

Update: Akutes Koronarsyndrom

Aktuelle Leitlinienempfehlungen und neue Entwicklungen zum akuten Koronarsyndrom

G. Simonis, M. Gerlach, R. H. Strasser

Zusammenfassung

In der Behandlung des Akuten Koronarsyndroms (ACS) unterschieden die Leitlinien anhand der EKG-Veränderungen zwischen transmuralen Myokardinfarkt (STEMI) und nichttransmuralem Myokardinfarkt (NSTEMI). Bei einem transmuralen Myokardinfarkt ist die Dauer bis zur Reperfusion des Infarktgefäßes die entscheidende Determinante. Aus diesem Grund ist eine sehr rasche Diagnose mittels notärztlichem 12-Kanal-EKG unerlässlich. Primäre Leitlinienempfehlung zur Therapie ist eine Katheterintervention des STEMI innerhalb von 120 Minuten nach erstem Arztkontakt. Falls dieses nicht möglich ist, ist eine bevorzugt prähospitalen Fibrinolysebehandlung innerhalb von 30 Minuten nach ärztlichen Erstkontakt indiziert. Auch nach erfolgreicher Lysetherapie soll innerhalb von 24 Stunden eine Koronarintervention erfolgen, bei Lyseversagen selbstverständlich sofort. Der nichttransmurale Myokardinfarkt ist ebenfalls eine Domäne der interventionellen Therapie. Diese soll bei persistierenden Beschwerden trotz medikamentöser Basistherapie ebenfalls so rasch wie möglich erfolgen. Für den beschwerdefreien Patienten wird ein Zeitfenster von 72 Stunden angegeben. Neu in der Basistherapie ist die in jedem Fall empfohlene frühzeitige Gabe eines zweiten Thrombozytenaggregationshemmers, zum Beispiel von 300 – 600 mg Clopidogrel, zusätzlich zu ASS. Die Fibrinolysetherapie hingegen hat beim NSTEMI keinen Stellenwert.

Einleitung

Ziel dieses Artikels ist es, einige Schwerpunkte der aktuellen Leitlinienempfehlungen und neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms für die Nutzung im klinischen Alltag im

Überblick darzustellen. Grundlagen sind die 2007 publizierte Aktualisierung der Leitlinie zum Myokardinfarkt der American Heart Association (AHA)¹, die 2007 und 2008 publizierten europäischen (ESC) Leitlinien zum nichttransmuralem (NSTEMI)² und transmuralen (STEMI)³ Myokardinfarkt sowie die neue, universale Definition des Myokardinfarkts⁴, die als Konsensusdokument beider Fachgesellschaften zusammen mit der WHO vorgelegt wurde. Alle vier Dokumente sind für den interessierten Leser über das Internet frei zugänglich (siehe Literaturverzeichnis).

Neue Infarktdefinition

Für die Diagnose eines Myokardinfarkts besteht grundsätzlich die Trias aus typischer Klinik, typischen EKG-Veränderungen und dem Anstieg

von Biomarkern, vornehmlich des Troponins, unverändert weiter. Die Publikation einer neuen Infarktdefinition⁴ durch die weltweit führenden Fachgesellschaften erfolgte aus zwei Gründen: Zum einen besteht aus epidemiologischen Gründen eine Notwendigkeit zu einer besseren Klassifizierung von Myokardinfarkten. Dies spielt jedoch für die tägliche Klinik eine untergeordnete Rolle. Von Relevanz für den Kliniker ist jedoch die jetzt anstehende Einführung einer neuen Generation von hochsensitiven Troponin-Tests in den klinischen Alltag. Während bisher Troponin im ng/ml-Bereich gemessen wurde und somit eine jegliche Erhöhung des Troponins als pathologisch zu werten war, messen die neuen Tests im pg/ml-Bereich, so dass zukünftig auch bei vielen klinisch

