

Arzneimitteltherapie in den ersten Wochen bis Monaten nach Myokardinfarkt: Keine Hinweise auf generellen Nutzen von Betablockern oder SGLT2-Inhibitoren [CME]

Zusammenfassung

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (MI), bei denen nach früher perkutaner Koronarintervention (PCI) die linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 50\%$ betrug, reduzierte die Langzeitbehandlung mit Betablockern (BB) über ein Jahr nicht die Letalität oder Rezidivinfarkte. Die Indikation für BB sollte deshalb bei diesen Patienten zurückhaltend gestellt und ggf. nach einem Jahr kritisch reevaluiert werden. Die Indikation für BB bei Herzinsuffizienz nach MI mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) oder mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion in Kombination mit Hypertonie oder Vorhofflimmern bleibt wegen der Verbesserung der Prognose jedoch bestehen.

Eine weitere aktuelle Studie zeigte keine Vorteile durch eine Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten, die in den ersten Wochen nach akutem Myokardinfarkt eine Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion hatten. Möglicherweise benötigt die Mehrheit der Patienten in dieser Situation keine intensiverte Herzinsuffizienztherapie. Dies wurde bereits auch für Sacubitril/Valsartan gezeigt. Auszunehmen sind jedoch Patienten mit großen irreversiblen Infarktfolgen und entsprechend schlechter Prognose.

Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) in den ersten Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt (MI) sind eine besonders zu betrachtende Subgruppe. Durch eine optimierte Akuttherapie wird heute bei den meisten Patienten nach einem MI eine so rasche Revaskularisation des Infarktareals erreicht, dass es zu keiner oder nur zu einer geringen irreversiblen Schädigung des betroffenen Myokardareals kommt. Nur eine Minderheit aller MI-Patienten entwickelt das Vollbild einer persistierenden und *irreversiblen* ischämischen Kardiomyopathie mit den entsprechenden Folgeproblemen (chronische HI, Arrhythmierisiko). Aber auch nach einem noch rechtzeitig wiedereröffneten Koronarverschluss kann eine protrahierte, *reversible* myokardiale Kontraktilitätsstörung folgen („stunned myocardium“). Diese bildet sich über Wochen teilweise oder auch vollständig zurück.

Die Irreversibilität oder Reversibilität des Myokardschadens (erhaltene Vitalität, „viability“) ist mittels der apparativen Standarddiagnostik nicht ohne weiteres zu beurteilen. Für die Entscheidung über eine primärprophylaktische Implantation eines Cardioverters/Defibrillators (ICD) bei Patienten mit (initial) höhergradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion nach MI gilt daher eine Frist von

40 Tagen, die leitliniengemäß abgewartet muss. Bis dahin werden Patienten mit externen provisorischen Geräten („Defibrillatorweste“) versorgt.

Bisherige Empfehlungen, wie in dieser Übergangsphase die medikamentöse Therapie der HI zu handhaben ist, beruhen teils auf jahrzehntealten Studien. Seither haben sich jedoch sowohl MI- als auch HI-Therapie grundlegend gewandelt. Es gibt Hinweise, dass bei HI nach akutem MI wahrscheinlich eine andere Behandlungsstrategie gewählt werden muss als bei chronischer HI. So konnte die PARADISE-MI-Studie keinen Vorteil für Sacubitril-Valsartan zeigen^[1].

Kürzlich wurden zur Therapie der HI nach MI in zwei aufeinanderfolgenden Ausgaben des N. Engl. J. Med. zwei Studien publiziert: 1. REDUCE-AMI zur Betablockertherapie bei Patienten nach MI mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion^[2] und 2. EMPACT-MI zur Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin) bei gemischten HI-Patienten mit sowohl reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) als auch erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF;^[3]).

Die REDUCE-AMI-Studie^[2]: Eine Langzeittherapie mit Betablockern (BB) reduziert die Letalität bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) nach Myokardinfarkt (MI) um etwa 20%^[1]. Bei frühzeitiger PCI kann heute in vielen Fällen eine normale LVEF erhalten bzw. wiederhergestellt werden. Ob Betablocker (BB) auch bei solchen Patienten die Prognose verbessern, wurde bislang nicht in großen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht; vor 10 Jahren hatte sich in einer Metaanalyse bei Patienten mit HFpEF (LVEF \geq 50%) kein Überlebens-Vorteil durch BB gezeigt^[4].

