Kardiovaskuläre Medizin 1999;2:482–91

W. Angehrn

Kardiologie, Kantonsspital,
St. Gallen

Primärprävention des akuten koronaren Syndroms: Welche Therapie für welchen Patienten?

Summary

Primary prevention of acute coronary syndrome: Which therapy for which patient?

Acute coronary syndrome is usually caused by thrombotic coronary artery occlusion due to plaque rupture. Most often acute coronary syndrome occurs at plaques without significant stenosis.

An important goal of primary prevention of acute coronary syndrome is to prevent atherosclerosis and to stabilise vulnerable plaques. Multiple risk factors are associated with a higher incidence of cardiovascular disease. The risk of an acute coronary syndrome exceeding 2% per year can and should be effectively lowered by modification of the cardiovascular risk profile: life style change, diet, smoking cessation, physical activity, medical treatment in case of arterial hypertension or hypercholesterolaemia. The results of the statin trials led to new und stronger guidelines concerning medical lipid lowering therapy. In addition, an aggressive antihypertensive treatment to reach a blood pressure ≤140/85 mm Hg effectively lowers the cardiovascular risk. However, in case of optimal blood pressure the choice of antihypertensive drug does not influence outcome. In patients with diabetes mellitus, an optimal blood glucose control can reduce the risk of microvascular complications, whereas macrovascular complications can be influenced significantly by lowering or elimination of additional risk factors such as smoking, arterial hypertension and hypercholesterolaemia. Hypertensive patients with diabetes mellitus should be treated with an ACE inhibitor. Antithrombotic treatment with aspirin and/or warfarin should be restricted to high-risk patients. The relevance of a postmenopausal hormone replacement therapy is uncertain. Equally the use of antioxidants (e.g. vitamin C, E) needs further investigation.

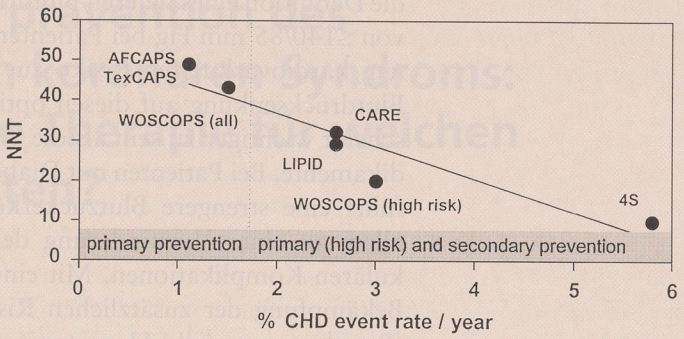
Zusammenfassung

Als Ursache für das akute koronare Syndrom findet sich bei den meisten Patienten eine thrombotische Koronarobstruktion infolge Plaqueruptur. ⅔ der Rupturen treten bei Plaques mit einer Stenose von weniger als 50% auf, so dass das akute koronare Syndrom in der Mehrzahl der Patienten als Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit auftritt. Hauptziele der Primärprävention sind deshalb die Prävention der koronaren Herzkrankheit und die Stabilisierung vulnerabler, asymptomatischer Plaques. Wichtig ist eine umfassende Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren. Beträgt das geschätzte Risiko für ein koronares Ereignis mehr als 2% pro Jahr, ist nebst der Lebensstiländerung (Diät, Nikotinstopp, körperliche Aktivität) die Indikation für Interventionen gegeben. In diese Gruppe fallen Patienten mit mehreren Risikofaktoren, einer familiären Hypercholesterinämie, einem Diabetes mellitus oder einer manifesten Atherosklerose. Die Resultate der grossen Studien mit Statinen haben zu neuen und strengeren Richtlinien für die medikamentöse Lipidsenkung geführt. Der aufgezeigte Nutzen einer intensiven Blutdruckeinstellung mit modernen Antihypertensiva hat

Korrespondenz:
Dr. Walter Angehrn
Chefarzt Kardiologie
Klinik B für Innere Medizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen

Abbildung 1

Anzahl Patienten (NNT), die in den grossen Statin-Studien behandelt werden mussten, um ein koronares Ereignis zu verhüten.
Follow-up: AFCAPS/TexCAPS 5,2; WOSCOPS 4,9; LIPID 6,1; CARE 5,0; 4S 5,4 Jahre.



