

Koenig W

Wirksamkeit medikamentöser Interventionen im Vergleich zur körperlichen Aktivität in der Sekundärprävention

Efficacy of Drug Interventions Compared to Physical Activity in Secondary Prevention

Zentrum für Innere Medizin/ Klinik für Innere Medizin II - Kardiologie, Universitätsklinikum Ulm

ZUSAMMENFASSUNG

In der Sekundärprävention atherosklerotischer Erkrankungen ist nach den geltenden Leitlinien eine Polypharmakotherapie indiziert, die aus der Gabe von Statinen, Betablockern, Angiotensin Conversions Enzym (ACE) -Hemmern und Aspirin sowie ggf. Thienopyridinen besteht. Die Ergebnisse großer randomisierter klinischer Studien zu diesen Medikamentengruppen ergaben im Mittel eine ca. 30%ige relative Risikoreduktion, d.h. dass mindestens 70% der Patienten unter einer solchen Medikation dennoch ein kardiovaskuläres Ereignis in der Zukunft erleiden. Unter den nicht medikamentösen Maßnahmen kommt der körperlichen Aktivität eine zentrale Bedeutung zu. Obwohl körperliche Aktivität vor allem in großen Beobachtungsstudien meist nur mit Hilfe eines Fragebogeninstrumentes schwierig zu erfassen war, ergaben sich Risikoreduktionen für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität von 25 - 30%. Dies lässt sich auch auf die Situation nach einem Myokardinfarkt übertragen. Somit besteht aus evidenzbasierter Sicht kein Zweifel daran, dass ein kontrolliertes und dosiertes körperliches Training, wie es in den Leitlinien empfohlen wird, einen günstigen Effekt auf die Prognose von Patienten mit einer manifesten Atherosklerose besitzt und daher generell empfohlen werden kann.

Schlüsselwörter: Sekundärprävention, medikamentöse Therapie, körperliche Aktivität, Risikoreduktion, kardiovaskuläre Ereignisse

HINTERGRUND

Das Konzept der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde vor ca. 60 Jahren im Rahmen der Framinghamstudie generiert. Zu den hauptsächlichen Risikofaktoren gehören arterieller Bluthochdruck, Rauchen, Hyperlipidämie und natürlich Alter. Diese Parameter finden sich auch z.B. im Framingham Risikoscore zur Bestimmung des Gesamtrisikos eines Patienten. Nicht berücksichtigt sind hier weitere, zwischenzeitlich eindeutig belegte Risikofaktoren, wie manifester Typ 2 Diabetes mellitus, eine positive Familienanamnese und körperliche Inaktivität. Letzteres mag daran liegen, dass körperliche Aktivität in der Allgemeinbevölkerung relativ schwierig zu erfassen ist und die meisten Langzeitbeobachtungsstudien, die sich hiermit auseinander setzten, auf Daten aus Fragebogeninstrumentarien basierten. Dennoch zeigte eine Vielzahl dieser Studien eine deutliche inverse Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in der Größenordnung einer 20 - 30%igen Reduktion dieser Endpunkte. Abgeleitet aus diesen und anderen Untersuchungen ergab sich daher folgende Empfehlung: Alle Personen ohne entsprechende Kontraindikationen sollten 3-4 mal pro Woche über 30 Minuten ein Ausdauertraining betreiben sowie

SUMMARY

In secondary prevention of atherosclerotic diseases, according to current guidelines, polypharmacotheapy is indicated consisting of statins, betablockers, angiotensin conversions enzyme (ACE) inhibitors and aspirin as well as thienopyridins. Results of large randomized clinical studies have shown that these compounds result in a relative risk reduction on the average of 30% which means that at least 70% of patients on such compounds still go on to a cardiovascular event in the future. Among non-pharmacological measures physical activity plays a central role. Although the effects of physical activity were mainly evaluated by questionnaires in large observational studies, relative risk reductions for cardiovascular mortality and total mortality between 25 and 30% could be demonstrated. This also applies after myocardial infarction. Thus, from evidence based perspective, there is no doubt that controlled and a dosed physical activity, as recommended by current guidelines, is associated with a beneficial effect on prognosis on patients with manifest atherosclerosis and can therefore be generally recommended.

