfschmerzes, nämlich die vom Patienten in Unkenntnis immer wieder durchgeführte, längere Nitratpause, verhindern.

Bei guter Verträglichkeit steigern wir nach ca. 3 Tagen die Dosis auf 2 × 40 mg/d und dann bald auf 2 × 80 mg/d. Ca. 1 Woche nach Therapiebeginn erhält der Patient 1 × -täglich 120 mg Isosorbid-Dinitrat-retard pro Tag. Bemerkt der Patient am späten Nachmittag oder am Abend ein Nachlassen der Wirkung, verabreichen wir statt dessen 80 mg Tabletten Isosorbid-Dinitrat-retard jeweils morgens und am frühen Nachmittag, so daß am Abend meist noch die Wirkung der zweiten Tagesdosis spürbar ist.

Der anhand dieser beiden Möglichkeiten erzielte „therapeutische Block" soll in der Regel tagsüber vor Ischämien schützen. Bei Patienten mit überwiegend nächtlicher Angina pectoris kann man ihn zeitlich versetzen, indem die Medikation der 120 mg-Kapsel abends erfolgt.

Nitrat + Beta-Blocker oder Nitrat + Kalzium-Antagonist?

Da eine Nitrattherapie allein nicht imstande ist, einen maximal-möglichen Schutz kontinuierlich über 24 h aufrechtzuerhalten, ergibt sich die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie (Abb. 5).

Man mag diesem Konzept entgegenhalten, daß einige Patienten gar keinen 24 h-Schutz benötigen. Wenn man jedoch – ohne daß zwingende Gründe vorliegen – eine anti-ischämische Therapie allein mit Nitraten durchführt, muß der Ausschluß nächtlicher stummer Episoden mittels Langzeit-EKG und ST-Strecken-Evaluierung gefordert werden. Zwar treten nächtliche stumme Ischämien seltener auf als tagsüber, sie sollten jedoch, falls nachgewiesen, unter der Vorstellung einer optimalen Ischämiereduktion, möglichst weitgehend therapiert werden.

Sinnvoll ist die Kombination des Nitrates mit einer herzfrequenzsenkenden Substanz, also mit einem Beta-Blocker oder einem herzfrequenzsenkenden Kalzium-Antagonisten (Abb. 5). Die elementare Frage, welcher Kombination nun der Vorzug gegeben werden soll, kann bei vielen Patienten anhand von eventuellen Kontraindikationen, Problemerkrankungen bzw. Zusatzindikationen entschieden werden (Tabelle 6). Nicht zu selten allerdings entscheiden die Patienten selbst aufgrund eventueller (Un)verträglichkeiten.

Da die Herzfrequenzsenkung ein wichtiges anti-ischämisches Prinzip ist, erscheint die 2er-Kombination Nitrat + Nifedipin problematisch. Eine Ausnahme bilden Patienten mit deutlicher Sinusbradykardie und Patienten mit AV-Block 1. Grades, die unter Beta-Blocker bzw. Verapamil höhergradige Blockierungen entwickelt haben (Tabelle 6).

Entgegen der weitverbreiteten Ansicht, daß auch bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz Nifedipin gegeben werden kann, muß jedoch aufgrund mehrerer kontrollierter Untersuchungen vor einer Verschlechterung der Hämodynamik unter Nifedipin gewarnt werden.

Zusatzmedikation alternierend oder kontinuierlich?

Patienten mit optimaler Nitratantwort weisen allein unter Nitraten schon eine vollständige Reduk-

tion objektiver Ischämieparameter auf, z. B. 2 h nach Einnahme einer 80 mg oder 120 mg-Dosis Isosorbid-Dinitrat-retard einen vollständigen Rückgang der induzierten ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG. Patienten mit suboptimaler Nitratantwort zeigen – auch bei hohen Plasmaspiegeln – immer noch ein pathologisches, wenn auch deutlich gebessertes Belastungs-EKG.