10-Jahres-Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, 20% übersteigt (absolutes Risiko 2%/Jahr) [6].

Dieses Risiko für ein koronares Ereignis besteht bei Patienten mit manifester Atherosklerose (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Stenosen extrakranieller Gefässe), weshalb in dieser Gruppe eine umfassende Risikofaktorenmodifikation zwingend angezeigt ist (Sekundärprävention). Bei Patienten ohne manifeste atherosklerotische Erkrankung kann das individuelle Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit mittels Risikotabellen geschätzt werden [7, 8]. Diese Tabellen basieren auf den Daten der Framingham-Studie. Dabei ist aber zu beachten, dass das absolute Risiko in verschiedenen Ländern verschieden ist. Das alterskorrigierte Risiko ist in der Schweiz und in Südeuropa geringer als in Nordeuropa oder den USA [7]. Trotzdem eignen sich diese Risikotabellen ziemlich gut für die Einschätzung des individuellen absoluten Risikos und tragen zu einer rationaleren, auf Evidenz basierenden Primärprävention bei. Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, familiärer Hyperlipidämie oder gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren haben meist ein absolutes Risiko von über 2%/Jahr, und in diesen Situationen sind die Indikationen für die Intervention strenger zu stellen. Im folgenden soll auf die wichtigsten Risikofaktoren eingegangen werden, bei denen der Nutzen von Interventionen mit Studien gut belegt ist.

Dyslipidämie

In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte eine konstante Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und Risiko für eine koronare Herzkrankheit aufgezeigt werden. Eine besondere Aussagekraft kommt der Serumkonzentration des LDL-Cholesterins zu. Eine 10prozentige Zunahme des LDL-Cholesterins erhöht das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 20%. Ein erniedrigtes HDL-Cholesterin ist ein wichtiger zusätzlicher Risikofaktor, und erhöhte Triglyzeride bedeuten ebenfalls ein unabhängiges zusätzliches Risiko [5, 7].

In grossen prospektiven und randomisierten Interventionsstudien (4S, CARE, LIPID) konnte mit einer Statin-Therapie bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit die koronare Morbidität und Mortalität eindrücklich gesenkt werden [9–11], und erstmals konnte mit der Lipidsenkung auch eine Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden. In zwei grossen Interventionsstudien, WOSCOPS und AFCAPS/TexCAPS [12, 13], wurde der Nutzen in einer Lipidsenkung mit Statinen (Pravastatin und Lovastatin) bei Patienten ohne klinisch manifeste koronare Herzkrankheit untersucht (Primärprävention).

The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): Einschluss von 6595 Männern (95% ohne koronare Herzkrankheit), mittleres Serum-Cholesterin 7,0 mmol/l. Nach 4,9 Jahren Behandlung mit Plazebo oder Pravastatin trat bei 7,9% der Plazebo-Gruppe und bei 5,5% der Pravastatin-Gruppe ein koronares Hauptereignis auf (relative Risikoreduktion 31%). Die Gesamtmortalität wurde um 22% gesenkt.

The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Einschluss von 6605 gesunden Frauen und Männern, mittleres Serum-Cholesterin 5,7 mmol/l. Nach 5,2 Jahren Behandlung mit Plazebo oder Lovastatin trat bei 10,9% der Plazebo-Gruppe und bei 6,8% der Lovastatin-Gruppe ein akutes koronares Hauptereignis (tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod) auf (relative Risikoreduktion 37%). Die Senkung der Gesamtmortalität war statistisch nicht signifikant (Studienanlage für die Beantwortung dieses Endpunkts nicht geeignet).

