

# Kann das Leben von Patienten mit koronarer Herzerkrankung verlängert werden?

Sigmund Silber

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt  
(Direktor: Professor Dr. med. Eberhard Buchborn)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Im Brennpunkt unserer medikamentösen und operativen Therapieformen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung steht nicht nur das Ziel, die Symptomatik zu lindern, sondern auch das Leben zu verlängern. Die folgende, kurz gehaltene Übersichtsarbeit soll den aktuellen Stand in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung unter dem Gesichtspunkt der Lebensverlängerung darstellen und die Risikogruppen charakterisieren, die von den jeweils erörterten operativen beziehungsweise medikamentösen Interventionen profitieren.

## 1. 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 erscheinen, so ist eine Effektivität dieses Prinzips weitgehend utopisch. Es muß aber ernsthaft diskutiert werden, ob zumindest Familienangehörige beziehungsweise Lebenspartner kardial hochgradig gefährdeter Patienten in den Grundkenntnissen der Herzmassage und der künstlichen Beatmung unterrichtet werden sollen, um die Zeitdifferenz bis zum Eintreffen des Arztes wirksam zu überbrücken.

## 2. Operative Möglichkeiten

### a) Die Bypass-Operation

Während die Bedeutung der Ballon-Dilatation bezüglich einer Prognoseverbesserung bislang nicht belegt ist, beziehen wir unsere Informationen über den lebensverlängernden Wert einer koronaren Bypass-Operation im wesentlichen aus den zwei in den USA durchgeführten Studien (VA und CASS) sowie der europäischen Untersuchung (ECSS). Alle drei Studien waren randomisiert angeordnet, sie unterschieden sich jedoch zum Teil beträchtlich hinsichtlich der Einschlusskriterien.

Eine signifikante lebensverlängernde Wirkung der Bypass-Operation war lediglich in der ECSS zu beobachten, während sich die mittlere Ein-Jahres-Gesamtmortalität nicht operierter von der operierter Patienten in den beiden amerikanischen Studien nicht unterschied. Betrachtet man die Untergruppen entsprechend dem Gefäßbefall, so steht außer Diskussion, daß operierte Patienten mit  $\geq 50$ - bis 75prozentiger Hauptstammstenose eine höhere Lebenserwartung aufweisen (VA, ECSS). Allerdings ergab die rückblickende Analyse der Patienten mit Hauptstammstenose geringeren Grades ( $< 50$  Prozent) keinen Vorteil der Bypass-Operation (VA).

Während die Wirksamkeit medikamentöser und operativer Maßnahmen bei koronarer Herzerkrankung in der Symptomlinderung unumstritten ist, müssen sich diese hinsichtlich ihrer lebensverlängernden Wirkung einer kritischen Betrachtung unterziehen. Nicht alle Patienten profitieren von diesen Interventionen in Richtung Prognoseverbesserung. Spezielle Risikopatienten müssen identifiziert und einer gezielten medikamentösen / chirurgischen Behandlung zugeführt werden.

Ferner konnten alle drei Studien übereinstimmend nachweisen, daß Patienten mit einer Ein-Gefäßerkrankung unter prognostischen Gesichtspunkten nicht von einer Bypass-Operation profitieren. Bei der Gesamtbetrachtung von Patienten mit einer Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung war nur in der ECSS eine signifikant höhere Lebenserwartung operierter Patienten festzustellen.