Tabelle 1: Infarkttypen nach der universalen Infarktdefinition

Typ 1	Spontan auftretender Myokardinfarkt/-ischämie bei koronarem Ereignis (Plaquerosion/-ruptur, Dissektion) = Klassischer Myokardinfarkt
Typ 2	Sekundärer Myokardinfarkt bei erhöhtem Sauerstoffbedarf oder verminderter koronarer Sauerstoffversorgung (vgl. Tabelle 2)
Typ 3	Plötzlicher Herztod mit klinischem oder autoptischem Verdacht auf einen Myokardinfarkt als Todesursache
Typ 4a	Anstieg kardialer Marker im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention
Typ 4b	Myokardinfarkt, der mit einer Stentthrombose assoziiert ist
Typ 5	Anstieg kardialer Marker im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation

Tabelle 2: Ursachen für von einer koronaren Herzerkrankung unabhängige Anstiege kardialer Marker (nach Thygesen et al⁴)

- Herzkontusion oder andere Traumen inkl. Chirurgie, elektrische Stimulation, Defibrillation
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Aortendissektion
- Aortenklappenstenose
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Tachy- oder Bradyarrhythmien
- Takotsubo-Kardiomyopathie („apical ballooning“)
- Rhabdomyolyse mit kardialer Beteiligung
- Lungenembolie, schwere pulmonale Hypertonie
- Nierenversagen
- Akuter Schlaganfall, Subarachnoidealblutung
- Infiltrative Herzerkrankung (Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, Sklerodermie)
- Myokarditis, myokardialer Mitbefall bei Peri-/Endokarditis
- Medikamententoxizität
- Kritische Erkrankungen, insbesondere Sepsis, Lungenversagen
- Verbrennungen
- Extreme sportliche Belastungen (zum Beispiel Marathonlauf)

unauffälligen Individuen ein positiver Troponinnachweis zu erwarten ist. Somit kommt der Dynamik der Biomarker (Anstieg/Abfall) eine viel stärkere Rolle zu als bisher. Zum anderen betont die neue Infarktdefinition, dass es neben dem klassischen Myokardinfarkt (Typ 1 der neuen Definition, Tabelle 1) vielfältige Krankheitsbilder gibt, die ebenfalls zu einem Troponinanstieg führen (Typ 2, vgl. auch Tabelle 2) und nicht dem klassischen Infarktverständnis entsprechen, oder dass es methodisch bedingt nach einigen Prozeduren zu einem Anstieg von Biomarkern kommen kann, ohne dass dies per se therapiebedürftig ist (Typ 4a, Typ 5). Hierbei ist evident, dass der „klassische“ Myokardinfarkt, insbesondere der STEMI, sobald wie möglich einer in der Regel invasiven Behandlung zugeführt werden muss, während die Prognose bei Troponinanstiegen im Rahmen anderer Erkrankungen (Typ 2) stark von der Grunderkrankung abhängt und es in der Regel nur bei eindeutigen Vorliegen von ST-Hebungen unmittelbar der invasiven Koronaragnostik und -therapie bedarf.

Es kommt somit der Plausibilitätsprüfung durch den behandelnden Arzt, welchen Stellenwert ein erhöhter Biomarker hat und in welchem Kontext dieser Markeranstieg stattfindet, zukünftig eine viel größere Bedeutung zu. Ziel muß es sein, die Patienten, die einer raschen interventionellen Therapie bedürfen, eindeutig zu identifizieren.

Diagnostik bei Erstkontakt mit dem Patienten

Eine optimale Infarktbehandlung besteht gerade beim transmuralen Myokardinfarkt in einer schnellstmöglich durchgeführten Reperfusionstherapie. Dies wiederum setzt eine möglichst rasche Diagnose des Myokardinfarkts voraus. Die neuen Leitlinien betonen daher den Wert eines möglichst frühzeitig, unbedingt prähospital¹ abgeleiteten 12-Kanal-EKGs und vor allem auch die Notwendigkeit definierter Rettungsketten³ bei Verdacht auf einen transmuralen Myokardinfarkt. Nach den Empfehlungen soll bei Infarktver-