Diese Studien zeigen, dass die effiziente Reduktion des Serum-Cholesterins (WOSCOP: 20%, AFCAPS: 18%) eine signifikante Reduktion der akuten Manifestationen der koro-

Tabelle 1

Indikation zur medikamentösen Lipid-Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder anderen Manifestationen einer Atherosklerose (Sekundärprävention) oder einem Diabetes mellitus [6].

Gesamtcholesterin (TC) (mmol/l)	TC/HDL-C-Quotient	LDL-C (mmol/l)
>5,0	>5,0	>3,0

Mindestens zwei von drei Lipidkriterien sind für die Indikationsstellung nötig.

Tabelle 2

Indikation zur medikamentösen Lipid-Therapie bei Patienten ohne Zeichen einer Atherosklerose (Primärprävention) [6].

Frauen vor Menopause	Frauen nach Menopause und Männer			
andere Risikofaktoren	andere Risikofaktoren	Gesamt-cholesterin (TC) (mmol/l)	TC/HDL-C-Quotient	LDL-C (mmol/l)
0 oder 1	0	>8,0	>6,5	>5,0
2 oder mehr	1 oder mehr	>6,5	>5,0	>4,0

Mindestens zwei von drei Lipidkriterien sind für die Indikationsstellung nötig.

Tabelle 3

Wahl des Lipid-regulierenden Medikaments [6].

	Hypercholesterinämie	gemischte Hyperlipidämie	gemischte Hyperlipidämie oder Hypertriglyzeridämie
	TC >5,0 mmol/l und TG <2,0 mmol/l	TC >5,0 mmol/l und 2,0< TG <5,0 mmol/l	TC >5,0 oder <5,0 mmol/l und TG >5,0 mmol/l
1. Wahl	Statin	Statin	Fibratderivat
alternativ	Ionenaustauscher, Fibratderivat	Fibratderivat	Statin
Kombinationstherapie	Statin und Ionenaustauscher	Statin und Fibratderivat[1]	Statin und Fibratderivat[1]

[1] Nur bei Patienten mit hohem Risiko; cave: erhöhtes Myopathie-Risiko!

naren Herzkrankheit bewirkt. Wichtiger als die relative Risikoreduktion ist die absolute Risikoreduktion und die daraus berechenbare Anzahl der Patienten, die während der Studiendauer behandelt werden müssen, um ein koronares Ereignis zu verhüten. Abbildung 1 zeigt, dass das Risiko für ein koronares Ereignis in WOSCOPS und AFCAPS/TexCAPS unter 2%/Jahr liegt und in WOSCOPS 43 Patienten, in AFCAPS/TexCAPS 49 Patienten behandelt werden müssen, um ein akutes koronares Ereignis zu verhindern. Bei einer Subgruppe mit hohem Risiko in WOSCOPS (multiple Risikofaktoren) beträgt diese Zahl lediglich noch 20. Aus den grossen Interventionsstudien geht klar hervor, dass die Indikation für eine medikamentöse Lipidsenkung mit einem Statin vom absoluten Risiko sowie von verschiedenen Lipidkriterien des einzelnen Individuums oder Patienten abhängig ist. In Anlehnung an die Richtlinien der European Society for Cardiology hat die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie kürzlich neue Empfehlungen publiziert [6]. Dabei handelt es sich um einen Konsensus mit dem Ziel der Praxistauglichkeit (Tab. 1–3). Der in den verschiedenen Interventionsstudien dokumentierte Nutzen einer Statin-Therapie auch bei relativ tiefem («normalem») Serum-Cholesterin hat in den letzten Jahren zu einer Umwälzung in der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit geführt. Die Statin-Therapie ist eine der potentesten Präventivmassnahmen und zeigt bei korrekter Indikationsstellung eine relativ grosse Kosteneffizienz [14, 15]. Patienten mit Diabetes mellitus zeigten in allen Studien im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine ausgeprägtere Reduktion des Risikos. Die Frauen waren in den Studien unterrepräsentiert, und die heterogenen Ergebnisse bedürfen einer weiteren Klärung. Wichtige Fragen bleiben noch offen: Wie ist der Nutzen einer aggressiven Cholesterinsenkung? Welche Ziel-Lipidwerte sind anzustreben? Welches ist die optimale Behandlungsdauer? Wie ist die Langzeitsicherheit (vor allem mit den neueren Medikamenten)? Wie ist der Nutzen bei älteren Patienten (über 75 Jahre) und bei Frauen? Diese Fragen warten auf Beantwortung durch laufende oder neue Studien.