Key words: Secondary prevention, pharmacotherapy, physical activity, risk reduction, cardiovascular events

einen aktiven Lebensstil praktizieren. Die Erkenntnisse bezüglich des Benefits eines regulären körperlichen Ausdauertrainings sind also vorhanden, das Problem stellt seine Umsetzung dar. Zusätzlich zur körperlichen Aktivität sind in den entsprechenden Leitlinien der großen Fachgesellschaften Maßnahmen zu einer gesunden Ernährung enthalten. Sollte beides nicht greifen und ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorhanden sein (z.B. >20% über 10 Jahre nach dem Framingham Risikoscore), wird eine entsprechende medikamentöse Therapie empfohlen, die zunächst in der Gabe eines Statins und bei Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus zusätzlich in der Verabreichung von blutdrucksenkenden Medikamenten besteht, die zur langfristigen Beeinflussung der Atherothrombose unter Anderem eine das Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)-System beeinflussende Substanz enthalten sollten. Weiterhin wird bei bestimmten Risikogruppen, insbesondere nach einem kardiovaskulären Ereignis die Gabe von Acetylsalicylsäure empfohlen, jedoch nicht generell für die Allgemeinbevölkerung. Eine mögliche antiatherogene Wirkung wird auch Betablockern und Calciumantagonisten zugeschrieben. Medikamente ohne einen nachgewiesenen antiatherothrombotischen Effekt sind Antioxidantien und eine Hormonsubstitution bei postmenopausalen Frauen.

Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse in der Sekundärprävention

In vielen westlichen Industrieländern und auch in der Bundesrepublik Deutschland ist es in den letzten 20 Jahren zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gekommen. Nach Daten des Augsburgs Myokardinfarktregisters (9) bezieht sich dies vorrangig auf den Reinfarkt und in geringerem Umfang auf das Erstereignis eines Infarktes. Die Veränderungen sind bei Männern ausgeprägter als bei Frauen. Dies ist wahrscheinlich vor allem darauf zurückzuführen, dass sich in den letzten Jahren die oben beschriebene Polypharmakotherapie bei Patienten mit einem manifesten kardiovaskulären Ereignis, also z. B. nach Infarkt, durchgesetzt hat. Nach Daten des europaweiten EUROASPIRE Surveys, der in den letzten Jahren mehrfach durchgeführt wurde, sind heute in Deutschland nach einem Myokardinfarkt ca. 90% der Patienten mit einem Plättchenhemmer behandelt, ca. 80% nehmen einen Betablocker ein und ein Statin, 60-70% einen ACE-Hemmer und ca. 30% ein Diuretikum. Möchte man herausfinden, welcher Anteil an der Abnahme koronarer Todesfälle in der Bevölkerung auf interventionelle Therapieverfahren zurückzuführen ist und welcher durch Änderungen von Risikofaktoren erklärbar ist, so zeigen die Daten von Ford et al. (2), dass in verschiedenen Ländern ca. 20-40% des Rückgangs durch interventionelle Behandlungen erklärbar ist, 40-55% durch eine effektive Therapie der Risikofaktoren und lediglich ca. 10% sind nicht erklärbar. Eine detaillierte Analyse der Abnahme von KHK-Todesfällen in den USA in den Jahren 1980-2000 zeigte, dass ca. 44% der Veränderungen durch Beeinflussungen von Risikofaktoren stammen. Dabei gehen 24% auf eine Reduktion des Gesamtcholesterins zurück, ca. 20% auf eine Reduktion des Blutdrucks, ca. 12% sind durch Änderungen des Rauchverhaltens bedingt und 5% durch eine Abnahme der körperlichen Inaktivität.

Benötigen wir neue Therapieprinzipien?

Seit 1994, mit der Publikation der 4 S Studie, sind eine Reihe von Statinstudien in der Primär- und Sekundärprävention veröffentlicht worden, die eine 25-38%ige Reduktion koronarer Endpunkte zeigen. Dieses konsistente durchgehend positive Ergebnis belegt allerdings auch, dass zwischen 62-75% der Patienten ein Erst- bzw. Reereignis erleiden trotz einer leitliniengerechten Statintherapie. Dies bedeutet zwangsläufig, dass weitere Therapiemaßnahmen indiziert sind (8). Selbst in einer intensiv therapierten Gruppe, die bereits revascularisiert ist sowie einen Lipidsenker bekommt, einen Betablocker und eine Plättchenantiaggregation, weist maximal eine 25-30%ige Risikoreduktion bezüglich einer kardiovaskulären Mortalität, eines nicht-tödlichen Infarktes oder eines Apoplexes auf (1).