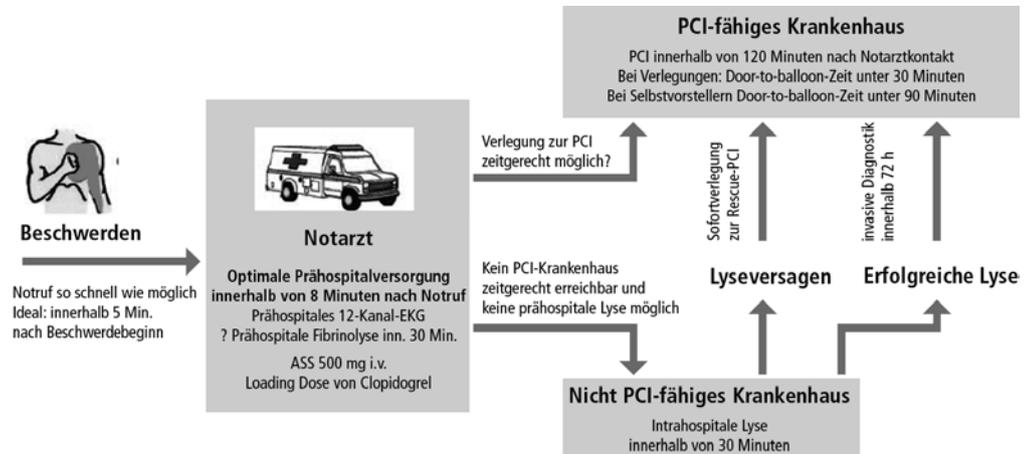


Abbildung 1: Zeitvorgaben für die Behandlung des transmuralen Infarkts. Modifiziert nach ¹

dacht ein EKG spätestens 10 Minuten nach dem ärztlichen Erstkontakt erhoben und qualifiziert befundet werden^{2,3}. Dieses EKG soll dann zur Entscheidung führen, welche Patienten – bei STEMI oder bei NSTEMI mit ausgeprägter Symptomatik – unmittelbar einer Reperfusionstherapie bedürfen und welche Patienten – ohne typische EKG-Veränderungen – zur Abklärung relevanter Differentialdiagnosen einer weiterführenden primär nichtinvasiven Diagnostik (Echokardiographie, Biomarker, ggf. CT zum Ausschluss Lungenembolie, Aortendissektion, etc.) zugeführt werden sollen. Der Triage-Funktion des (notärztlichen) Erst-EKGs kommt somit eine zentrale Rolle zu. Nach Meinung der Autoren können gerade die in den großen sächsischen Städten etablierten Systeme zur telemetrischen Übertragung von Notarzt-EKGs in Zentren mit der Möglichkeit zur Akutintervention entscheidend zur Frühdiagnose und zur Optimierung der raschen Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt beitragen und sollten bei möglichst allen Patienten mit Infarktverdacht genutzt werden. Als Alternative steht auch die Übermittlung des EKGs per Fax zur Verfügung, wenn telemetrische Systeme nicht verfügbar sind. Die Zeitvorgaben der amerikanischen Leitlinien sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Therapie: Koronarintervention versus Fibrinolyse

Bei allen Patienten mit Infarkt besteht die Basistherapie durch den primär versorgenden Arzt aus:

- einer Herzfrequenzoptimierung auf 50 – 60 Schläge/Minute mit Betablockern, sofern hämodynamisch toleriert (natürlich nicht bei hypotensiven Patienten),
- der symptomgesteuerten Therapie mit Nitraten (bei stabilen Blutdruckverhältnissen),
- der Gabe von Sauerstoff,
- gegebenenfalls der Schmerztherapie mit Opiaten,
- der Thrombozytenaggregationshemmung (ASS 500 mg und Clopidogrel in Aufsättigungsdosis 300 – 600 mg) sowie
- der Antikoagulation (Optionen sind unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin, Fondaparinux, Bivalirudin; beim transmuralen Infarkt oder wenn ein rasches invasives Vorgehen geplant ist, vorzugsweise niedermolekulares Heparin oder Bivalirudin).