Arterielle Hypertonie

In verschiedenen epidemiologischen Studien konnte die Wichtigkeit der arteriellen Hypertonie als Risiko für die koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden [7].
Die Meta-Analyse verschiedener randomisierter Grossstudien ergab, dass eine mittlere diastolische Blutdrucksenkung von 5–6 mm Hg das Risiko einer tödlichen oder nicht tödlichen

Koronarerkrankung um 14% reduziert [16]. Dieser Wert liegt deutlich tiefer als die epidemiologisch erwartete Senkung von 20–25% und die gleichzeitig beobachtete Reduktion des Hirnschlags von 42%. Die Ursache dieser Diskrepanz ist unklar, und folgende Möglichkeiten werden in Betracht gezogen: ungenügende Beachtung einer adäquaten Senkung des systolischen Blutdrucks, ungünstige Nebenwirkungen der hauptsächlich verwendeten Medikamente (Diuretika und Betablocker), Nicht-Erreichen eines Zielblutdrucks von <140/90 mm Hg, ungenügend lange Studiendauer.

Die kürzlich publizierten Resultate der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment randomised trial) beantworten einen Teil dieser offenen Fragen [17]. 18 790 Patienten mit diastolischer Hypertonie von 100 bis 115 mm Hg wurden in drei Gruppen mit diastolischen Zielwerten von ≤90 mm Hg, ≤85 mm Hg und ≤80 mm Hg randomisiert. Die Basistherapie mit Felodipin (78%) wurde, wenn nötig, ergänzt mit einem ACE-Hemmer (41%) oder einem Betablocker (28%), sowie bei ungenügendem Erfolg mit einem Diuretikum (22%) erweitert. Im Vergleich zu den älteren Hypertonie-Studien (Meta-Analyse von Collins [16]) mit einer Reduktion des diastolischen Blutdrucks von 5 bis 6 mm Hg wurde in der HOT-Studie mit den moderneren Medikamenten eine Senkung von rund 20 mm Hg erreicht. Die Gesamtmortalität in der HOT-Studie ist mit 8/1000 Patientenjahre deutlich tiefer als bei den älteren Studien mit 12/1000 Patientenjahre, und die Myokardinfarktinzidenz liegt mit 3/1000 Patientenjahre versus 8/1000 Patientenjahre deutlich tiefer. Wie weit dieser Erfolg auf die stärkere Blutdrucksenkung oder auf die neueren Medikamente (Kalzium-Hemmer, ACE-Hemmer) zurückzuführen ist, bleibt offen. Wahrscheinlich ist die optimale Blutdrucksenkung (Zielwert ≤140/85 mm Hg) wichtiger als die Wahl der antihypertensiven Medikamente oder deren Kombination. Die postulierte antiatherosklerotische Wirkung von ACE-Hemmern oder Kalzium-Hemmern konnte in klinischen Studien noch nicht dokumentiert werden [18].

Bei älteren Patienten bis zu 80 Jahren konnte ein Nutzen der antihypertensiven Therapie nachgewiesen werden. Dies gilt auch für Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie



Tabelle 4

WHO-Richtlinien 1999 für die Behandlung der arteriellen Hypertonie [35].

other risk factors and disease history	blood pressure (mm Hg)			
	high normal 130–139 85–89	grade 1 140–159 90–99	grade 2 160–179 100–109	grade 3 >180 110
I. under 60 years no other risk factors	low risk	low risk	medium risk	very high risk
II. 1–2 risk factors	low risk	medium risk	medium risk	very high risk
III. 3 or more risk factors	medium risk	high risk	high risk	very high risk
IV. TOD[1] ACD[2]	very high risk	very high risk	very high risk	very high risk

[1] TOD = target organ damage
[2] ACD = associated clinical conditions (cardiovascular, renal disease)

[7]. Bei über 80jährigen Patienten ist der Nutzen hingegen nicht geklärt.