Während die erste Gruppe von Patienten tagsüber dann keine Zusatzmedikation benötigt (sofern die initiale Tachykardieinduktion wieder zurückgeht), erfordert eine suboptimale Nitratantwort auch tagsüber die Gabe einer zusätzlichen anti-ischämisch wirksamen Substanz (Abb. 5). So kann aufgrund des z. B. 2 h nach der morgens eingenommenen 80 mg oder 120 mg Isosorbid-Dinitrat-retard Medikation durchgeführten Belastungs-EKG's erkannt werden, ob der Patient eine optimale Nitratantwort aufweist und nur noch abends die Zusatzmedikation, also den Beta-Blokker bzw. den herzfrequenzsenkenden Kalzium-Antagonisten benötigt (Abb. 5). Bei suboptimaler Nitratantwort, also unter Isosorbid-Dinitrat-retard noch vorhandener belastungsinduzierter ST-Strekkensenkung, ist die Zusatzmedikation auch tagsüber notwendig (Abb. 5).

Wem dieses Vorgehen zu aufwendig erscheint, kann primär auch tagsüber die Kombinationstherapie durchführen. Allerdings sollte dann zumindest unter einer 2er-Kombination die Therapie objektiv, z. B. mittels Belastungs-EKG überprüft werden.

„Dreier-Kombinationen"

Patienten, die unter einer der oben vorgeschlagenen 2er-Kombinationen im Rahmen der individuell gewünschten körperlichen Aktivitäten immer noch nicht beschwerdefrei sind oder 2 Stunden nach der Einnahme einer der beiden 2er Kombinationen immer noch ein pathologisches Belastungs-EKG aufweisen, sollten der 3er-Kombination Nitrat + Beta-Blocker + Nifedipin zugeführt werden (Abb. 5). Falls unter dieser Therapie immer noch Beschwerden und/oder objektive Zeichen einer Ischämie bestehen, kann die Kombination Nitrat + Beta-Blocker + Verapamil versucht werden. In unserer Erfahrung war ein Teil der Patienten erst unter dieser 3er-Kombination beschwerdefrei und auch nach objektiven Kriterien erst dann optimal eingestellt. Allerdings ist hierbei große Vorsicht geboten, da mit dem Auftreten symptomatischer Sinusbradycardien und/oder AV-Blockierungen zu rechnen ist. Obwohl sich in dem von uns ausgewählten Patientengut unter Kombination dieser negativ inotropen Substanzen keine akute Herzinsuffizienz entwickelte, ist dennoch grundsätzlich mit einer klinisch manifesten negativen Inotropie zu rechnen. Aus diesem Grunde sollte diese 3er-Kombination, die für viele Patienten eine deutliche Besserung brachte, nur unter stationären Bedingungen eingeleitet werden. Es empfiehlt sich zunächst die Gabe von 1 × 80 mg oder 120 mg Isosorbid-Dinitrat-retard + 3 × 120 mg Verapamil, wobei der Beta-Blocker dann langsam, unter Langzeit-EKG-Kontrolle, „titriert" werden kann.

Während die Kombination mehrerer Nitrate oder mehrerer Beta-Blocker keinen Sinn ergibt, können durchaus Kalzium-Antagonisten begründbar kombiniert werden. Daher kann, in seltenen Fällen, die Verordnung einer „4er-Kombination" erfolgen.

Die Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz bei koronarer Herzerkrankung entsteht nach großen abgelaufenen Infarkten auf dem Boden einer erheblich eingeschränkten Pumpfunktion. Die Diagnose einer manifesten Herzinsuffizienz erfolgt anhand der Anamnese einer Belastungsdyspnoe (cave D. D. Angina pectoris-Äquivalent!), und den entsprechenden klinischen Untersuchungsbefunden. Darüberhinaus kann die Auswurffraktion mittels Radionuklid-Ventrikulographie gemessen werden. Zur Abschätzung von Ausmaß und Verlauf einer Herzinsuffizienz ist die Belastbarkeit des Patienten der wichtigste Parameter.

