

Management des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung (NSTEMI)

Christoph Kaiser, Matthias Pfisterer

Einleitung

Die primären Therapieziele bei Patienten mit NSTEMI beinhalten das rasche Erreichen der Schmerzfreiheit sowie die Verhinderung möglicher Komplikationen wie Tod oder Reinfarkt. Nebst allgemeinen Massnahmen können diese Ziele mittels Etablierung einer antiischämischen Therapie sowie einer Gerinnungs- respektive thrombozytenhemmenden Therapie erreicht werden. Bis anhin wurden nach Stabilisierung des Patienten, meist nach mehreren Tagen oder gar Wochen, weitere Ischämieabklärungen und – letztlich in der Mehrzahl der Fälle – eine Koronarangiographie durchgeführt. Entsprechend der Gefässpathologie wurde der Patient dann entweder mittels Angioplastie (PTCA) oder Bypass-Operation revaskularisiert. In den letzten Jahren konnten sowohl im technischen Bereich der PTCA als auch bei der adjuvanten medikamentösen Therapie immense Fortschritte erzielt werden. So hat einerseits die Einführung des *Koronarstents* die PTCA effizienter und sicherer gestaltet [1] – und andererseits konnte die Komplikationsrate der PTCA durch gezielte Gabe von verbesserten thrombozytenhemmenden Substanzen wie *Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten* (GP-IIb/IIIa-Antagonisten) und *Tienopyridine* deutlich gesenkt werden [2, 3]. Entsprechend diesen Fortschritten zeigen nun auch neuere Studien deutlich bessere Ergebnisse der primär invasiven Therapie bei Patienten mit NSTEMI [4, 5].

Medikamentöse Therapie

Nebst der unten erläuterten antiischämischen sowie gerinnungshemmenden Therapie sollten bei Klinikeintritt einige allgemeine begleitende Massnahmen durchgeführt werden. Ein intravenöser Zugang muss rasch gelegt und ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erfassung allfälliger Rhythmusstörungen rasch installiert werden. Dem Patienten sollte Bettruhe verordnet werden, bei stark unruhigen oder ängstlichen Patienten können Benzodiazepine i.v. verabreicht werden.

Antiischämische Therapie

Die antiischämischen Medikamente vermindern die bestehende myokardiale Ischämie sowie deren Auswirkungen, welche zu Tod oder Myokardinfarkt führen können.

Nitroglyzerin und Morphin

Als antiischämische Basistherapie wird Nitroglyzerin (NTG) sublingual als Kapsel oder Spray gefolgt von einer Dauerinfusion verabreicht. Die meist rasch einsetzende Wirkung wird sowohl durch Verringerung des Sauerstoffverbrauchs als auch durch Steigerung der Sauerstoffzufuhr (Vasodilatation) erreicht. Als wichtigste Nebenwirkungen sind der typische Nitrat-Kopfschmerz sowie die Entwicklung einer Toleranz bei mehr als 24stündiger Dauer verabreichung zu erwähnen. Bei Persistenz der Beschwerden können rein analgetisch wirkende Morphinpräparate eingesetzt werden.

Betablocker

Betablocker führen durch die Verminderung der Herzfrequenz zu einem deutlich verminderten myokardialen Sauerstoffbedarf und sollten, wenn keine Kontraindikationen (AV-Blockierung höheren Grades, schweres Asthma bronchiale, persistierende Hypotonie, akutes Lungenödem) vorliegen, beim NSTEMI möglichst rasch eingesetzt werden.

Gerinnungs- und thrombozytenhemmende Therapie

Die Bildung eines intrakoronaren Thrombus auf dem Boden einer rupturierten Plaque ist der wichtigste pathogenetische Mechanismus bei der Entstehung eines NSTEMI. Die Thrombusbildung kann heute durch verschiedene Medikamente äusserst effektiv eingedämmt werden.