In den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) sollen BB bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in der stationären Phase erwogen und die Behandlung danach fortgesetzt werden“ (Klasse-IIa-Empfehlung;^[5]). Für die Behandlung von Patienten mit ACS mit einer LVEF \leq 40% wird der höchste Empfehlungsgrad ausgesprochen (Klasse Ia). Die Nationalen Versorgungsleitlinien für chronische KHK (2022) und chronische Herzinsuffizienz (2023) geben dieselben Empfehlungen^[6]. Nach der nun publizierten REDUCE-AMI-Studie muss dies wohl überdacht werden.

REDUCE-AMI ist eine randomisierte, kontrollierte, prospektive Multicenterstudie zur Therapie mit BB nach MI; sie wurde zwischen 2017 und 2023 durchgeführt, stammt überwiegend aus Schweden und wurde aus öffentlichen Mitteln finanziert.

Studiendesign: In 45 Zentren in Schweden, Estland und Neuseeland wurden Patienten innerhalb von 7 Tagen nach akutem Myokardinfarkt eingeschlossen. Sie mussten nach PCI eine LVEF von \geq 50% und eine dokumentierte koronare Herzkrankheit haben. Die Teilnehmer erhielten 1:1 randomisiert entweder eine Langzeitbehandlung mit einem sog. kardioselektiven BB (Metoprolol mit einer Zieldosis von mindestens 100 mg/d oder Bisoprolol mindestens 5 mg/d) oder keine BB-Behandlung. Eine ggf. notwendige blutdrucksenkende Therapie sollte primär mit anderen Wirkstoffen durchgeführt werden.

Der kombinierte primäre Endpunkt war Tod jeglicher Ursache oder erneuter MI innerhalb eines Jahres. Sekundäre Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache, Tod aus kardiovaskulärer Ursache,

erneuter MI und stationäre Aufenthalte wegen Erstmanifestation von Vorhofflimmern oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Wesentliche Sicherheitsendpunkte waren Bradykardie, atrioventrikulärer Block (AVB) II° oder III°, Hypotension, Synkope, Implantation eines Herzschrittmachers oder Schlaganfall.

Ergebnisse: Insgesamt 5.020 Patienten wurden eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre; der Anteil der Frauen war sehr gering (22,5%); 35% hatten einen STEMI, die übrigen einen NSTEMI. Bei 55% bestand eine koronare Eingefäßkrankung (KHK-1), bei den übrigen eine Mehrgefäßkrankung. 96% erhielten eine perkutane koronare Intervention (PCI), 4% eine koronare Bypass-Operation. Fast jede/r Zweite hatte eine arterielle Hypertonie als Risikofaktor, 14% einen Diabetes mellitus, und etwa 20% waren Raucher. Die übrige Medikation war etwa gleich (Plättchenhemmer, Statin, Renin-Angiotensin-Inhibitoren). 2.512 Patienten nahmen keinen BB, und 2.508 Patienten nahmen einen BB ein: zwei Drittel Metoprolol, ein Drittel Bisoprolol.

Mehr als 85% nahmen die Kontrolluntersuchung nach 6-10 Wochen und nach 11-13 Monaten wahr. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,5 Jahre („Interquartile Range“: 2,2-4,7). Nach einem Jahr nahmen im Interventionsarm weiterhin >80% den BB ein; im Kontrollarm hatten zwischenzeitlich 14% auch einen BB erhalten. Die Gründe für das Ab- bzw. Ansetzen werden nicht angegeben.

Rezidivinfarkte wurden seltener beobachtet als erwartet. Die jährliche Ereignisrate betrug 2,4% unter BB und 2,5% ohne BB. Ein primäres Endpunktereignis trat bei 199 von 2.508 Patienten (7,9%) in der BB-Gruppe und bei 208 von 2.512 Patienten (8,3%) ohne BB auf (Hazard Ratio = HR: 0,96; 95%-Konfidenzintervall = KI: 0,79-1,16; p = 0,64).