Therapie

Als Basis der symptomatischen Therapie von Patienten mit manifester Herzinsuffizienz wird nach wie vor die „3-D-Regel", d. h., *D*iät, *D*igitalis + ein *D*iuretikum erachtet. Aufgrund der Erfahrungen der letzten Jahre kamen als viertes „D" die „*D*ilatatoren" hinzu. Als Vasodilatatoren der ersten Wahl sind die Nitrate zu bezeichnen, da sie unumstritten eine pathologische Hämodynamik günstig beeinflussen. Auch hier empfiehlt sich die Gabe von Isosorbid-Dinitrat-retard 1 × 120 mg/d jeweils morgens bzw. 2 × 80 mg/morgens und am frühen Nachmittag (s. oben), so daß tagsüber, bei körperlich und psychisch belastenden Situationen die Hämodynamik verbessert wird.

Nur wenn sich die Patienten mit dieser Kombination in ihrem Wohlbefinden noch entscheidend beeinträchtigt fühlen, kann als Vasodilatator ein ACE-Hemmer gegeben werden. Hierbei muß festgestellt werden, daß, entgegen initialen Erwartungen bei allen derzeit erhältlichen ACE-Hemmern – auch unter Beachtung der Kontraindikationen – mit im Einzelfall nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist. Die meisten Erfahrungen bestehen mit dem Captopril. In der Regel reicht die Therapie nach einer Testdosis von 12,5 mg mit 2 × 25 mg/d, morgens und abends, aus.

Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Zur exakten Diagnostik ventrikulärer Rhythmusstörungen ist ein Langzeit-EKG über mindestens 24 h erforderlich. Die Einteilung ventrikulärer Rhythmusstörungen erfolgt üblicherweise nach der Lown-Klassifizierung. In diesem Zusammenhang muß betont werden, daß die Lown-Klassifizierung „hierarchisch" strukturiert ist, so daß ab Lown-Grad III die Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen nicht miteingeht. Aus diesem Grunde genügt es nicht nur, den Lown-Grad, sondern zusätzlich auch die Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolen, Couplets und Tachykardien anzugeben. Die ventrikulären Tachykardien müssen ferner in kurzanhaltende (≤ 30 s) und lang-anhaltende differenziert werden.

Therapie

Die Therapienotwendigkeit von Herzrhythmusstörungen, die den Patienten in seinem Wohlbefinden beeinträchtigen (symptomatische Indikation), versteht sich von selbst. Aufgrund obiger Ausführungen ist jedoch die Ableitung einer Therapieindikation aus prognostischen Gründen bis heute als unerwiesen zu bezeichnen. Heute geht man dazu über, die Notwendigkeit einer anti-arrhythmischen Therapie aus prognostischen Gründen in Abhängigkeit vom individuellen Risiko zu sehen:

* Therapie wohl zwingend, da hohes Risiko:
  - Z.n. Reanimation (Mortalität: 20–30% pro Jahr!)
  - anhaltende (>30 s) ventrikuläre Tachykardien
  - kongenitales QT-Syndrom.

Die Therapieindikation bei Patienten mit hohem Risiko ist unabhängig von der linksventrikulären Auswurffraktion.

* Therapie möglicherweise angezeigt, da mittleres Risiko:
  - linksventrikuläre Auswurffraktion $<40\%$, insbesondere wenn:
  - häufige (>10/h) und/oder komplexe (ab Lown III) ventrikuläre Extrasystolen
  - kurzanhaltende (≤ 30 s) ventrikuläre Tachykardien.

* keine Therapieindikation, da fragliches Risiko:
  - linksventrikuläre Auswurffraktion $\geq 40\%$.

Bei koronarer Herzerkrankung steht die Therapie ventrikulärer Arrhythmien mit einem Beta-Blocker an erster Stelle. Allerdings muß betont werden, daß die in den Beta-Blocker-Studien nach Infarkt beobachtete Reduktion der Mortalität wohl nicht über eine Verminderung der Häufigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen zu erklären ist. Möglicherweise führt die Beta-Blockade zu einer Erhöhung der Flimmerschwelle.