Acetylsalizylsäure

Acetylsalizylsäure (Aspirin®) verhindert die Thromboxan-A₂-induzierte Plättchenaggregation und somit die Progression der Thrombusbildung. Der Benefit dieser Therapie wurde in verschiedenen Studien nicht nur bezüglich Myokardinfarkt, sondern auch bezüglich Mortalität bewiesen. Nach einer initialen Applikation von 300–500 mg i.v. wird Aspirin® auch in der Sekundärprophylaxe mit 100 mg täglich p.o. als Dauertherapie eingesetzt.

Abteilung für Kardiologie,
Bereich Innere Medizin I,
Kantonsspital Basel

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph Kaiser
Abteilung für Kardiologie
Bereich Innere Medizin I
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

ckaiser@uhbs.ch

Thienopyridine

Clopidogrel, welches die Adenosindiphosphat-induzierte Plättchenaggregation hemmt, wird in Kombination mit Aspirin nach koronarer Stentimplantation zur Vorbeugung einer subakuten Stentthrombose erfolgreich eingesetzt [3]. Die Kombinationstherapie von Aspirin® und Clopidogrel bei Patienten mit NSTEMI vermochte im Vergleich zu einer Monotherapie mit Aspirin® den kombinierten Endpunkt von Mortalität und Wiederauftreten ischämischer Episoden von 11,4% auf 9,3% ($p < 0,001$) zu senken [6], wobei die Sterblichkeit an sich durch die Kombinationstherapie nicht gesenkt werden konnte. Dem Nutzen dieser Kombinationstherapie steht allerdings ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko v.a. jener Patienten gegenüber, welche einer Bypass-Operation unterzogen werden müssen.

Unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin

Intravenös verabreichtes unfraktioniertes Heparin (UFH) sowie subkutan verabreichte niedermolekulare Heparine (LMWH) beschleunigen die Wirkung des zirkulierenden Antithrombins und verhindern damit eine weitere Thrombusbildung ohne jedoch bestehende Thromben aufzulösen. UFH und LMWH sind ein fester Bestandteil der Behandlung des NSTEMI und bei Patienten mit niedrigem Risiko als gleichwertig anzusehen. Bei Hochrisikopatienten scheinen LMWH v.a. in Verbindung mit einem GP-IIb/IIIa-Antagonisten Vorteile zu bringen [4].

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-IIb/IIIa-Antagonisten) führen über eine Blockierung der Fibrinogen-Rezeptoren zu einer Hemmung der Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten. Diese neuen Medikamente zeigten nach intravenöser Applikation beim NSTEMI in diversen Studien eine deutliche Reduktion von Mortalität und Reinfarkt. Der grösste Benefit wurde bei jenen Patienten erreicht, bei welchen aufgrund ihres Risikoprofils eine frühe invasive Therapie angestrebt wurde [5], d.h. bei Patienten mit positivem Troponin und/oder ST-Strecken-Senkungen im EKG. Auf die richtige Wahl des GP-IIb/IIIa-Antagonisten wird im Rahmen der interventionellen Therapie näher eingegangen.

Interventionelle Therapie

Nach den ernüchternden Ergebnissen früherer Studien im Vergleich interventioneller mit konservativer Therapie beim NSTEMI, brachten die FRISC-II- und die TACTICS-TIMI-18-Studie [4, 5] eine Wende zugunsten der interventionellen Therapie.

FRISC-II [4]