Der zentrale Punkt bei der Beurteilung der Effektivität einer Bypass-Operation bezüglich einer Lebensverlängerung ist die linksventrikuläre Pumpfunktion, die in der Regel als Auswurf fraktion angegeben wird. Die in diesem Zusammenhang am besten analysierten Daten sind der CASS-Studie zu entnehmen: So fand sich für die gesamte Gruppe der Patienten mit normaler linksventrikulärer Auswurf fraktion ( $EF \geq 50$  Prozent) kein Effekt, während die Patienten mit einer erniedrigten  $EF (< 50$  Prozent) eindeutig profitierten. Allerdings läßt die Untergruppenanalyse nach der Anzahl der betroffenen Gefäße sogar bei Patienten mit einer Ein- oder Zwei-Gefäßerkrankung und einer  $EF \leq 50$  Prozent keinen Vorteil der Operation erkennen. Lediglich Patienten mit einer Drei-Gefäßerkrankung und einer  $EF < 50$  Prozent hatten operiert eine höhere Lebenserwartung, insbesondere, wenn wäh-

rend der Ergometrie eine Angina pectoris auftrat. Als nach wie vor unklar muß im Gegensatz hierzu die Effektivität einer Bypass-Operation bei Patienten mit einer Drei-Gefäßerkrankung und normaler EF angesehen werden: Hier stehen die ECSS-Daten im Widerspruch zu den beiden amerikanischen Studien, die bei diesen Patienten *keinen* lebensverlängernden Effekt einer Operation zeigen konnten.

Somit kann 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 Prozent, ein – insbesondere bei niedriger Belastungsstufe – pathologisches Belastungs-EKG und eine gleichzeitig auftretende Angina pectoris charakterisiert. Ein Alter über 50 Jahre, ein pathologisches Ruhe-EKG sowie das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sprechen noch zusätzlich für eine Indikation zur Bypass-Operation.

### b) 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.

## 3. Medikamentöse Möglichkeiten

### a) Nitrate

Bei *akutem Infarkt* konnte durch routinemäßige Nitroglycerin-Infusionen über 12 bis 24 Stunden in insgesamt 7 Studien an 1029 Patienten eine Senkung der Frühmortalität von 21 Prozent auf 14 Prozent, also um ca. 30 Prozent gezeigt werden. Da auch Patien-

ten ohne Herzinsuffizienz untersucht wurden, läßt sich dieser Effekt nicht mit einer nitratbedingten Besserung einer erheblich gestörten Hämodynamik erklären.

Im *chronischen Stadium* einer koronaren Herzerkrankung ergaben sich in zwei retrospektiv analysierten Studien Hinweise für eine lebensverlängernde Wirkung einer oralen Langzeit-Therapie mit Isosorbid-Dinitrat. Die Sicherung durch derzeit laufende prospektive Untersuchungen muß jedoch abgewartet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung liegen seit neuestem erste, prospektive Daten für eine lebensverlängernde Wirkung der medikamentösen Therapie vor:

In dieser amerikanischen V-HeFT-Studie wurde allerdings das Isosorbid-Dinitrat (160 mg/d) mit Hydralazin kombiniert verabreicht.

### b) 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 30 000 Patienten und bei akutem Infarkt rund 10 000 Patienten untersucht worden.

Nachdem bei Patienten mit *akutem Infarkt* in 25 Studien unter intravenöser und in 21 Studien mit oraler Beta-Blockade, wohl aufgrund der zu geringen Fallzahlen, keine positiven Ergebnisse erzielt wurden, konnte dann die „Göteborg-Studie“ mit Metoprolol (über 1000 Patienten) eine signifikante Reduktion der Mortalität sichern. Leider ließ jedoch die folgende Untersuchung bei gleicher Metoprolol-Dosierung („MIAMI-Studie“, 5778 Patienten) im Mittel keinen signifikanten Unterschied erkennen. Die erst kürzlich veröffentlichte ISIS-Studie mit Atenolol an über 16 000 Patienten ergab im Mittel eine signifikante Reduktion der Mortalität.