Bei unter Beta-Blockade nicht ausreichender Einstellung (s. unten) genügt in der Regel die zusätzliche Gabe eines Anti-arrhythmikums der Klasse 1. Innerhalb der Klasse 1 kann jedoch keine gesicherte Präferenzliste empfohlen werden. Wir geben traditionell zunächst Propaphenon (z.B. Rytmonorm®) in einer Dosierung von 600–900 mg/d. Bei Patienten mit hohem Risiko und einer normalen linksventrikulären Auswurffraktion wird auch die Kombination von Mexiletin (z.B. Mexitil®), z.B. 600 mg/d mit Disopyramid (z.B. Rythmodul® oder Norpace®), z.B. 400 mg/d empfohlen. Die Substanz Amiodaron (z.B. Cordarex®) ist nur bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz als Mittel der ersten Wahl anzusehen. In der Regel genügt eine 1wöchige Initialdosis von 5×200 mg/d, gefolgt von der Einnahme von 3×200 mg/d für weitere 3 Wochen. Bei nachgewiesenem Therapieerfolg reicht dann meist eine Erhaltungsdosis von $1–2 \times 200$ mg/d aus.

Ziele einer optimalen, langfristigen Therapie und ihre individuelle Kontrollmöglichkeit

Kann im Einzelfall das Leben verlängert werden?

Heute kann das kardiale Risiko für einen plötzlichen Herztod sehr gut mit nichtinvasiven Methoden abgeschätzt werden, da es durch die 3 wesentlichen Faktoren, Ausmaß einer Myokardischämie, erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion und häufige bzw. komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen bestimmt ist (Abb. 6).

Die Reduktion der Mortalität wird in den Interventionsstudien (s. oben) meist mit hohen Zahlen, wie z.B. 25–50% angegeben. Diese Darstellung ist zwar sachlich richtig, jedoch bezüglich der Wirksamkeit irreführend:

Beträgt z.B. die Mortalität in der Kontrollgruppe 12% und in der Interventionsgruppe 9%, so errechnet sich ein Rückgang von 25%. Betrachtet man das Problem aber nicht von der Seite der Verstorbenen, sondern aus der Sicht der Überlebenden, so stellt man fest, daß bei diesem Beispiel 88 von Hundert Patienten unabhängig von der Intervention ohnehin überlebten und 9 von Hundert trotz Intervention verstarben. Gerettet wurden, absolut gesehen, also „nur" 3 von Hundert. Gerade aber diese Betrachtungsweise erfaßt die Realität in der Praxis, d.h. es müssen 97 Patienten „umsonst" behandelt werden, um das Leben von 3 Patienten zu retten. Die Tatsache, daß 32 Patienten ohne zu erwartenden Therapieerfolg behandelt werden müssen, um einem einzigen Patienten das Leben zu retten, wirft geradezu ein ethisch-philosophisches Problem auf.

Aus Tabelle 7 ist für die eindeutig gesicherten, lebensverlängernden Interventionen bei Patienten

Tabelle 7. Problematik einer lebensverlängernden Maßnahme in Bezug auf die individuelle Effizienz: Die Berechnungen wurden für die Interventionen durchgeführt, die eine statistisch hochsignifikante Lebensverlängerung nachweisen konnten. Da auch in den Untergruppen mit hohem Risiko ein beträchtlicher Teil der Patienten unabhängig von der Intervention überlebt bzw. stirbt, wird der überwiegende Teil ohne Effekt („umsonst") behandelt, um das Leben eines anderen Patienten zu retten. Im Einzelfall wird letztlich der lebensverlängernde Effekt verborgen bleiben müssen

Mortalität (%)			*Problematik*	
unbehandelt	behandelt	rel. Effekt	Anzahl der Patienten die „umsonst" behandelt werden müssen, um 1 Leben zu retten	Dauer der erforderlichen Behandlung
Bypass-Operation bei Patienten mit 3-Gefäßerkrankung und EF <50% (CASS, 7-Jahres-Daten)				
35	12	66	3	–
Beta-Blocker bei akutem Myokardinfarkt				
Metoprolol, MIAMI – hohes Risiko				
9	6	33	32	15 Tage
Atenolol, ISIS- <2 h:				
7	3	57	24	1 Woche
Nitrate bei akutem Myokardinfarkt (7 Studien)				
21	14	33	13	24 h
Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt: (GISSI, <1 h)				
15	8	47	13	ca. 1 h
Aspirin bei bzw. nach instabiler Angina pectoris (kanadische Studie)				
10	4	60	16	2 Jahre
Beta-Blocker nach Infarkt				
Propranolol, BHAT, >60 Jahre				
15	10	33	19	25 Monate
Metoprolol, Göteborg, hohes Risiko				
7	3	57	24	3 Monate