Europäische und amerikanische Leitlinien stimmen darin überein, dass die perkutane Koronarintervention bei einem transmuralen Myokardinfarkt die bevorzugte Therapieoption gegenüber der Fibrinolyse ist. Es ist jedoch zwingend sicherzustellen, dass die Zeit vom ärztlichen, meist prähospitalen Erstkontakt bis zur Wiedereröffnung des verschlossenen Zielgefäßes weniger als zwei Stunden, bei annehmbar großen Infarkten und Vorstellung frühzeitig nach Beschwerdebeginn sogar weniger als 90 Minuten beträgt³. Zum Erreichen dieser Ziele ist die Einhaltung einer definierten Rettungskette und eine qualifizierte Anmeldung im interven-

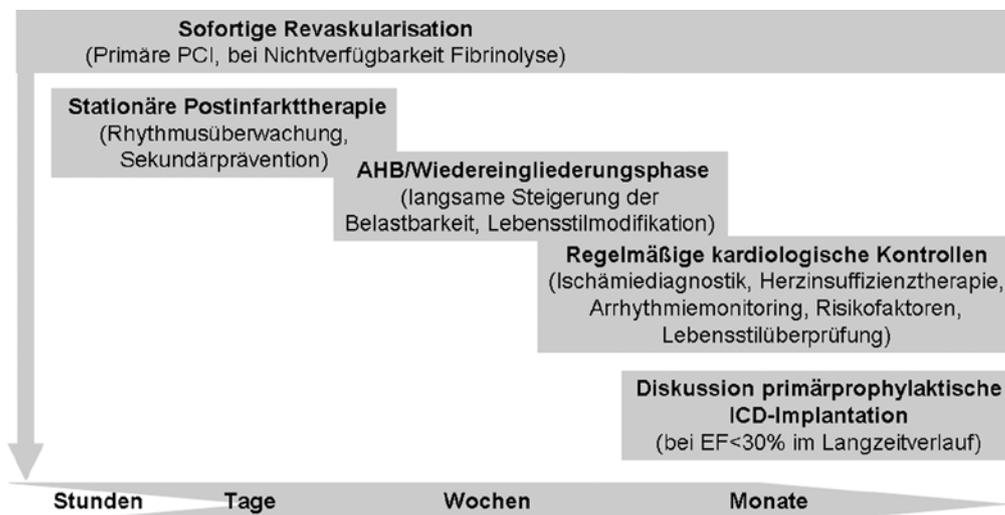


Abbildung 2: Überblick über die längerfristige Therapie nach Infarkt

tionszentren (telemetrische EKG-Übertragung) unabdingbar. Dieses Vorgehen soll bei jedem Patienten erfolgen, der sich weniger als 12 Stunden nach Beschwerdebeginn oder mit länger anhaltenden und aktuell persistierenden Beschwerden vorstellt. Sind diese Zeitvorgaben nicht einzuhalten und stellt sich der Patient frühzeitig, innerhalb von zwei Stunden nach Beschwerdebeginn, vor, ist eine Fibrinolysetherapie nach Ausschluss von Kontraindikationen anzustreben. Diese sollte idealerweise prähospital, weniger als 30 Minuten nach ärztlichem Erstkontakt, erfolgen. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die ganz frühzeitig nach Symptombeginn durchgeführte Fibrinolysetherapie sogar bei manchen Patienten zum „aborted myocardial infarction“, also dem später nicht mehr nachweisbaren Infarkt, führen kann. Bei klinisch erfolgreicher Fibrinolysetherapie (Beschwerdefreiheit sowie ST Streckenresolution um mindestens 50% in der Ableitung der zuvor größten Hebung innerhalb von 60 – 90 min nach Lysebeginn) ist eine invasive Koronaragnostik nach Abklingen der fibrinolytischen Aktivität (angegeben werden mehr als drei Stunden, praktikabel ist sicher der nächste Werktag) indiziert. Bei nicht erfolgreicher Lysetherapie besteht unverändert die Indikation zur sofortigen Rescue-PCI. Besonders betont werden muß, dass sich das Konzept der Fibrinolyse mit zwingend unmittelbar im Anschluss durchgeführter Koro-

narintervention (facilitated-PCI) in mehreren Studien als nachteilig erwiesen hat.