Eine Behandlung mit BB scheint auch die kumulative Inzidenz der sekundären Endpunkte nicht zu vermindern: Tod jeglicher Ursache 3,9% vs. 4,1% ohne BB; Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 1,5% vs. 1,3%; Myokardinfarkt 4,5% vs. 4,7%; Krankenhausaufenthalt wegen Vorhofflimmern 0,8% vs. 0,9%. Im Hinblick auf Sicherheitsendpunkte kam es bei 3,4% der Patienten unter BB und bei 3,2% ohne BB zu einer Krankenseinweisung wegen Bradykardie, AVB II° oder III°, Hypotonie, Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers sowie Schlaganfall 1,4% vs. 1,8%. In keiner Subgruppe wurde ein abweichendes Ergebnis gefunden. Exazerbationen bei Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung waren in beiden Kollektiven gleich selten (0,6%).

Ein Kommentator der Studie ^[7] warnt davor, diese Ergebnisse auf Patienten mit HFrEF \leq 50% zu übertragen oder auf Patienten ohne erfolgreiche PCI. Die Studie war nicht verblindet, und die mediane BB-Dosis lag unterhalb der in vielen anderen Studien üblichen Dosierung. Dadurch könnte ein realer Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nicht erkannt worden sein. Noch in diesem Jahr werden die Ergebnisse weiterer Studien erwartet, die den Stellenwert von BB in der Sekundärprävention untersuchen. Bei Patienten mit HFpEF, die keine zusätzliche Indikation für BB haben, wie Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Hypertonie, sollte der BB nicht routinemäßig weiter verordnet werden, sondern die Verordnung nach einem Jahr kritisch geprüft und bei älteren Menschen mit Multimedikation oder Sturzneigung abgesetzt werden. Bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter LVEF (HFmrEF) nach MI sprechen die Daten für den Einsatz von BB ^[8].

Die EMPACT-MI-Studie^[3]: Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren sind heute Teil der Standard-Kombinationstherapie bei chronischer HI mit HFrEF und mittlerweile auch zur Behandlung der HFpEF zugelassen. Zur Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren bei HFrEF/HFpEF unmittelbar nach MI gab es bislang nur Daten aus Studien mit Surrogatendpunkten (EMMY;^[9]) oder (zu) kleiner Patientenzahl (DAPA-MI;^[10]).

Studiendesign: EMPACT-MI ist eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie, die an 451 Zentren in 22 Ländern von 2020 bis 2023 durchgeführt wurde. Es wurden Patienten innerhalb von 14 Tagen nach MI eingeschlossen, die neu eine HFrEF (LVEF < 45%) und/oder klinische Zeichen einer therapiebedürftigen HI und zusätzlich mindestens einen Risikofaktor für HI hatten (Alter > 65 Jahre; EF < 35%; MI in der Vergangenheit; Vorhofflimmern; Diabetes mellitus Typ 2; Niereninsuffizienz; erhöhte pBNP- oder Harnsäurewerte; erhöhter pulmonalarterieller oder rechtsventrikulärer Druck; koronare DreifäÙerkrankung; pAVK; keine Revaskularisationstherapie des MI). Die Randomisierung erfolgte 1:1 für Empagliflozin 10 mg einmal täglich versus Plazebo. Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste Krankenhausbehandlung wegen HI oder Tod aus jedweder Ursache. Die Nachbeobachtung erfolgte – abgesehen von einer Studienvisite nach 6 Monaten – ausschließlich mittels Telefonkontakten oder netzbasiert über eine App.

Ergebnisse: Es wurden 6.522 Patienten randomisiert – 3.260 für Empagliflozin und 3.262 für Plazebo – im Mittel 5 Tage nach MI. Dieser war bei fast 75% ein STEMI. Eine HFrEF (< 45%) bestand bei 78,4% aller Patienten, eine behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz bei 57,0%. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 17,9 Monate. Es zeigte sich in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied für den kombinierten primären Endpunkt (8,2% vs. 9,1%; HR: 0,90; KI: 0,76-1,06; p = 0,21; Ergebnisse von Einzelkomponenten: HI-Hospitalisierung 3,6% vs. 4,7%; HR: 0,77; KI: 0,60-0,98; Tod 5,2% vs. 5,5%; HR: 0,96; KI: 0,78-1,19). Die Analysen der sekundären Endpunkte und vordefinierten Subgruppen ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Nebenwirkungen traten nicht signifikant unterschiedlich häufig auf – einschließlich sehr seltener Ketoazidosen (0,1% vs. <0,1%) und Hypoglykämien (0,1% vs. 0,12%).

