

## Nach dem Herzinfarkt: Herzinsuffizienz-Medikamente für alle und für immer?

Bereits vor acht Jahren veröffentlichte Heinz-Harald Abholz in der Zeitschrift für Allgemeinmedizin (ZfA) das Ergebnis einer Leitlinien-Recherche (Abholz HH, Vögele A. Medikation nach Herzinfarkt – lebenslang? Eine hintergründige Antwort. Z Allg Med 2016;92:6-247-250 – Artikel für DEGAM-Mitglieder kostenlos erhältlich). Ergebnis: die routinemäßige Behandlung mit Betablockern und ACE-Hemmern bei KHK hat keinen Vorteil – wenn nicht Herzinsuffizienz oder Hypertonie eigene Indikationen darstellen.

Eine im Jahr 2014 veröffentlichte Metaanalyse (Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical Outcomes with  $\beta$ -Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Med 2014;127:939-953) hatte auch keinen Mortalitäts-Benefit für den routinemäßigen Einsatz von Betablockern nach Myokardinfarkt gezeigt. Es wurden allerdings Vorteile hinsichtlich Re-Infarkt und Angina pectoris, dagegen Nachteile durch vermehrtes Entstehen von Herzinsuffizienz berichtet – Grundlage dafür, dass in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK (<https://tinyurl.com/ycxhk7a6> – noch gibt es Nationale VersorgungsLeitlinien!) empfohlen wird, eine Betablocker-Therapie nach spätestens einem Jahr zu überprüfen.

Es fragt sich, ob Betablocker und ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) bei diastolischer Herzinsuffizienz („preserved Ejection Fraction“, „HFpEF“) einen Nutzen haben. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz (<https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>) gibt es bei diastolischer Herzinsuffizienz keine Empfehlungen zu den genannten Medikamenten, sondern es wird ein Cochrane-Review zitiert (<https://tinyurl.com/2v32pfdu>). Dessen Ergebnisse: ACE-Hemmer und ARB haben bei diastolischer Herzinsuffizienz keinen Nutzen im Vergleich zu Placebo. Betablocker haben einen geringen Vorteil hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität (RR 0,78; 95%-CI 0,62-0,99 – bei niedriger Aussagesicherheit) und keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtsterblichkeit. Die Ergebnisse beruhen auf einer Metaanalyse von nur drei Studien – eine sogar nur eine Subgruppenanalyse.

Gemeinhin gelten Cochrane-Reviews ja als beispielhaft in der Aufarbeitung von Evidenz. Ich habe mir den Review zu den Medikamenten bei diastolischer Herzinsuffizienz aber einmal genauer unter die Lupe genommen:

- In 7 der 41 eingeschlossenen Studien wurde die Ejektions-Fraktion (EF) im Echo gar nicht berichtet! Dabei war das Einschlusskriterium in den Cochrane Review eine EF > 40%.
- In einer Studie wurden Patient\*innen mit EF < 35% eingeschlossen – also mit reduzierter EF, somit mit systolischer Herzinsuffizienz, bei der der Nutzen von Betablockern und ACE-Hemmern/ARB gesichert ist. Der Review wertete hieraus eine Subgruppe von Patient\*innen mit EF >40% aus.
- In 6 Studien wurden keine Blutdruckwerte angegeben – dabei ist der Nutzen der genannten Medikamente bei Hypertonie gesichert.
- In 14 Studien wurde eine (antihypertensive) Komedikation nicht berichtet.
- 7 Studien waren nicht verblindet, somit Bias-anfällig.

Mit anderen Worten: die Aussagen des Cochrane-Reviews sind nur eingeschränkt als valide zu betrachten. Wobei das Review nicht für die problematische Qualität der eingeschlossenen Studien verantwortlich gemacht werden kann. (Allerdings sollten die Autor\*innen schon hinschauen, welche Arbeiten sie in den Review aufnehmen).

Jetzt wurden im New England Journal of Medicine zwei Studien veröffentlicht zum Einsatz von Betablockern und den – in der NVL Herzinsuffizienz bei Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) empfohlenen – SGLT2-Hemmern.

Die Studie REDUCE-AMI (Yndigeñ T, Lindahl, Mars K et al. Beta-Blockers after myocardial infarction and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2024;390:1372-81) untersuchte bei gut 5.000

Patient\*innen in Schweden, Estland und Neuseeland mit akutem Infarkt und EF von mind. 50%, den Nutzen von Betablockern, die 3,5 Jahre lang gegeben wurden. Der primäre Endpunkt aus Tod und Infarkt ereignete sich bei 7,9 vs. 8,3%. Beim sekundären Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gab es keinen signifikanten Unterschied (0,8 vs. 0,9%) – schädlich scheinen Betablocker diesbezüglich also nicht zu sein.

Die Aussagekraft der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass 14% der Patient\*innen in der Kontrollgruppe sehr wohl einen Betablocker eingenommen hatten. Wir wissen nicht, ob Betablocker also doch einen Nutzen nach Herzinfarkt haben könnten.

Auch für Empagliflozin (Butler J, Jones W, Udell J et al. Empagliflozin after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2024;390:1455-66) konnte kein Benefit für eine prophylaktische Gabe nach Myokardinfarkt gefunden werden:

3.260 Patient\*innen aus Nord- und Südamerika, Europa, China und Südkorea mit akutem Infarkt und Risiko für Herzinsuffizienz erhielten doppelt verblindet 10 mg Empagliflozin oder Placebo.