Für das *chronische Stadium* einer koronaren Herzerkrankung liegen bis heute insgesamt 25 randomisierte Studien vor, in denen die Wirkung von Beta-Blockern auf die Überlebensrate von Patienten im Rahmen der Sekundärprophylaxe untersucht wurde. Betrachtet man nur die 17 Untersuchungen, in denen mehr als 100 Patienten eingeschleust wurden, so errechnet sich eine mittlere Senkung der Mortalität unter Beta-Blockade von  $22 \pm 4$  Prozent. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang nicht allgemein von „den Beta-Blockern“ gesprochen werden, da die Analyse der neun Studien (8354 Patienten), in denen Beta-Blocker mit ISA (intrinsische sympathomimetische Aktivität) verabreicht wurden, keine signifikante Senkung der Mortalität zeigte, während die 16 Studien (11 575 Patienten), in denen Beta-Blocker ohne ISA verabreicht wurden, eine signifikante Reduktion der Mortalität von 10,3 Prozent auf 7,5 Prozent 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 vier Beta-Blockern eine gesicherte lebensverlängernde Wirkung zuschreiben: Im Vergleich zur „unbehandelten“ Gruppe war unter Atenolol (z. B. Tenormin®, 1×5–10 mg i. v., dann 1×100 mg/d p. o.), Metoprolol (z. B. Beloc®, 1×15 mg i. v., dann 2×100 mg/d p. o.), Propranolol (z. B. Dociton®, 3×60–3×80 mg/d p. o.) und Timolol (z. B. Temserin®, 2×10 mg/d p. o.) eine signifikant niedrigere Mortalität zu beobachten. In zwei dieser Studien erfolgte die erste Beta-Blocker-Gabe noch während des Akut-Stadiums (Atenolol, Metoprolol, sogenannte „frühe Aufnahme“), in den anderen beiden Studien ab dem 5. bzw. 7. Tag nach Infarkt (Propranolol, Timolol, sogenannte „späte Aufnahme“).

Die Analyse von Untergruppen mit „niedrigem“ Risiko (normale linksventrikuläre Pumpfunktion, keine Myokardischämie, keine komplexen Rhythmusstörungen) läßt leider keinen beziehungsweise einen nur unbedeutenden positiven Effekt der Beta-Blockade erkennen. Dagegen profitieren Patienten mit „hohem“ Risiko (Patienten über 60 Jahre, Reinfarkt, Herzinsuffizienz, Zustand nach Reanimation, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Post-Infarkt-Angina) eindeutig von der Verabreichung eines der geprüften Beta-Blocker. 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 Prozent der in Betracht kommenden Patienten wegen Beta-Blocker-Kontraindikationen von vornherein ausgeschlossen wurden.

**c) Calcium-Antagonisten**

Sowohl in den drei mit Nifedipin (530 Patienten) als auch in der mit Verapamil (1436 Patienten) durchgeführten Studie konnte im Mittel kein positiver Effekt der Calcium-Antagonisten bei *akutem Infarkt* festgestellt werden. Die in den USA durchgeführte NAMIS-Studie mit 6x20 mg Nifedipin pro Tag ergab innerhalb von zwei Wochen nach dem Infarkt in der Nifedipin-Gruppe sogar eine höhere Mortalität von 8 Prozent (7/89), während keiner der 82 Patienten der Placebogruppe verstarb. Nach sechs 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

**Tabelle: Problematik von lebensverlängernden Maßnahmen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung in bezug auf die individuelle Effizienz\*)**

Maßnahmen zur Senkung der Mortalität	Relativer Effekt	Anzahl der Patienten, die „umsonst“ behandelt werden müssen, um ein Leben zu retten	Dauer der erforderlichen Behandlung
Bypass-Operation bei Patienten mit 3-Gefäß-erkrankung und EF < 50% (CASS, 7-Jahres-Daten)	66%	3	–
Beta-Blocker bei akutem Myokardinfarkt – Metoprolol (MIAMI, hohes Risiko) – Atenolol (ISIS, < 2 Stunden)	33% 57%	32 24	15 Tage 1 Woche
Nitrate bei akutem Myokardinfarkt (7 Studien)	33%	13	24 Stunden
Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt (GISSI, < 1 Stunde)	47%	13	ca. 1 Stunde
Aspirin® bei bzw. nach instabiler Angina pectoris (kanadische Studie)	60%	16	2 Jahre
Beta-Blocker nach Myokardinfarkt – Propranolol (BHAT, > 60 Jahre) – Metoprolol (Göteborg, hohes Risiko)	33% 57%	19 24	25 Monate 3 Monate