mit koronarer Herzerkrankung die Anzahl der Patienten ersichtlich, die „umsonst" operiert bzw. medikamentös behandelt werden müssen, um 1 Leben zu retten. Die in dieser Tabelle zitierten Zahlen beschränken sich schon auf Untergruppen mit hohem Risiko und statistisch signifikanter Überlegenheit der Intervention: Sogar für die Bypass-Operation von Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung und erniedrigter Auswurffraktion gilt, daß nur einem von 4 Patienten wirklich geholfen wird. Die medikamentöse Therapie während und nach akutem Myokardinfarkt ist bei 13 bis 32 Patienten in Bezug auf eine Lebensverlängerung „umsonst", wenn 1 Leben gerettet werden soll. Für die Reduktion der Mortalität durch Gabe von Cholestyramin gilt, daß rund 50 Patienten über 7 Jahre „umsonst" behandelt werden müssen, um 1 Leben zu retten.

Diese realistische Betrachtungsweise soll keinesfalls nihilistische Tendenzen auslösen. Sie dient vielmehr dazu, die wahre Effektivität ärztlicher Interventionen zu erkennen, um sich nicht durch Angaben wie „50%ige Mortalitätsreduktion" blenden zu lassen. Ferner führt diese Betrachtungsweise zu dem Schluß, daß eine individuelle Therapiekontrolle in Bezug auf eine Lebensverlängerung nicht möglich sein kann, wir also niemals wissen werden, welchem Patienten wir durch unsere medikamentöse oder chirurgische Intervention das Leben wirklich verlängert haben.

Individuelle optimale Therapiekontrolle der Myokardischämie

Keine Angina pectoris. Es kommt nicht nur darauf an, einen Angina pectoris-Anfall zu kupieren, sondern den Anfällen prophylaktisch entgegenzuwirken. Häufig sind Angina pectoris-Patienten unter auch nur wenig Medikation relativ beschwerdearm, weil sie sich aus Angst vor den unangenehmen Beschwerden in ihren körperlichen Aktivitäten erheblich einschränken. Definitiver Endpunkt der symptomatischen Therapie sollte daher nicht nur die Beschwerdefreiheit allein, sondern ein schmerzfreies Leben ohne Limitierung der körperlichen Aktivitäten sein.

Fehlen objektiver Kriterien einer Myokardischämie. Da zwischen dem subjektiven Befinden des Patienten und dem tatsächlichen Schweregrad der koronaren Herzerkrankung keine Beziehung besteht, muß eine optimale antiischämische Therapie eine möglichst weitgehende Reduktion objektiver Ischämie-Parameter unter Belastungs- und unter Alltagsbedingungen beinhalten:

In Anbetracht der Tatsache, daß Patienten auf Nitrate unterschiedlich ansprechen können, sollte, zumindest initial, das Ausmaß der Nitratantwort bestimmt werden, um das weitere Vorgehen bezüglich der Art der Kombinationstherapie festzulegen (Abb. 5). Ein beurteilbares Belastungs-EKG reicht im allgemeinen aus, um den optimalen Endpunkt der Therapie zu dokumentieren. Im Falle eines nicht- oder nur eingeschränkt beurteilbaren EKG's (s. oben) müßten szintigraphische Techniken herangezogen werden.

Den ergometrischen Methoden wird häufig vorgeworfen, daß sie in „künstlicher Umgebung unter realitätsfernen Umständen" Ischämien hervorrufen, denen der Patient unter seinen individuellen Alltagsbedingungen vielleicht gar nicht ausgesetzt ist. Andererseits wissen wir, daß bedeutende Ischämien auch unabhängig von körperlicher Belastung auftreten können (s. oben). Aus diesem Grunde wäre zur Optimierung der antiischämischen Therapie unter den realen Alltagsbedingungen ein Langzeit-EKG mit ST-Streckenanalyse erforderlich.