Wie bei der Hyperlipidämie entscheidet auch bei der arteriellen Hypertonie das Gesamtrisiko des Patienten über die Intensität der therapeutischen Massnahmen. Die WHO hat kürzlich die Risikostratifizierung und ihren Einfluss auf die Behandlung neu festgelegt [35]. Das 5-Jahres-Risiko wurde wie folgt definiert: niedrig <5%, mittel ~10%, hoch ~15%, sehr hoch ≥20%. Die Höhe des Blutdrucks entscheidet zusammen mit dem Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie mit dem Nachweis einer Schädigung von Zielorganen (Herz, Niere) über die notwendige Behandlungsintensität (Tab. 4).

Diabetes mellitus

Patienten mit dem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus haben ein wesentlich erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit, und etwa 20% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben einen Diabetes mellitus. Bei Frauen in der Prämenopause beträgt die Risikoerhöhung das 4–5fache, bei Männern das 2–3fache. Diese Risikoerhöhung ist hauptsächlich auf den Diabetes selbst und weniger auf die negative Beeinflussung anderer Risikofaktoren durch den Diabetes bedingt.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und guter Blutzuckereinstellung bleiben Plasmalipide und Blutdruck im Normbereich. Eine schlechte Blutzuckereinstellung und das Auftreten einer diabetischen Nephropathie sind verbunden mit einer arteriellen Hypertonie und Veränderungen der Plasmalipide [5, 7, 34].

Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen ein komplexeres kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Nebst der Zuckerstoffwechselstörung finden sich oft eine Hypertriglyzeridämie zusammen mit einem tiefen HDL-Cholesterin, eine arterielle Hypertonie sowie eine Stammadipositas (metabolisches Syndrom infolge Insulin-Resistenz). Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes weisen diese Patienten oft schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine klinisch manifeste Atherosklerose auf [7].

Ziele der Primärprävention sind eine optimale Einstellung des Blutzuckers und eine umfassende Beeinflussung der übrigen Risikofaktoren. Prospektive epidemiologische Studien haben einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Hyperglykämie und dem Risiko für eine koronare Herzkrankheit oder eine andere atherosklerotische Erkrankung bei beiden Formen des Diabetes mellitus gezeigt [7, 34].

Der «Diabetes Complications and Control Trial» (DCCT) konnte zeigen, dass beim Typ-1-Diabetes eine gute Blutzuckerkontrolle für die Prävention mikrovaskulärer Komplikationen entscheidend ist und makrovaskuläre Ereignisse um 60% gesenkt werden können (Senkung wegen der kleinen Ereignisrate allerdings nicht signifikant [19]. Die gross angelegte prospektive «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) zeigte bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabtes-mellitus, dass eine Einstellung mit Metformin im Vergleich mit Insulin und Sulfonylharnstoffpräparaten zu einer signifikanten Veränderung der Diabetes-bedingten Morbidität und Mortalität sowie trendmässig zu einer Abnahme der kardiovaskulären Komplikationen führt [20]. In der gleichen Grossstudie führte eine intensive Blutzuckereinstellung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus zu einer substantiellen Abnahme der mikrovaskulären Komplikationen, nicht aber der makrovaskulären Erkrankungen [21].