Als neue technische Entwicklungen bei der Intervention im akuten Myokardinfarkt ist vor allem die Verwendung von Thrombusaspirationssystemen zu nennen, die im Vergleich zur klassischen PCI zu einer besseren Reperfusion des Infarktareals der Patienten zu führen scheinen⁵. Zum anderen ist die Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents auch im akuten Myokardinfarkt bei geeigneten Patienten sinnvoll zu sein^{6,7}. In jedem Fall scheint bei Patienten mit vertretbarem Blutungsrisiko eine Glykoprotein-IIb/IIIa-Blockade indiziert, auch wenn die Datenlage für die Glykoproteinblockade im transmuralen Infarkt nicht sehr umfangreich ist und im Zeitalter der flächendeckenden frühen Gabe der Aufsättigungsdosis von Clopidogrel nicht neu evaluiert wurde. Weiterhin ist anhand der vorliegenden Daten die frühzeitige Gabe von Glykoproteinblockern gleichzeitig mit der Clopidogrelaufsättigung nicht sinnvoll, so dass die Gabe dieser Medikamente im Bedarfsfall bei der Koronarintervention erfolgen kann. Im Gegensatz zum transmuralen Myokardinfarkt ist bei einem nicht-transmuralen Myokardinfarkt entscheidend, die Patienten mit Hochrisikocharakteristika, die unbehandelt eine rasche Erkrankungsprogredienz mit Entwicklung eines STEMI entwickeln werden, von den Patienten

mit einem niedrigeren Risiko abzugrenzen. Als Hochrisikomerkmale gelten persistierende Beschwerden, länger anhaltende (>20 Minuten) ST-Segmentsenkungen in Ruhe, hämodynamische Instabilität sowie das Vorliegen eines ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofils. Falls klinisch unklar, können Scores wie der GRACE-Score oder der TIMI-Score helfen, Risikopatienten zu identifizieren³.

Bei persistierenden Symptomen trotz Basistherapie soll eine unverzügliche Koronarrevaskularisation erfolgen. Bei Beschwerdefreiheit nach der Basistherapie ist ein zügiges Vorgehen (invasive Diagnostik innerhalb von 72 Stunden) ausreichend. Im Rahmen einer Revaskularisation ist bei Hochrisikopatienten mit vertretbarem Blutungsrisiko, sofern die Basisantikoagulation aus Heparin besteht, die zusätzliche Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten evidenzbasiert und empfohlen.

Langfristige Therapie

Das Ziel der langfristigen Therapie nach einem stattgehabten akuten Koronarsyndrom ist eine Modifikation des kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten, bestehend zum einen aus einer Modifikation des Lebensstils (Erreichen eines normalen Körpergewichtes, Nikotinkarenz, regelmäßige körperliche Bewegung), zum anderen durch eine medikamentöse Intervention. Empfohlen wird eine Cholesterinsenkung mit Statinen auf Werte < 4,5 mmol/l bzw. des LDL auf Werte < 2,5 mmol/l (in der Akutphase < 2,0 mmol/l), die Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensinrezeptorenblockern bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), Betablockern und die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel für 9 – 12 Monate, dann die Weiterführung der Thrombozytenaggregationshemmung als Monotherapie mit einer der beiden Substanzen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienzzeichen und einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion von < 40% ist darüber hinaus nach der EPHEsus-Studie die

Gabe des Aldosteronantagonisten Eplerenone indiziert. Aktuelle Daten belegen, dass die sehr frühzeitige Gabe von ACE-Hemmern, Aldosteronantagonist und Statin – sofern hämodynamisch toleriert – indiziert und sinnvoll ist. Auf die empfohlene optimale Einstellung von Blutdruck und Diabetes soll hier nicht detailliert eingegangen werden.

Zur Frage, wie rasch eine normale Aktivität nach Infarkt wieder aufgenommen werden kann, gibt es keine evidenzbasierten Daten. Die Leitlinien zum NSTEMI empfehlen – allerdings nur im Sinne einer Expertenmeinung, dass 4 bis 7 Wochen nach Infarkt ein Belastungstest durchgeführt werden soll. Wenn sich hier keine Hinweise auf eine belastungsabhängige Koronarischämie ergeben und der Patient zufriedenstellend belastbar ist (angegeben werden mehr als 5 Metabolische Äquivalente, die nach Ainsworth für den Normalpatienten einer ergometrischen Belastung von etwa 100 W entsprechen⁸), können Tätigkeiten mit mittlerer körperlicher Belastung (normale Freizeitaktivitäten, berufliche Arbeiten ohne stärkere körperliche Belastung, sexuelle Aktivität) wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit schwerer körperlicher Arbeit wird jedoch eine stufenweise Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess empfohlen³. Für den STEMI geben die Leitlinien hier mangels Evidenz keine Empfehlungen. In praxi wird analog zum NSTEMI vorgegangen.