Körperliche Aktivität als „Droge“ (Medikament)

Eine moderate körperliche Aktivität wird heute von allen Fachgesellschaften durchgehend empfohlen. Obwohl noch Kontroversen bezüglich der Intensität bestehen, scheint doch jegliche körperliche Aktivität einen Benefit zu vermitteln (10). Dabei ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass sowohl ältere Personen als auch Adipöse eindeutig von einer körperlichen Aktivität profitieren. Lee et al. (7) konnten überzeugend nachweisen, dass adipöse Personen mit einem Körperfettgehalt >25%, die aerobe Fitness aufweisen, eine deutlich geringere kardiovaskuläre Mortalität haben, als schlanke Personen (Körperfettkategorie <16,7%), die nicht fit sind. In einer großen Studie zeigten Myers et al. (12) an 6.200 Männern mit einer

mittleren Beobachtungszeit von 6,2 Jahren, dass sowohl Normalpersonen als auch Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung ein umso niedrigeres Mortalitätsrisiko aufweisen, je höher ihre Belastungskapazität ist.

Randomisierte Therapiestudien zur Beurteilung des Effektes von körperlichem Training auf harte kardiovaskuläre Endpunkte

Unser hauptsächliches Evidenzkriterium zur Beurteilung von Therapieeffekten kommt aus randomisierten klinischen Studien. Zur körperlichen Aktivität existieren hierzu eine Reihe von Untersuchungen nach Myokardinfarkt, vor allem aus der kardiovaskulären Rehabilitationsmedizin. In einer Metaanalyse von 10 randomisierten kontrollierten Studien an über 4000 Patienten, die Oldridge et al. 1988 veröffentlichten (13), ergab sich eine Reduktion der Gesamtmortalität bei denjenigen, die einem kontrollierten körperlichen Training unterzogen wurden um 24%, eine Reduktion der kardiovaskulären Todesrate um 25%, allerdings keine Beeinflussung des nicht-tödlichen Infarktes. Weitere Subanalysen zeigten, dass sowohl eine direkt nach dem Myokardinfarkt ereignis als auch eine später einsetzende Bewegungstherapie effektiv waren und dass die Effekte umso ausgeprägter waren, je länger eine derartige Bewegungstherapie durchgeführt wurde. Eine weitere Metaanalyse an mehr als 8400 Patienten im Rahmen der Cochrane Kooperation (5) bei Patienten mit koronarer Herzkrankung, Zustand nach körperlicher Aktivität, nach Bypassoperation und nach perkutaner Coronarintervention (PCI) zeigte bei körperlicher Aktivität eine Reduktion der Gesamtmortalität um fast 30% und eine Reduktion der Mortalität der koronaren Herzkrankung (KHK) um >30%. Andere Lebensstilinterventionen waren wenig effektiv mit einer ca. 13%igen Senkung der Gesamtmortalität und einer 25%igen Abnahme der KHK-Mortalität.

Zur Bedeutung der Intensität des körperlichen Trainings auf das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer KHK existieren nur wenige Untersuchungen. Wannamethee et al. (15) haben in einer Beobachtungsstudie 772 Männer mit manifester KHK im Rahmen der British Regional Heart Study bezüglich ihrer körperlichen Aktivität befragt und über 5 Jahre nachverfolgt. In der altersadjustierten Analyse zeigte sich eine vergleichbar niedrige Gesamtmortalitätsrate als auch der kardiovaskulären Mortalität bei leichter, mäßiger und mäßiger bis stärkerer körperlicher Aktivität im Vergleich zu inaktiven Personen bzw. denjenigen mit gelegentlicher körperlicher Aktivität. Diese Ergebnisse der altersadjustierten Analyse bestätigten sich in der multivariablen Analyse, in der für Alter, Rauchverhalten, soziale Schicht, Selbsteinschätzung des Gesundheitsstatus, Diabetes mellitus und für die Vorgeschichte eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls adjustiert wurde. Allerdings zeigte sich hier bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität ein nur mehr grenzwertig signifikanter Befund in der Gruppe mit stärkerer körperlicher Betätigung.

Eine regelmäßige körperliche Aktivität ist mit einer absoluten Risikoreduktion von 2,2% bei einer Studiendauer von 3 Jahren vergesellschaftet. Dies übersetzt sich in eine Number Needed to Treat (NNT) von 136 über ein Jahr. Ein unlängst veröffentlichter systematischer Review von Iestra et al. (4) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis bei der Analyse von prospektiven Kohortenstudien und randomisierten klinischen Studien mit einem Follow-up von länger als 6 Monaten (Tab. 1).