Der primäre Sammelpunkt aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Tod wurde nach 1,5 Jahren nicht signifikant gesenkt (8,2 vs. 9,1%;  $p=0,21$ ). Zu einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz kam es in der Empagliflozin-Gruppe etwas seltener (3,6 vs. 4,7%, HR 0,77; 95%-CI 0,60-0,98).

In der Studie wurden zwar nicht unmittelbar Patient\*innen mit HFpEF untersucht – allerdings ist in den Einschlusskriterien definiert („... who were at risk for heart failure“) – und in den Baseline-Daten hatten 4% eine „lowest LVEF“ von <25%, bei 22% lag die EF bei 25-35% und bei 52% zwischen 35 und 45%. Es handelte sich also nicht um völlig durchschnittliche Herzinfarkt-Patient\*innen, sondern um ein Kollektiv mit deutlich erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

Dass nach dem Nachweis eines Mortalitäts-Benefit bei schwerer Herzinsuffizienz durch den Einsatz von Dapagliflozin (<https://tinyurl.com/yj88pmcs>) die pharmazeutischen Firmen versuchten und versuchen, unterstützend flankiert durch die von ihr zu erheblichen Teilen finanzierte ESC, die Indikation möglichst auch auf viele weitere Populationen auszuweiten – scheint nachvollziehbar. Bei den Zulassungsstudien mit der Indikation Herzinsuffizienz waren SGLT-2-Hemmer bei HFpEF ohnehin nur bei symptomatischen Patient\*innen untersucht worden. Auch bei diesen Studien (<https://tinyurl.com/94fwad8p> und <https://tinyurl.com/3r8n5tsd>) konnte keine Senkung der Sterblichkeit nachgewiesen werden, sondern der Nutzen beschränkte sich auf eine Senkung der Klinik-Einweisungen wegen Herzinsuffizienz.

Was können wir aus diesen Studien schließen?

- SGLT-2-Hemmer haben **keinen** Nutzen bei einem generellen Einsatz nach Myokardinfarkt.
- Bei symptomatischen Patient\*innen mit erhaltener EF können SGLT-2-Hemmer in geringem Umfang die Wahrscheinlichkeit einer Klinikeinweisung reduzieren. Wir sollten sie also vorrangig **symptomorientiert** einsetzen.

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich aus all den Informationen?

- ⇒ Der routinemäßige Einsatz von Betablockern, ACE-Hemmern/ARB bei **allen** Patient\*innen nach Myokardinfarkt ist genauso wenig gerechtfertigt wie der von SGLT-2-Hemmern.
- ⇒ Der Stellenwert von Betablockern bei erhaltener EF bleibt unsicher. Hinsichtlich einer Herzinsuffizienz scheinen sie aber nicht schädlich zu sein.
- ⇒ Gesonderte Indikationen stellen hypertensive Blutdruckwerte, Tachykardieneigung und häufigere pektanginöse Beschwerden dar.

Korrektur zu meiner letzten Aussendung von Ende Mai:

In meinen Text zur koronaren Computertomographie hatte sich ein Sinn entstellender Fehler eingeschlichen: statt „Patient\*innen mit mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit erst dann zum Herzkatheter zu schicken, wenn in der CCTA eine Eingefäßerkranzung festgestellt wurde“ muss es heißen: „sie sollen **nur zum Herzkatheter** geschickt werden, **wenn** sie **medikamentös** nicht

**beschwerdefrei** werden. Ansonsten sollten sie ins DMP KHK eingeschrieben werden, ein Statin in moderater Dosis und ASS bekommen. Der Blutdruck sollte normalisiert werden, und die Hausärztin sollte darauf achten, dass diese Patient\*innen **möglichst davor bewahrt werden, in einer kardiologischen Praxis mit den nicht evidenzbasierten Lipid-Empfehlungen der ESC (European Society of Corruption)** zu geraten.“

Mir liegt ein Schreiben des Erst-Autors der ESC-Guideline zur Lipid-Behandlung vor, in dem er in entwaffnender Offenheit schreibt: „The ESC Guidelines are consensus guidelines. There are no systematic literature searches done.“

Übrigens: die Überarbeitung der NVL KHK, an der teilhaben zu dürfen ich die Ehre hatte, ist abgeschlossen. Die Konsultationsfassung finden Sie hier: <https://tinyurl.com/4wndybzr>. Wenn Sie den Entwurf kommentieren wollen, benutzen Sie bitte diesen Bogen dafür:

<https://tinyurl.com/mu67kmc8>

Mein Dank geht an die vormaligen bzw. aktuellen DEGAM-Vertreter\*innen bei der NVL Herzinsuffizienz dafür, dass sie kritisch über meinen o.a. Text geschaut und Fehler beseitigt haben:

- Erika Baum
- Joachim Fessler
- Benedikt Lenzer
- Christiane Muth
- Maximilian Philipp
- Martin Scherer – sowie an
- Jan Hendrik Oltrogge-Abiry

Ihr

Dr. med. Günther Egidi, Arzt für Allgemeinmedizin, Huchtinger Heerstr. 24, 28259 Bremen,  
[guenther.egidi@posteo.de](mailto:guenther.egidi@posteo.de)