\*) Die Berechnungen wurden für die Interventionen durchgeführt, die eine statistisch hochsignifikante Lebensverlängerung nachweisen konnten. Da auch in den hier angeführten Untergruppen mit hohem Risiko ein beträchtlicher Teil der Patienten unabhängig von der Intervention überlebt bzw. stirbt, wird der überwiegende Teil „umsonst“ behandelt, um das Leben eines anderen Patienten zu retten. Im Einzelfall wird letztlich der lebensverlängernde Effekt verborgen bleiben müssen.

Prozent eine eindeutig höhere Infraktrate aufwies als die Placebo-Gruppe mit 14 Prozent. Im *chronischen Stadium* einer koronaren Herzerkrankung hat das Ergebnis der SPRINT-1-Studie mit 3x10 mg

Nifedipin pro Tag nicht einmal eine Tendenz erkennen lassen (Ein-Jahresmortalität in der „Placebogruppe“ = 5,6 Prozent, in der Nifedipin-Gruppe 5,8 Prozent). Es müssen die Daten der begonnenen

SPRINT-2-Studie mit einer Nifedipin-Dosierung von 3×20 mg pro Tag 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 eventuell zusätzliche Nifedipin-Effekte gar nicht zum Tragen kommen konnten. Die dänische Infarktstudie mit Verapamil (3 × 120 mg/d) über sechs Monate zeigte in der Tendenz ein positives Ergebnis (Senkung der Mortalität um 8 Prozent, allerdings nicht signifikant). Lediglich bei Patienten über 65 Jahren war nach Isoptin® 0,1 mg/kg i. v., gefolgt von 3 × 120 mg/d p. o. nach sechs Monaten die Mortalität signifikant niedriger (15 Prozent vs. 22 Prozent). 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 pro Tag). Die Ergebnisse der zur Zeit laufenden INTACT-Studie mit 60–80 mg Nifedipin pro Tag (Progression/Regression der koronaren Herzerkrankung) und die einer anderen Untersuchung mit Diltiazem (3 × 60 mg/d) bleiben ebenfalls abzuwarten. Zum jetzigen Zeitpunkt muß der Begriff der „kardioprotektiven“ Wirkung von Calcium-Antagonisten unter dem Gesichtspunkt der Mortalitätsenkung als nicht bewiesen gelten.

**d) Thrombolysen**

Nach heutigem Kenntnisstand ist die intravenöse im Vergleich zur intrakoronaren Thrombolysen sicher nicht schlechter, eher noch, wohl aufgrund des schnelleren Beginns, besser. Auffallend ist, daß nur sechs der insgesamt 26 kontrollierten Studien eine signifikante Lebensverlängerung zeigen konnten (mittlere Senkung der Mortalität: 22 Prozent). 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 drei Stunden, besser noch innerhalb der ersten Stunde nach Einsetzen der Symptomatik begonnen werden. Dementsprechend konnte auch in einer an über 11 000 Patienten durchgeführten Studie (GISSI) mit 1,5 Mio Einheiten Streptokinase i. v. eine deutliche Senkung der Frühmortalität von 15,4 Prozent auf 8,2 Prozent gezeigt werden, wenn die Lyse innerhalb der ersten Stunde eingeleitet wurde. Für das Zeitintervall zwischen der 6. bis 9. Stunde ergab sich mit 14,1 Prozent versus 12,6 Prozent kein signifikanter Unterschied mehr.

Somit kristallisiert sich heute als entscheidendes Problem der Thrombolysen 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. In Anbetracht der immer häufigeren Durchführung einer Thrombolysen ist die „routinemäßige“, vor Ort praktizierte intramuskuläre Lidocain-Gabe abzulehnen.