Tabelle 1: Wirkung einer medikamentösen Therapie & Lebensstiländerungen auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Systematischer Review: Prospektive Kohortenstudien und RCTs, > 6 Monate Follow-up			
Intervention	Reduktion des Mortalitätsrisikos MW (95% KI)	Empfehlung	Reduktion des Mortalitätsrisikos MW (95% KI)
Niedrig dosiertes Aspirin	18% (1%-30%)	Nikotinverzicht	35%
Statine	21% (14%-28%)	Körperliche Aktivität	25%
β-Blocker	23% (15%-31%)	Moderater Alkoholkonsum	20%
ACE-Hemmer	26% (16%-35%)	Koronarprotektive Ernährung	45%

nach lestra et al. 2005

Effekte einer medikamentösen Therapie auf kardiovaskuläre Endpunkte in der Sekundärprävention

Die wesentlichste Substanzgruppe zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung nach Myokardinfarkt, der Atherosklerose, sind Statine. Eine Übersicht über alle derzeit verfügbaren Statinstudien ergibt eine relative Risikoreduktion, meist über 5 Jahre, zwischen 25 und 44%. Die absolute Risikoreduktion schwankt zwischen 1 und 11,3%. Bezüglich der NNTs über 5 Jahre finden sich Zahlen von 9 in der 4 S Studie bis zu 111 im Lipidarm der ALLHAT Studie. In der detaillierten Analyse zeigt sich in 4 S eine NNT für die Gesamtmortalität über 5 Jahre von 30, auf 1 Jahr bezogen von 164, für die kardiale Mortalität von 29 bzw. 154, für koronare Ereignisse von 15 bzw. 81 und für die Notwendigkeit zur PCI oder Bypassoperation von 17 bzw. 92. Im Vergleich mit anderen Medikamentengruppen zeigt Simvastatin damit einen vergleichbaren Effekt wie die Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention mit einer NNT von 167 oder der Therapie mit Fischölkapseln mit ebenfalls 167. Deutlich besser schneiden Betablocker und Captopril mit 83 bzw. 70 über 1 Jahr ab (6). Dies ist durchaus verständlich, da der Benefit einer Betablockertherapie mit größter Wahrscheinlichkeit am ausgeprägtesten im ersten Jahr nach einem Myokardinfarkt ereignis ist, während die antiatherosklerotische Wirkung von Statinen längerer Zeit bedarf.

Auswirkungen von anderen Lebensstiländerungen in der Sekundärprävention der KHK

Die Bedeutung einer Beendigung des Rauchens nach einem kardiovaskulären Ereignis bedarf keiner Diskussion. In Übersichten findet sich eine absolute Risikoreduktion von ca. 8% und einer NNT von 62 über ein Jahr. Bezüglich einer koronarprotektiven Ernährung, die vor allem eine fettarme, bzw. mediterrane Kost beinhaltet, schwanken die NNTs zwischen 19 und 33 (6).

Körperliches Training versus Koronarintervention

Die Beurteilung des Effektes einer körperlichen Ausdaueraktivität in der Sekundärprävention ist deshalb schwierig, weil es sich im Wesentlichen um die Ergänzung einer komplexen medikamentösen Strategie und einer interventionellen Strategie handelt. In einer gut kontrollierten experimentellen Pilotstudie konnten Hambrecht et al. (3) allerdings zeigen, dass bei Patienten mit einer koronaren Eingefäßerkkrankung und einer Stenose von mindestens > 75% in einem epikardialen Kranzgefäß, die sich über 12 Monate einem Fahrradergometertraining unterzogen, besser abschnitten als diejenigen, bei

denen eine PCI mit Stentimplantation durchgeführt wurde. Die körperliche Aktivität bestand in 1x täglich 20 min Ergometertraining sowie 1 x pro Woche in einem 60-minütigen Gruppentraining. Die medikamentöse Therapie war in beiden Gruppen vergleichbar. Patienten der Trainingsgruppe mussten weniger häufig wegen Angina pectoris in die Klinik, zeigten weniger ischämische Ereignisse (Schlaganfall, Bypassoperation, akute PCI wegen instabiler Angina) sowie eine höhere Event free Survival Rate von 88% im Vergleich zu 70% in der PCI-Gruppe.

