

Der Patient nach Infarkt in der Praxis

– Sekundärprävention nach ACS –

Thomas Wetzel



Dr. med. **WILLGEROTH**

Dr. med. **WETZEL**



GEMEINSCHAFTSPRAXIS FÜR KARDIOLOGIE
Fachärzte für Innere Medizin · Kardiologie



Dortmund, 19. September 2018

Interessenskonflikte

Bezüglich des Themas: keine



Fallbeispiel

65 jähriger Rentner

- Akuter HW-STEMI (CK max 3500 U/l) als Erstmanifestation einer KHK 5/2015
- Rekanalisation eines RCA-Verschlusses mit Implantation von 2 bioresorbierbaren Scaffolds (BVS)
- Gute LV-Funktion
- Carotis-Doppler: Unauffällig (IMD bis max. 0,9 mm)



- CVRF: Frühere Rauchgewohnheit (bis 2013, davor 33 py), Hypercholesterinämie (LDL-C 165 mg/dl, HDL-C 40 mg/dl), FD (Vater mit 70 J. am HI verstorben, Bruder: wohl HI, ACB-Op, Schwester: HI)

NB: Psoriasis vulgaris



Medikation (**5/2015**):

ASS 100 mg 0-1-0

Prasugrel 10 mg 1-0-0 (Einnahme mit 6/2016)

Ramipril 2,5 mg 0,5-0-0

Atorvastatin 40 mg 1-0-0

9/2015: Stress-Echo ohne Ischämie-Nachweis

1/2016: LDL-C 114 mg/dl, HDL-C 39 mg/dl

2/2016: Ergo bis 175 W ohne Ischämie-Nachweis, plus Ezetimib 10 mg/die



7/2016:

- Akuter Hinterwand-Re-STEMI (CK max 3400 U/l)
- PCI einer RCA-In-Stent-Re-Stenose mit DES bei koronarer 1-GE
- Initial leicht- bis mittelgradig eingeschr. LV-Fkt.
- LDL-C 77 mg/dl HDL-C 34 mg/dl
- Intermitt. AV-Block III. Grades



9/2016:

- Leichtgradig eingeschr. LV-Fkt mit umschrieb. HW-Akinesie
- Ergo bis 175 W, Stress-Echo ohne Ischämie-Nachweis
- Normofrequ. SR, AV-Block I. Grades (PQ 210 ms)
- LDL-C 81 mg/dl, HDL-C 34 mg/dl



Medikation:

ASS 100 mg 0-1-0

Prasugrel 10 mg 1-0-0

Ramipril 2,5 mg 1-0-0

Ezetimib/Atorv. 10/40 mg 0-0-1

Spirolacton 50 mg 0,5-0-0



Hauptziel: Stringente Multimodale Sekundärprävention in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Kardiologen und Hausärzten

>> Prognoseverbesserung dieser Hochrisikopat.

- Lebensstiländerung
- Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren
- Medikamentöse (Langzeit-) Therapie (Optimale Medikamentöse Therapie (OMT))



Rauchstopp:

- effektivste Präventionsmaßnahme!
- Reduktion der Re-Infarktrate und Gesamtmortalität um 36-46%
- *EUROASPIRE IV-Umfrage (2016)*: ca. 50% der KHK-Pat. Rauchen nach ACS weiter!



Evidenzbasierte nichtmed. Verfahren zur Raucherentwöhnung:

- Selbsthilfeintervention
- Verhaltenstherapie
- Ärztliche Beratung: Reiteration des CV- und Gesamtrisikos

Medik. Maßnahmen:

- Nikotinersatzpräparate (NRT)
- Bupropion (NDRI)
- Vareniclin (part. Nikotinrezeptor-Agonist)



Gewichtsreduktion

Mittelmeerkost (*Lyon Diet Heart Study* (Sek-präv-Studie nach ACS i.d. 1990er Jahren)

- ballaststoffreich, hoher Anteil ungesättigte FS, Omega-3-FS
- Olivenöl
- Obst u. Gemüse
- Nüsse, Cerealien
- Geflügel und Fisch



Körperliche Aktivität:

- 5 x 30 Min/Woche (oder 5 x 15 Min/Woche forsch, energisch) (*ESC – Leitlinie CVD Prevention 2016*)
- 10.000 Schritt/Tag („Jeder Schritt zählt“)



Hypertonie:

nur 25% der behandelten Pat. mit kontrollierter art.
Hypertonie!

Zielblutdruck-Werte:

ESC – Leitlinie Hypertension 2013:

- <140/90 mmHg
- <140/85 mmHg (bei Diabetikern)
- <130 mmHg (SBP) (Nephropathie und Proteinurie)
- 140-150 mmHg (SBP) (Pat. > 80 J. und gebrechlichen älteren Pat.)