Statin-Studien (Lipid, CARE, 4S, AFCAPS) zeigen für Patienten mit Diabetes mellitus eine vergleichbare Verminderung des relativen kardiovaskulären Risikos im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv (AFCAPS: Reduktion des Risikos eines plötzlichen Terztods, Myokardinfarkts oder instabiler Angina pectoris um 54% bei Patienten mit Diabetes mellitus, um 36% beim Gesamtkollektiv). Wegen des hohen ab-

soluten Risikos gelten in der Primärprävention für Diabetespatienten die gleich strengen Empfehlungen wie in der Sekundärprävention von nicht diabetischen Patienten [22].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ist die Situation ähnlich. In der HOT-Studie wurde gezeigt, dass eine stärkere Senkung des diastolischen Blutdrucks mit modernen Antihypertensiva (vor allem Felodipin und ACE-Hemmer) speziell bei Diabetikern die kardiovaskulären Hauptereignisse und die kardiale Mortalität signifikant reduziert. Deshalb wird ein Ziel-Blutdruck von ≤140/85 mm Hg empfohlen [17].

In verschiedenen Studien wurde der präventive Effekt verschiedener Antihypertensiva bei Diabetespatienten untersucht. Wie in folgenden Stichworten festgehalten, scheinen die ACE-Hemmer dabei in der Senkung des kardiovaskulären Risikos überlegen zu sein: CAPP [23]: Captopril besser als konventionelle Therapie; FACET [24]: Fosinopril besser als Amlodipin; ABCD [25]: Enalapril besser als Nisoldipin; UKPDS 39 [26]: Captopril vergleichbar mit Atenolol.

Rauchen, Hormonersatz, Antioxidantien

Rauchen ist für etwa 50% der vermeidbaren Todesfälle verantwortlich, und die Hälfte davon betrifft kardiovaskuläre Erkrankungen [7]. Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit wird stark mitbeeinflusst von der Plasmalipidkonstellation. Diätfaktoren spielen wahrscheinlich eine Rolle. So scheint der Einfluss des Rauchens auf das absolute koronare Risiko bei Nordeuropäern grösser zu sein als bei den Mittelmeervölkern.

Rauchen erhöht das Risiko sowohl für die Entwicklung einer Atherosklerose als auch für das überlagerte Risiko einer thrombotischen Komplikation (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt). Für asymptomatische Individuen reduziert sich das koronare Risiko nach Nikotinstopp innert etwa 10 Jahren auf dasjenige von Nichtrauchern. Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit fällt das Risiko nach Nikotinstopp innerhalb von 2–3 Jahren auf die Stufe von Nichtrauchern [7].

In prospektiven Studien konnte der erwartete Nutzen der Hormonersatzbehandlung bei Frauen in der Menopause sowie des Einsatzes von Antioxidantien (z.B. Vitamin E) nicht eindeutig bestätigt werden [27, 28]. Deshalb können für diese Präventivmassnahmen keine verbindlichen Empfehlungen gemacht werden. Neuere Studienresultate (HERS, [27]), ermahnen zur Vorsicht in der Beurteilung der Hormonersatzbehandlung in der koronaren Prävention.

Stabilisierung klinisch stummer vulnerabler Plaques

Da in der Primärprävention, vor allem bei Patienten mit hohem Risikoprofil, oft koronare Plaques ohne relevante Gefässobstruktion und daher klinisch stumm vorliegen, stellt sich die Frage, ob mit speziellen Medikamenten eine Plaque-Stabilisierung erreicht werden kann. Viele experimentelle Untersuchungen sowie Sekundärpräventionsstudien sprechen für einen möglichen Nutzen der Statine, Betablocker, ACE-Hemmer und neuerdings auch der Antibiotika [2].

Statine

Der Haupteffekt der Statine dürfte auf die Lipidsenkung zurückzuführen sein. Der mögliche klinische Nutzen anderer Wirkungsmechanismen (antiinflammatorischer Effekt, Verbesserung der Endothelfunktion, physikochemische Plaque-Stabilisierung, antithrombotischer Effekt usw.) ist spekulativ und bedarf weiterer Abklärungen [36].

Betablocker

Der Nutzen der Betablocker in der Sekundärprävention ist gut dokumentiert (nach Myokardinfarkt Reduktion der kardialen Mortalität um 20%, des Reinfarkt-Risikos um 25% und des plötzlichen Herztods um 30%) [7]. Über den primärpräventiven Nutzen ist wenig bekannt, die Resultate der älteren Hypertonie-Studien sind eher enttäuschend (s. Kapitel «Arterielle Hypertonie»).