Weiterhin gilt, dass außer dem Beta-blocker, der in allen durchgeführten Studien einen sehr guten Schutz vor dem rhythmogenen Herztod erbracht hat, eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie für Patienten nach einem Myokardinfarkt nicht indiziert ist. Die europäischen Leitlinien betonen, dass die primärprophylaktische Implantation eines ICD die einzige Maßnahme ist, die bei Hochrisikopatienten zu einer Reduktion des rhythmogenen Herztodes und der Gesamtmortalität führt. Als

Hochrisikokollektive werden Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von <40% und spontan auftretenden ventrikulären Tachykardien oder Patienten mit einer höhergradigen Einschränkung der Ejektionsfraktion (<30 – 35%), die trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie noch mehr als 40 Tage nach dem Infarkt persistiert, angegeben. Hier ist vor allem die MADIT-II-Studie anzuführen, die bei Patienten im längeren Intervall nach Infarkt eine signifikante Reduktion der Mortalität durch die primärprophylaktische ICD-Implantation zeigen konnte. Eine ICD-Implantation kurzfristig nach einem akuten Infarkt hingegen ist, insbesondere nach den Daten der DINAMIT-Studie, die inzwischen in anderen Kollektiven bestätigt wurden, nicht indiziert. In diesem Patientenkollektiv scheint die rhythmogene Mortalität nicht das limitierende Ereignis für das Überleben zu sein. Der Umgang mit individuellen Hochrisikopatienten nach Infarkt bleibt nach diesen Daten offen. Möglicherweise stellen tragbare externe Defibrillatorwesten einen klinisch brauchbaren Weg dar, diesen Patienten eine ausreichende Sicherheit anzubieten. Ein solches Vorgehen kann als Überbrückung bis zur Entscheidung für oder gegen einen Defibrillator – je nach Erholungstendenz des linken Ventrikels – betrachtet werden, muss jedoch noch weiter evaluiert werden. Die längerfristige Therapie nach Infarkt ist in Abbildung 2 zusammengefasst.

Abkürzungen:

AHA
American Heart Association
ESC
European Heart Association
ICD
Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
NSTEMI
Nichttransmuraler Myokardinfarkt
PCI
Perkutane Koronarintervention

STEMI

Transmuraler Myokardinfarkt

WHO

World Health Organization

Literatur:

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;117;296-329; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188209
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissimo D et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007, 28, 1598-1660 Pubmed: doi:10.1093/eurheartj/ehm161
3. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008, 29, 2909-2945. Pubmed: doi:10.1093/eurheartj/ehn416
4. Thygesen C, Alpert JS, White HD et al: Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;116;2634-2653. Pubmed: DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397
5. Slivaas T, Vlaar PJ, van der Horst I et al: Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-67
6. Carlsson J, James SK, Lindbäck J et al: Outcome of drug-eluting versus bare-metal stenting used according to on- and off-label criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1389-98
7. Gerlach M, Genee C, Haacke K, Schröter H, Strasser RH und Simonis G: Langzeitüberleben und Ereignisraten nach Implantation von Drug eluting Stents vs. Metallstents bei 735 Patienten mit transmuralen Myokardinfarkt – Analyse des Dresdner Herzinfarktregisters. *Clin Res Cardiol* 98 Suppl.1:24, 2009
8. Ainsworth BE et al, Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Sep; 32(9 Suppl): S498-504

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Gregor Simonis
Technische Universität Dresden, Herzzentrum
Dresden Universitätsklinik
Fetscherstr. 76
01307 Dresden
Telefon 0351-4501410
Fax 0351-4501702
gregor.simonis@mailbox.tu-dresden.de