ESC – Leitlinie N-STEMI 2015:

- < 140 mmHg (IIa,B), <90 mmHg (< 85 mmHg bei Diab mell) (I,A)

SPRINT-Studie (Wright JT et al., NEJM 2015):

- SBP < 120 mmHg (intensive Th.) vs. SBP < 140 mmHg (Standardtherapie)
- Komb. Prim. EP (MI, Schlaganfall, Herzversagen oder Tod aus CV-Ursache)
- Cave! Limitation: Ausschlusskriterien: Diab. mell., Schlaganfall, ACS in letzten 3 Mo., Herzinsuffizienz (LV-EF < 35%)



Neue Hypertonie-Leitlinie der ESC/ESH (ESH 6/2018; ESC 8/2018)

Neuerungen:

- Beginn mit Zweifach-Kombinationstherapie
- Möglichst als Fixkombi zur Verbesserung der Therapieadhärenz (Klasse 1A)
- Initiale Monotherapie nur noch im Stadium I (140-160/90-100 mmHg) und bei älteren Pat.
- Untere Grenze: 120 mmHg!



Falls unter Dreifachkombi (RAS-Blocker + Ca-Antagonist + Thiazid) unkontrolliert:

- Plus Spironolacton,
- falls Spiro nicht vertragen:
- Dosissteigerung des Diuretikums oder andere Diuretika (Amilorid),
- Betablocker oder
- Alphablocker (z.B. Doxazosin) (Klasse IB)



Blutdruckzielwerte Praxisblutdruck (systolisch in mmHg)	Hypertonie	+Diabetes	+chronische Nierenkrankheit	+KHK	+Schlaganfall/TI A	Diastolisches Blutdruckziel (mmHg)
18–65 Jahre	130 oder niedriger (<i>wenn toleriert</i>) NICHT < 120	130 oder niedriger (<i>wenn toleriert</i>) NICHT < 120	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130 oder niedriger (<i>wenn toleriert</i>) NICHT < 120	130 oder niedriger (<i>wenn toleriert</i>) NICHT < 120	< 80 bis 70
65–79 Jahre	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	< 80 bis 70
≥ 80 Jahre	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	130–139 (<i>wenn toleriert</i>)	< 80 bis 70
Diastolisches Blutdruckziel (mmHg)	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	



Dyslipidämie

Therapeutisches Target: LDL-Cholesterin

Prinzip: „Treat to Target“ (ESC) vs. „Fire and Forget“ (AHA/ACC 2013)

IMPROVE-IT-Studie (Cannon et al., NEJM 2015):

- 18144 Post-ACS-Pat.:
- Ezetimib (Eze) zusätzlich zu Simvastatin
- LDL-C-Ausgangswert: 95 mg/dl



- Simva - Monotherapie: 69 mg/dl vs. Simva plus Eze: 54 mg/dl
- Dauer: 7 Jahre
- Prim. EP: Kombination aus Herzinfarkt, CV-Tod oder Hospitalisierung wg. instabiler AP, kor. Revaskularisation und Schlaganfall

Ergebnis:

- Signifik. Reduktion d. prim. EP von 34,7 auf 32,7% (NNT 350/Jahr), getrieben durch:
- Signifik. Reduktion nicht-tödl. Myokardinfarkte (NNT 412/Jahr)
- Keine Reduktion der CV- und Gesamtmortalität!



Subgruppen:

- ältere Pat. und Diabetiker profitierten besonders

Klinische Implikationen der Studie:

- erstmaliger Nachweis eines Nutzen eines Nicht-Statins belegt
- „**The lower the better**“ (neue Zielwerte bei Hochrisiko-Pat: < 55 mg/dl?) (Bestätigung der „LDL-Hypothese“)
- Keine Risikosignale für Eze bezügl. Nebenwirkungen



ESC/EAS Dyslipidämie Leitlinie 2016: Empfohlene Behandlungsziele für LDL-Cholesterin

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung*
- Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie) oder 1 prominenter Risikofaktor
- Schwere CKD** (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- SCORE***-Risiko ≥ 10 % (10-Jahresrisiko)

- **LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)**
- **bei LDL-C-Ausgangswert (ohne Therapie) 70 – 135 mg/dl (1,8 – 3,5 mmol/l):**
≥ 50 % LDL-C-Senkung

Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko

- 1 prominenter Risikofaktor (insbesondere GC > 310 mg/dl, FH oder RR > 180/110 mmHg)
- Diabetes mellitus ohne weitere Risikofaktoren****
- Moderate CKD** (GFR 30 – 59 ml/min/1,73m²)
- SCORE***-Risiko ≥ 5 % bis < 10 % (10-Jahresrisiko)

- **LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)**
- **bei LDL-C-Ausgangswert (ohne Therapie) 100 – 200 mg/dl (2,6 - 5,2 mmol/l):**
≥ 50 % LDL-C-Senkung