ACE-Hemmer

Retrospektive Analysen von zwei Grossstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz (SAVE, SOLVD) zeigen mit ACE-Hemmer eine verminderte Inzidenz akuter koronarer Ereignisse im Vergleich zu Plazebo [2]. Prospektiv konnte in klinischen Studien eine antiatherosklerotische Wirkung der ACE-Hemmer noch nicht bewiesen werden [2, 18].

Antibiotika

Verschiedene kleinere prospektive Studien über den Einsatz von Makrolid-Antibiotika bei Patienten mit manifester, in der Regel akuter koronarer Herzkrankheit erlauben keine sichere Aussage [2]. Für den primärpräventiven Einsatz liegen keine Daten vor.

Beeinflussung von Trigger-Mechanismen für eine Plaque-Ruptur

Plaque-Rupturen können spontan und ohne ersichtliche Ursache erfolgen. Andererseits können Triggermechanismen wie z.B. ein erhöhter Sympathikotonus mit Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz, Kontraktilität und Koronarfluss, Koronarspasmen sowie ein hyperkoagulabler-hypofibrinolytischer Zustand für eine Plaque-Ruptur verantwortlich gemacht werden [1, 2]. Die zirkadiane Variabilität des Auftretens akuter koronarer Ereignisse und die Beobachtung in der MILIS-Studie [29], dass bei der Hälfte von Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein emotionaler oder physischer Stress auslösend war, sprechen für die klinische Bedeutung dieser Triggermechanismen. Die Epidemiologie, klinische Bedeutung und Primärprävention dieser Triggermechanismen ist wenig erforscht und bedarf dringend weiterer Untersuchungen.

Antithrombotische Prävention

In zwei prospektiven Studien wurde der Einfluss von Aspirin in der Primärprävention des akuten Myokardinfarkts untersucht.

In der «US Physician's Health Study» wurden 22 071 Ärzte im Alter von 40 bis 84 Jahren ohne manifeste atherosklerotische Erkrankung eingeschlossen. Die Verum-Gruppe erhielt 325 mg Aspirin jeden zweiten Tag. Nach 5 Jahren wurde eine signifikante Reduktion der nicht tödlichen Myokardinfarkte von 44% beobachtet. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit waren in beiden Teilnehmergruppen nicht signifikant verschieden [30].

In der «British Doctor's Study» wurden 5139 offensichtlich gesunde männliche Ärzte im Alter zwischen 50 und 78 Jahren eingeschlossen. Bei einem offenen Design erhielten die Teilnehmer der Therapie-Gruppe 500 mg Aspirin täglich, und die Teilnehmer der Kontroll-Gruppe wurden angehalten, kein Aspirin einzunehmen. Nach 6 Jahren ergaben sich keine Unterschiede für die Inzidenz von Myokardinfarkt, Apoplexie und kardiovaskuläre Sterblichkeit [31].

Eine Meta-Analyse beider Studien ergibt für die Behandlung mit Aspirin eine hochsignifikante Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte um 33%. Demgegenüber konnte die kardiovaskuläre Sterblichkeit sowie die Gesamtsterblichkeit mit Aspirin nicht gesenkt werden. Nebst einer erhöhten Rate gastrointestinaler Blutungen traten schwere Schlaganfälle, wahrscheinlich infolge zerebraler Blutung, gehäuft auf [33].

In einer neueren britischen Studie [32] wurden 5499 Männer zwischen 45 und 69 Jahren mit erhöhtem Risiko für eine koronare Herzkrankheit in vier verschiedenen Gruppen mit Aspirin, Warfarin, Aspirin kombiniert mit Warfarin sowie Plazebo randomisiert. Aspirin führte ähnlich wie in der «US Physician's Health Study» zu einer Reduktion der nicht tödlichen Myokardinfarkte um 32% ($p = 0{,}004$). Warfarin bewirkte vor allem eine Senkung der tödlichen koronaren Ereignisse um 39% ($p = 0{,}003$). Die Kombination Warfarin und Aspirin reduzierte alle koronaren Ereignisse um 34% ($p = 0{,}006$), allerdings mit einem erhöhten Risiko hämorrhagischer und tödlicher Schlaganfälle.