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“ Thrombolysen 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. Der Stellenwert anderer Thrombolysen, wie z. B. der Pro-Urokinase oder des acetylierten Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplexes (AP-SAC) wird derzeit geprüft. Im Anschluß oder besser noch während einer Thrombolysen sollten die Pa-

tienten 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 Thrombolysen ist Gegenstand der laufenden TIMI-2-Studie.

**e) Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung**

Die Gabe von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern zur Lebensverlängerung 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 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 Zweijahresmortalität zwischen der Placebogruppe von ca. 20 Prozent und der wirksam antikoagulierten Patienten von rund 15 Prozent keine Signifikanz. Daher bleibt das Ergebnis der derzeit laufenden WARIS-Studie abzuwarten, bei der ein eventuell 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 Acetylsali-

cylsäure (z. B. Aspirin®) über drei Jahre an 4524 Patienten keinen Vorteil zeigte (AMIS-Studie), ließ die PARIS-1-Studie an 2026 Patienten unter dreimal täglicher Einnahme von 330 mg Acetylsalicylsäure + 75 mg Dipyridamol (z. B. Asasantin®) bei einer mittleren Beobachtungszeit von 41 Monaten zumindest einen Trend erkennen. Aber auch die folgende PARIS-2-Studie an 3128 Patienten konnte unter ebenfalls Asasantin® 3x1/d im Laufe von 24 Monaten eine niedrigere „Koronar-Mortalität“ 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 Prozent, die niedrigere Mortalität der Aspirin®-Gruppe (1x 325 mg/d) von 1,6 Prozent erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die einzige Thrombozyten-Aggregationshemmer-Untersuchung, die auch nach dem „intention to treat“-Prinzip ein signifikantes Ergebnis erkennen ließ, wurde in Kanada durchgeführt: Bei insgesamt 555 Patienten mit „Zustand nach instabiler Angina pectoris“ betrug die Gesamtmortalität nach zwei Jahren unter 4x325 mg/d Aspirin® 4,3 Prozent, in der Placebogruppe dagegen 9,7 Prozent.

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. 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 dosier-

tem Aspirin® von der Bypass-Verschlußrate auf die Prophylaxe des plötzlichen Herztodes erscheint jedoch zum jetzigen Zeitpunkt als spekulativ.

#### f) 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. 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. Die vorliegenden fünf 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.

Man muß aber auch bedenken, daß zwischenzeitlich die Identifizierung kardial gefährdeter Patienten, die therapeutischen Möglichkeiten und die der Therapiekontrolle weiter fortgeschritten sind. Darüber hinaus ist eine placebokontrollierte Studie, zumindest bei hochgradig gefährdeten Patienten, wie bei Zustand nach Reanimation, Patienten mit lang anhaltenden ventrikulären Tachykardien und kongenitalen QT-Syndromen ethisch nicht zu verantworten. Dagegen werden bei Patienten mit mittlerem Risiko, das heißt einer linksventrikulären Auswurfraction unter 40 Prozent, häufigen ventrikulären Extrasystolen (> 10 pro Stunde) und/oder kurzanhaltenden (< 30 Sekunden) 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.

#### g) Einstellung „klassischer“ Risikofaktoren

Während eine Lipidsenkung mit Clofibrat in zwei Studien nicht zu einer Reduktion der Mortalität führte, hat die Einnahme von Cholestyramin (zum Beispiel 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 sieben Jahre durchgeführt. Bei einer Reduktion des Gesamtcholesterins um 8,5 Prozent bzw. des LDL-Cholesterins um 13 Prozent war die Mortalität in der behandelten Gruppe mit 7 Prozent um 19 Prozent niedriger als die Unbehandelten mit 8,6 Prozent.

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 „klassischen“ Risikofaktoren, eine große Rolle spielen.