Körperliches Training und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse: Mögliche Mechanismen

Die Mechanismen, die zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter körperlichem Training führen, sind komplex und multifaktoriell. Mögliche Wirkungen ergeben sich aus einer Reduktion des Körpergewichts, einer besseren Einstellung des Glukosestoffwechsels als auch bezüglich des Lipidmetabolismus, einer Stabilisierung des Blutdruckes und letzten Endes findet sich eine „antiinflammatorische“ Wirkung, die in multivariablen Analysen sowohl bezüglich der Reduktion koronarer als auch kardiovaskulärer Ereignisse mit 24% bzw. 31% den größten Beitrag leistete (11).

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG:

- Körperliche Aktivität/Training reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität in der Primär- und Sekundärprävention.
- Jegliche körperliche Aktivität ist besser als keine.
- Körperliche Aktivität ist mit einem klinischen Benefit verbunden, auch wenn man erst im höheren Alter beginnt und auch bei Übergewichtigen.
- Der Effekt ist grob vergleichbar mit verschiedenen medikamentösen und interventionellen Strategien.

Basierend auf der umfangreichen Evidenz für ein körperliches Ausdauertraining finden sich entsprechende Empfehlungen auch in den aktuellen Leitlinien der großen Fachgesellschaften, z.B. der American Heart Association. Empfohlen wird ein 30-minütiges tägliches Training an mindestens 5 von 7 Wochentagen (Klasse 1, Evidenz B) (14). Sollten sich diese Empfehlungen auf breiter Basis umsetzen lassen, würde dies einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung darstellen, sowohl was das subjektive Wohlbefinden anbelangt als auch die Prognose. Zusätzlich müsste dies auch positive ökonomische Auswirkungen auf das Gesundheitssystem zur Folge haben.

Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: Keine

LITERATUR

1. DAGENAIS GR, POGUE J, FOX K, SIMOONS ML, YUSUF S: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 368 (2006) 581-588.
2. FORD ES, AJANI UA, CROFT JB, CRITCHLEY JA, LABARTHE DR, KOTTKE TE, GILES WH, CAPEWELL S: Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 356 (2007) 2388-2398.

3. HAMBRECHT R, WALTHER C, MÖBIUS-WINKLER S, GIELEN S, LINKE A, CONRADI K, ERBS S, KLUGE R, KENDZIORRA K, SABRI O, SICK P, SCHULER G: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 109 (2004) 1371-1378.
4. IESTRA JA, KROMHOUT D, VAN DER SCHOUW YT, GROBBEE DE, BOSCHUIZEN HC, VAN STAVEREN WA: Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 112 (2005) 924-934.
5. JOLLIFFE J, REES K, TAYLOR RRS, THOMPSON DR, OLDRIDGE N, EBRAHIM S: Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD001800. DOI:10.1002/14651858.CD001800.
6. KOLENDA KD: Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit: Effizienz nachweisbar. Wirksamkeit von Lebensstilveränderungen im Vergleich zur medikamentösen Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (2005) A1889-1895.
7. LEE CD, BLAIR SN, JACKSON AS: Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 69 (1999) 373-380.
8. LIBBY P: The forgotten majority. *J Am Coll Cardiol* 46 (2005) 1225-1228.
9. LÖWEL H, MEISINGER C, HEIER M, HÖRMANN A: The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen* 67 (2005) 31-37.
10. MANSON JE, HU FB, RICH-EDWARDS JW, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, SPEIZER FE, HENNEKENS CH: A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 341 (1999) 650-658.
11. MORA S, COOK N, BURING JE, RIDKER PM, LEE IM: Physical activity and reduced risk of cardiovascular events. Potential mediating mechanisms. *Circulation* 116 (2007) 2110-2118.
12. MYERS J, PRAKASH M, FROELICHER V, DO D, PARTINGTON S, ATWOOD JE: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346 (2002) 793-801.
13. OLDRIDGE NB, GUYATT GH, FISCHER ME, RIMM AA: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *JAMA* 260 (1988) 945-950.
14. SMITH SC, ALLEN J, BLAIR SN, BONOW RO, BRASS LM, FONAROW GC, GRUNDY SM, HIRATZKA L, JONES D, KRUMHOLZ HM, MOSCA L, PASTERNAK RC, PEARSON T, PFEFFER MA, TAUBERT KA: AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 113 (2006) 2363-2372.
15. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, WALKER M: Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 102 (2000) 1358-1363

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med Wolfgang Koenig
**Zentrum für Innere Medizin/
Klinik für Innere Medizin II – Kardiologie**
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
E-Mail: wolfgang.koenig@uniklinik-ulm.de