Patienten mit moderatem kardiovaskulären Risiko

- SCORE***-Risiko ≥ 1 % bis < 5 %

- **LDL-C < 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)**

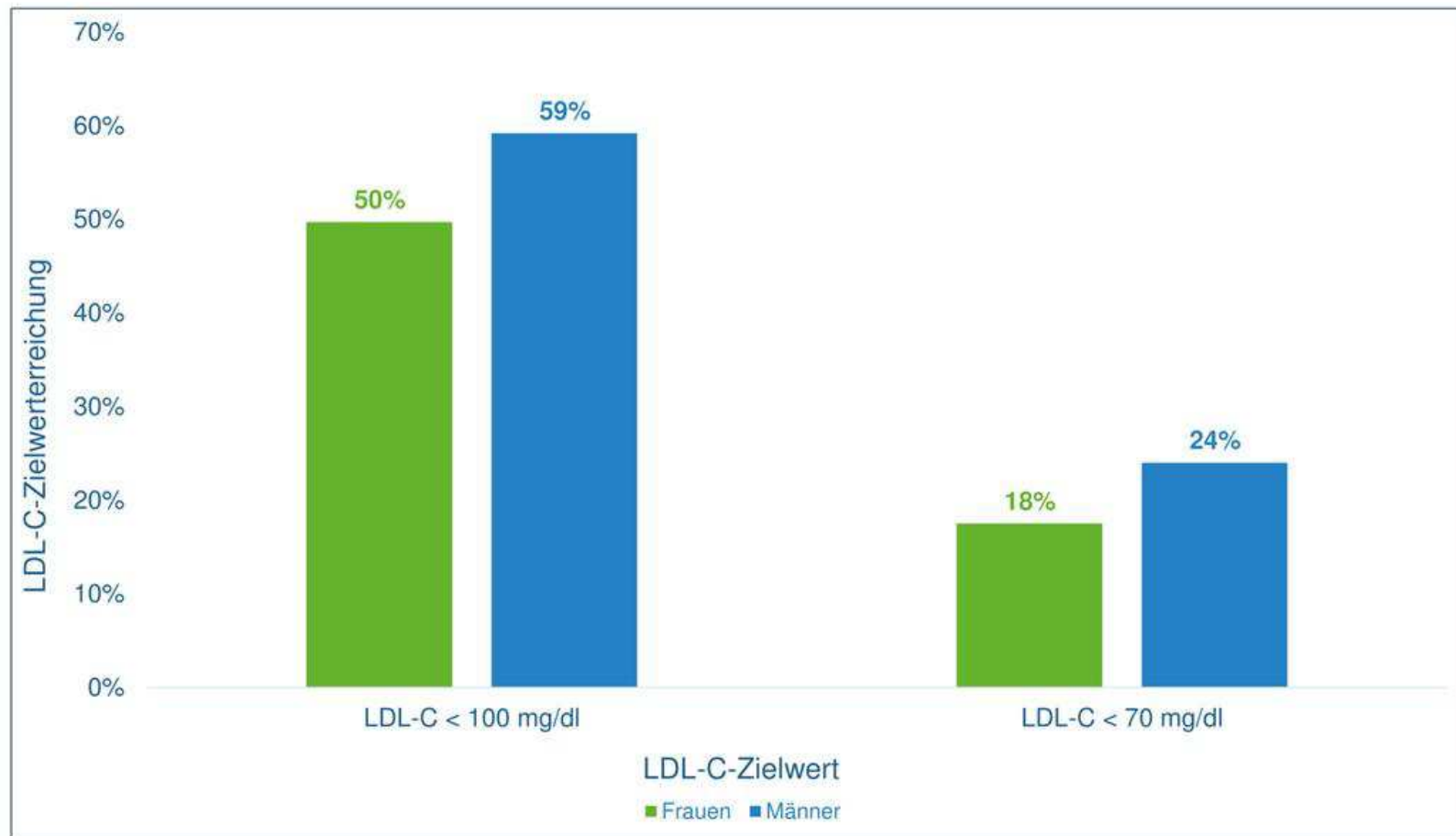


DYSIS-Studie (multinational)

- Untersuchung der LDL-C-Zielwerterreichung zur Sek.Präv. 2008 - 2012
- Hochrisikopatienten
- 18.653 Frauen (40,3 %) und 27.657 Männer (59,7 %)



DYSIS-Ergebnisse



DISCOVER

- Deutsches Register
- Pat. mit KHK und/oder Diabetes Typ 2 unter Atorvastatin-Therapie
- Fazit: Nur 10 % erreichten Zielwert von < 70 mg/dl!