Individuelle optimale Therapiekontrolle bei Herzinsuffizienz. Rückgang der Belastungs-Dyspnoe

und objektivierbare Zunahme der ergometrischen Belastbarkeit sind die Endpunkte der symptomatischen Herzinsuffizienz-Therapie. Eine völlige Beschwerdefreiheit ist meist nicht zu erzielen. Die röntgenologisch gemessene Herzgröße sollte zurückgehen, die linksventrikuläre Auswurffraktion zunehmen, allerdings ist ein Erreichen des Normwertes in der Regel nicht möglich.

Individuelle, optimale Therapiekontrolle bei ventrikulären Arrhythmien

Keine Symptomatik. Patienten, die sich symptomatisch, z. B. durch Herzstolpern oder Herzrasen beeinträchtigt fühlen, sollten selbstverständlich, wenn möglich bis zur Beschwerdefreiheit behandelt werden.

Weitgehende Reduktion ventrikulärer Rhythmusstörungen. Idealer Endpunkt bei Patienten mit hohem und wohl auch mittlerem Risiko (s. oben) ist eine Reduktion der VES-Häufigkeit um 75–90%, zumindest kann dann eine gesicherte anti-arrhythmische Wirkung angenommen werden. Ein völliges Fehlen von Couplets und ventrikulären Tachykardien, ohne Nachweis pathologischer Pausen im 24- oder noch besser 48-Stunden-Langzeit-EKG sollte unbedingt angestrebt werden, auch wenn hier – aus statistischen Gründen – eine Wirksamkeit meist nur vermutet werden kann.

Resümee

Somit wird ersichtlich, daß nicht-invasive Methoden eine optimale Therapiekontrolle von Patienten mit koronarer Herzerkrankung ermöglichen. Die Beurteilung des Erfolges einer *anti-ischämischen* operativen oder medikamentösen Therapie anhand ergometrischer Untersuchungen (Belastungs-EKG, Belastungs-Szintigraphie) bzw. unter Alltagsbedingungen (ST-Strecke im Langzeit-EKG) sowie der einer Medikation bei *Herzinsuffizienz* (ergometrische Belastbarkeit, Kontrolle der linksventrikulären Auswurffraktion mit der Radionuklid-Ventrikulographie) und der Effektivität einer *anti-arrhythmischen* Therapie (Langzeit-EKG) ist sicher aufwendig und an vielen Orten (noch nicht?) durchführbar. Im Hinblick auf die nach wie vor hohe Sterblichkeit sollten Patienten mit koronarer Herzerkrankung und erhöhtem Risiko unbedingt identifiziert (Abb. 6) und optimal behandelt werden.

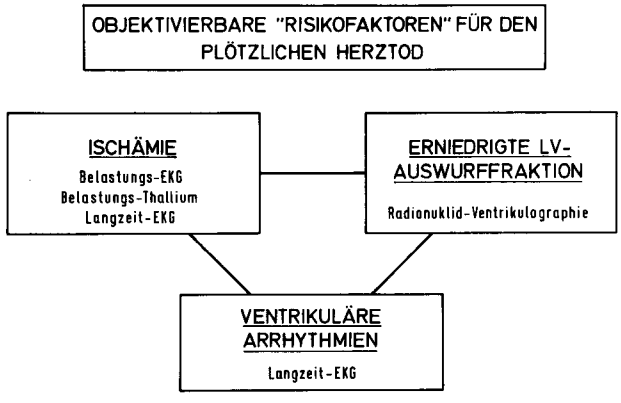

Abb. 6. Die objektivierbaren „Risikofaktoren" für einen plötzlichen Herztod werden anhand nichtinvasiver Methoden erfaßt: Die exakte Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion erfolgt anhand der Radionuklid-Ventrikulographie. Der Nachweis einer Belastungs-Ischämie wird meist mit dem Belastungs-EKG geführt, in speziellen Fällen ist ein Thallium-Szintigramm erforderlich. Das Langzeit-EKG dient nicht nur der Erfassung von Arrhythmien, sondern kann, sofern die technischen Voraussetzungen erfüllt sind, auch zum Aufdecken stummer Ischämien herangezogen werden

Literatur beim Verfasser

Dr. S. Silber
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität
Ziemssenstraße 1
D-8000 München 2