#### 4. Individuell patientenbezogene Betrachtung der Möglichkeit einer Lebensverlängerung

Die Reduktion der Mortalität wird in den genannten Interventionsstudien meist mit hohen Zahlen, wie etwa 25–50 Prozent angegeben. Diese Darstellung ist zwar sachlich richtig, jedoch bezüglich der Wirksamkeit irreführend:

Beträgt zum Beispiel die Mortalität in der Kontrollgruppe 12 Prozent und in der Interventionsgruppe 9 Prozent, so errechnet sich ein Rückgang von 25 Prozent. 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 neun von Hundert trotz Intervention verstarben. Gerettet wurden, absolut gesehen, also „nur“ drei von Hundert. Gerade aber diese Betrachtungsweise erfaßt die Realität in der Praxis, das heißt es müssen 97 Patienten „umsonst“ behandelt werden, um das Leben von drei 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 der Tabelle ist für die eindeutig gesicherten, lebensverlängernden Interventionen bei koronarer Herzerkrankung die Anzahl der Patienten ersichtlich, die „umsonst“ operiert beziehungsweise medikamentös behandelt werden müssen, um *ein* 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 Drei-Gefäßberkrankung und erniedrigter Auswurfraction gilt, daß nur einem von vier 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 *ein* Leben gerettet werden soll. Für die Reduktion der Mortalität durch Gabe von Cholestyramin gilt, daß rund 50 Patienten über sieben Jahre „umsonst“ behandelt werden müssen, um *ein* Leben zu retten. Diese realistische

### Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informiert:

## Zur Anwendung nicht-ionischer Röntgenkontrastmittel

Die Überlegenheit nicht-ionischer Röntgenkontrastmittel ist bei fast allen Röntgenuntersuchungen, insbesondere bei Gefäßdarstellungen, nicht mehr umstritten. Somit sollten hier zur Minderung des Risikos und der Belastung des Patienten nur noch nicht-ionische Kontrastmittel verwendet werden.

Bei der Ausscheidungsurographie allerdings sollten nicht-ionische Kontrastmittel, nicht zuletzt aus Kostengrün-

den, nur bei solchen Patienten angewendet werden, die in der sorgfältig erhobenen Vorgeschichte Risikofaktoren erkennen lassen. Hier sind besonders zu nennen: Kardiovaskuläre Faktoren beziehungsweise anaphylaktoide Reaktionen auf ein bei einer Voruntersuchung verwendetes ionisches Kontrastmittel.

Präparate: Omnipaque®  
Solutrast®  
Ultravist®

## Nachtrag

Zur Bekanntgabe der Arzneimittelkommission vom 23. Juni 1986 „Keine acetylsalicylsäurehaltigen Schmerzmittel nach Eingriffen im Nasen-Rachen-Raum“ (Heft 25/26, Seite 1837):

Der Hersteller von Contradol® hat am 2. Juli 1986 gegenüber

dem Bundesgesundheitsamt erklärt, daß er die Indikation „Wundschmerzen nach Mandeloperationen“ sowie den Hinweis: „um die Möglichkeit von Nachblutungen nach Mandeloperationen zu verringern, sollte Contradol® unmittelbar nach der Operation nur unter klinischer Beobachtung angewandt werden“ ersatzlos streichen werde.

Betrachtungsweise soll keinesfalls nihilistische Tendenzen auslösen. Sie dient vielmehr dazu, die wahre Effektivität ärztlicher Interventionen zu erkennen, um sich nicht durch Angaben wie „50prozentige 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.

### Literatur beim Verfasser

Eine ausführliche Zusammenstellung der Gesamtproblematik erscheint unter dem Titel „Wann ist ein Patient mit koronarer Herzerkrankung optimal behandelt?“ im August dieses Jahres in der Zeitschrift „Der Internist“.

### Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Sigmund Silber  
Medizinische Klinik Innenstadt  
der Universität München  
Ziemssenstraße 1  
8000 München 2