PCSK9-Hemmer

monoklonale Antikörper:

- bisher zugelassen: Evolocumab und Alirocumab
- Bococizumab (SPIRE-Studie stopped 10/2016)
- Indik. (bisher): Primäre Hypercholesterinämie (homozygot u. heterozygot familiär, nicht familiär) und Gemischte Hyperlipidämie,
- Hohes CV-Risiko (Evoloc)
- LDL-C-Reduktion von 50-70% auf ca. 30-50 mg/dl



Endpunktstudien

FOURIER (Evolocumab) (3/2017):

- Pat mit stabiler KHK, nur 20 % hatten ACS im Vorjahr
- Prim. Komb. EP erreicht (CV-Tod, nicht-tödlicher MI/Schlaganfall, Hospitalisierung)
- Gesamtmortalität nicht reduziert



ODYSSEY OUTCOMES (Alirocumab) (3/2018):

- Pat. mit ACS im Vorjahr
- Gesamtmortalität reduziert, aber nicht die CV-Sterblichkeit

Beide: keine Sicherheitssignale (insbes. Keine kognitiven Defizite)



Table 16 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class^a	Level^b
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C

LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.



Diabetes mellitus

Ziel-HBA1c:

- generell $< 7\%$
- bei ausgew. Pat $< 6,5\%$ (kurze Diab.-Dauer, lange Lebenserwartung, keine wes. CV-Erkrankungen)

Hypoglykämien vermeiden!



Drei „Meilensteinstudien“:

- *EMPA-REG-OUTCOME* 2015 (mit SGLT2-Inhibitor Empagliflozin):
Signifik. Reduktion eines komb. CV-EP, der Gesamtmortalität u.
Hospitalisierungsrate wg. Herzinsuffizienz
- *LEADER* 2016 (mit GLP-1-Analogen Liraglutid):
Ähnliche Wirkung und Reduktion von Nephropathie-Ereignissen
- *SUSTAIN 6* (Semaglutid)



Antidiabetika als CV-Medikamente? (unabh. von ihrer antidiabet. Wirkung)

Fazit:

Bei herzkranken Diabetikern SGLT2-Inhibitoren und Inkretin-Mimetika bevorzugen (in Kombi mit Metformin)



Prognoseverbessernde medikamentöse Therapie nach ACS (z.B. aus Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL))

Plättchenhemmung und duale Plättchenhemmung (DAPT)

Statine (aber nicht Fibrate, Anionenaustauscherharze/
Gallensäurebinder, Omega-3-FS)

Betablocker

ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten



Ivabradin (If-Kanalblocker): 2 Indikationen:

- Herzinsuffizienz: sympt. Pat., $EF \leq 35\%$, $SR \geq 70$ bpm (prognostisch) (*ESC Heart Failure 2016: IIaC*)
- Stabile KHK: second line-Therapie, $SR \geq 70$ bpm, anstelle von oder in Kombi mit einem Betablocker (symptomatisch) (*ESC SCAD 2013: IIaB*)



Aldosteronantagonisten (Spironolacton, Eplerenon):

- EF \leq 40%, Herzinsuffizienz-Symptomatik oder D.M. ohne (schwere) NI und Hyperkaliämie (*EPHESUS*, Pitt B et al., NEJM 2003, Eplerenon 25-50mg/die, 16 Monate) (*ESC-STEMI 2012: IB*)
- EF \leq 35% (*ESC-N-STEMI 2015: IA*)



Mikrovaskuläre Angina pectoris (MVA)

Typ. Angina pectoris mit koronarangiogr. Ausschluss einer stenosierenden/obstruktiven KHK (noKHK)

- > 50% (bis 70%) der Frauen
- 20 – 30% der Männer (Jespersen et al., Eur Heart J 2012)

„Den Angina pectoris-Patienten ohne Koronarstenose nicht den Rücken zukehren.“



Fazit:

- multimodale Risikoreduktion in Zusammenarbeit von Kardiologen und Hausärzten
- Evidenzbasierte leitliniengerechte (medikamentöse) Therapie
- Prognoseverbesserung durch Therapieadhärenz der Hochrisikopatienten
- Zielwerte und therapeutische Maßnahmen



TABELLE

Empfehlungen und Zielwerte zur Sekundärprävention nach ACS gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Empfehlungen/Zielwerte nach ESC-Leitlinien	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Blutdruck Systol. BP < 140 mmHg Diastol. BP < 90 mmHg	IIa I	B A	26
Lipide LDL-C ≤ 70 mg/dl bzw. Reduktion des Ausgangswertes um ≥ 50 %, falls Zielwert nicht erreichbar	I	A	12
Diabetes mellitus HbA1c -Zielwert < 7 %	I	A	19
Nikotinabstinenz Förderung der Nikotinabstinenz, u. a. mittels Entwöhnungsprogrammen, NRTs, Pharmakotherapie	I	A	26, 31
Lebensstilmodifikation, u. a. Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität	I	A	26, 31
Kardiologische Rehabilitation nach ACS	IIa	A	26