Diskussion: Die Ergebnisse der EMPACT-MI-Studie bestätigen, dass das Kollektiv der Patienten mit HI in den ersten Wochen nach MI sehr wahrscheinlich nicht gleich zu behandeln ist wie andere Patienten mit (chronischer) HI. Insbesondere neuere Arzneistoffe (SGLT2-Inhibitoren, Sacubitril) scheinen bei ihnen eher keinen Zusatznutzen zu bringen. Bemerkenswert ist, dass die Ereignisraten in beiden Gruppen so niedrig waren, dass die ursprünglich geplante Patientenzahl von 3.312 nahezu verdoppelt werden musste – so wie auch bereits in der PARADISE-MI-Studie zu Sacubitril^[1]. Darauf wird auch in einem begleitenden Editorial hingewiesen^[11]. Die HI nach MI scheint somit bei der überwiegenden Zahl der Patienten eher benigne zu verlaufen und benötigt möglicherweise nur eine basale Arzneimitteltherapie (ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Blocker; Betablocker nur bei reduzierter EF? s.o.). Patienten, die aufgrund eines langen Zeitintervalls vor der Revaskularisation des Infarktgefäßes eine irreversible transmurale Infarktnarbe und eine chronische HFrEF davontragen, sollten jedoch frühzeitig identifiziert werden und eine intensiviertere HI-Therapie erhalten.

Als Einschränkung der EMPACT-MI-Ergebnisse ist anzuführen, dass die Endpunkte überwiegend telemedizinisch erfasst und nicht zentral, sondern durch lokale Untersucher beurteilt wurden. Außerdem wurden HI-Symptome nicht erfasst, die nicht zu einer Hospitalisierung führten, sondern ambulant behandelt werden konnten. Dies wurde möglicherweise noch verstärkt dadurch, dass im Studienzeitraum die SARS-CoV-2-Pandemie noch Auswirkungen zeigte und zwei beteiligte Regionen von kriegerischen Ereignissen betroffen waren.

Differenzierte Handlungsanweisungen für die Praxis, wie Patienten mit HI in den ersten Wochen bis Monaten nach MI mit den neueren HI-Arzneimitteln spezifisch zu therapieren sind, gibt es seitens kardiologischer Fachgesellschaften bislang noch nicht. Laufende Studien werden jedoch hoffentlich bald weitere Klarheit bringen.

Literatur

1. Pfeffer, M.A., et al. (PARADISE-MI = Prospective ARNI vs ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after MI): N. Engl. J. Med. 2021, 385, 1845. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104508>. AMB 2022, 56, 09. ([Link zur Quelle](#))
2. Yndigegn, T., et al. (REDUCE-AMI = Evaluation of Decreased Usage of Betablockers After Myocardial Infarction in the SWEDEHEART Registry): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 1372. ([Link zur Quelle](#))
3. Butler, J., et al. (EMPACT-MI = A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 1455. ([Link zur Quelle](#))
4. Bangalore, S., et al.: Am. J. Med. 2014, 127, 939. ([Link zur Quelle](#))
5. Byrne, R.A., et al.: Eur. Heart J. 2023, 44, 3720. ([Link zur Quelle](#))
6. www.awmf.org
7. Steg, P.G.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 1434. ([Link zur Quelle](#))
8. Joo, S.-J., et al. (KAMIR-NIH = Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health): Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2021, 7, 475. ([Link zur Quelle](#))
9. von Lewinsky, D., et al. (EMMY = Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction): Eur. Heart J. 2022, 43, 4421. ([Link zur Quelle](#))
10. James, S., et al. (DAPA-MI = Dapagliflozin Effects on Cardiometabolic Outcomes in Patients With an Acute Heart Attack): NEJM Evid. 2024, 3, EVIDoA2300286. ([Link zur Quelle](#))
11. Rouleau, J.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 1524. ([Link zur Quelle](#))