In der HOT-Studie [17] wurde die Wirkung von Aspirin in Kombination mit der antihypertensiven Therapie untersucht. Die Randomisierung erfolgte in eine Aspirin-Gruppe mit 75 mg Aspirin täglich (9399 Patienten) und eine Plazebo-Gruppe (9391 Patienten). In der Aspirin-Gruppe waren die Myokardinfarktinzidenz um 36% ($p = 0{,}002$) und die kardiovaskulären Hauptereignisse um 15% ($p = 0{,}03$) vermindert. Die absolute Reduktion betrug für den Myokardinfarkt 1,3 und für die kardiovaskulären Hauptereignisse 1,6 auf 1000 Patientenjahre.

Aus den vorliegenden Studien können keine allgemeingültigen Empfehlungen für die Primärprävention mit Aspirin und/oder Warfarin abgeleitet werden. Insbesondere bei älteren Patienten mit ausgeprägtem Risikoprofil soll der primärpräventive Einsatz von Aspirin erwogen werden, sofern eine allfällige Hypertonie gut eingestellt und das Blutungsrisiko klein ist. Eine Aspirin-Dosis von 100 mg täglich oder 325 mg jeden zweiten Tag dürfte adäquat sein.

Literatur

1 Fuster A, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanism leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994;90:212–46.
2 Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathology and clinical implications. Ann Intern Med 1998; 129:1050–60.
3 Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. Am J Cardiol 1976;37:296.
4 Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. N Engl J Med 1993;329:1442–8.
5 Rolle von Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit. Separatdruck Schweiz Ärztezeitung 1995;76(12).
6 Battegay E, Bertel O, Darioli R, et al. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. Schweiz Ärztezeitung 1999;90:549–62.
7 Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998;19:1434–503.
8 Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. Lancet 1995;346:1467–71.
9 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (S4). Lancet 1994;344:1383–93.
10 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335:1001–9.
11 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. N Engl J Med 1998;339:1349–57.
12 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301–7.
13 Downs RD, Clearfield M, Weis ST, Whitney E, Shapiro DR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998;279:1615–22.
14 Szucs TD, Gutzwiller F. Grundlagen der Kosten-Nutzen-Analyse bei der Langzeitbehandlung von Risikofaktoren. Schweiz Med Wochenschr 1998;128:1958–64.
15 Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Pettitt D, Norrie J, et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. Eur Heart J 1999;20:263–8.
16 Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overwiev of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827–38.
17 Hansson L, Zanchetti S, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755–62.
18 Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, Pitt B, Dinsmore R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. Am J Cardiol 1999;83:43–7.
19 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329: 977–86.
20 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854–65.
21 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
22 Müller-Wieland D, Faust M, Krone W. Cholesterinsynthesehemmer. Klinische Studien zur Senkung des koronaren Risikos und Plaque-Stabilisierung. Internist 1998;39:934–42.
23 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353: 611–6.
24 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
25 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645–52.
26 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. Br Med J 1998;317:713–20.
27 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605–13.
28 Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E and Beta-Carotene. Circulation 1999;99:591–5.
29 Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS Study). Am J Cardiol 1990;66:22–7.
30 Steering Committee of the Physicians Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians study. N Engl J Med 1989;321:129–85.
31 Peto R, Grey R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J 1988;296:313–6.
32 The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998;351:233–41.
33 Hennekens C, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 1989;80:749–56.
34 Yudkin JS, Blauth C, Drury P, Fuller J, Henley J, et al. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: an evidence base. Diabetic Med 1996;13:101–21.
35 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension, Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17: 151–83.
36 Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279:1643–50.