2457 Patienten mit NSTEMI wurden vorerst für 2–5 Tage mit *Dalteparin*, einem niedermolekularen Heparin, *Acetylsalizylsäure*, einem *Betablocker* sowie mit *Nitrat* stabilisiert und dann in eine weitere medikamentöse respektive frühinvasive Gruppe randomisiert. Als primäre Endpunkte wurden wiederum Tod und nichttödlicher Myokardinfarkt definiert. Nach 6 Monaten zeigte sich bezüglich des kombinierten primären Endpunkts ein statistisch signifikanter Vorteil für die frühinvasive Gruppe (9,4 vs. 12,1%, $p = 0,031$), wobei dies v.a. auf eine Reduktion der Myokardinfarkte (7,8 vs. 10,1%, $p = 0,045$) zurückzuführen war und sich bezüglich Mortalität lediglich noch als Trend darstellte (1,9 vs. 2,9%, $p = 0,1$). Interessanterweise war auch bei dieser Studie die Inzidenz des primären Endpunktes in der invasiven Gruppe in den ersten 2 Wochen deutlich höher, wobei sich diese Zahlen nach 90 Tagen signifikant zugunsten der invasiven Behandlung drehten. Dies bedeutet, dass eine initiale medikamentöse Stabilisierung wichtig scheint, aber dass sie das periinterventionelle Risiko von meist nichttödlichen Myokardinfarkten nicht ganz eliminieren kann; mittelfristig scheint die frühinvasive Strategie mit initialer medikamentöser Stabilisierung aber einen klaren Vorteil gegenüber der rein medikamentösen Behandlung zu bringen. Im Vergleich mit den früheren Studien zeigt die FRISC-Studie innerhalb der ersten 10 Tage eine sehr hohe Revaskularisierungsrate in der invasiven Gruppe (71%) sowie eine sehr tiefe Rate in der konservativen Gruppe (10%). Diese Ergebnisse wurden einerseits durch eine liberalere Indikation zur PTCA bei durch Einsatz von *Stents* und *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* verminderter Komplikationsträchtigkeit und andererseits durch ein durch den Einsatz von *Dalteparin* verbessertes Therapieschema in der konservativen Gruppe erreicht. Als letzter Punkt muss erwähnt werden, dass die positiven Ergebnisse in der invasiven Gruppe v.a. auf einen akzentuierten Effekt bei speziellen Hochrisiko-Subgruppen (z.B. persistierende Ruheschmerzen, Troponinerhöhung, persistierende ST-Streckensenkung) zurückgeführt werden können. Auf diese Subkollektive soll später noch genauer eingegangen werden.

TACTICS-TIMI-18 [5]

In dieser Studie wurden 2220 Patienten mit NSTEMI eingeschlossen. Nach einer initialen medikamentösen Anbehandlung mit *Acetylsalizylsäure*, einer intravenösen *Vollheparinisierung* sowie intravenöser Verabreichung eines Bolus von *Tirofiban*, einem *GP-IIb/IIIa-Antagonisten*, mit anschliessender Dauerinfusion wurden die Patienten in einen invasiven Arm mit Koronarangiographie innerhalb von

4 bis 48 Stunden und ggf. anschliessender Revaskularisation mittels PTCA oder Bypass-Operation oder in einen konservativen Arm mit weiterer medikamentöser Therapie randomisiert. Die primären Endpunkte waren erneut Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt sowie Rehospitalisation wegen erneutem NSTEMI. *Tirofiban* wurde im Rahmen der PTCA in der invasiven Gruppe in 94%, in der konservativen Gruppe lediglich in 59% eingesetzt. Bei der PTCA war im Vergleich zur FRISC-II-Studie ein nochmaliger Anstieg der *Stent*-Implantationsrate auf ca. 85% zu verzeichnen. Nach 6 Monaten zeigte sich in der invasiv behandelten Gruppe eine signifikant geringere Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts (15,9 vs. 19,4%, $p = 0,025$), wobei dies auch beim reduzierten kombinierten Endpunkt von Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt weiterhin signifikant blieb (7,3% vs. 9,5%, $p < 0,05$). Nach 6 Monaten lag die Revaskularisations-Rate in der invasiven Gruppe bei 61%, in der konservativen Gruppe bei 44%. Interessanterweise konnte in dieser Studie der Benefit einer frühen Intervention bereits nach der ersten Woche beobachtet werden und war bereits nach 30 Tagen hochsignifikant ($p = 0,009$), zudem konnte auch hier ein zusätzlicher Nutzen der Intervention bei gewissen Hochrisiko-Subgruppen, beispielsweise bei positivem Troponin oder bei persistierenden ST-Senkungen, und v.a. bei denjenigen Patienten, welche – unabhängig vom Randomisierungsarm – schlussendlich revaskularisiert werden mussten, nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu zeigte die frühinvasive Therapie bei dem Patientenkollektiv mit niedrigem Risikoprofil keinen relevanten Nutzen.

Interpretation der Ergebnisse

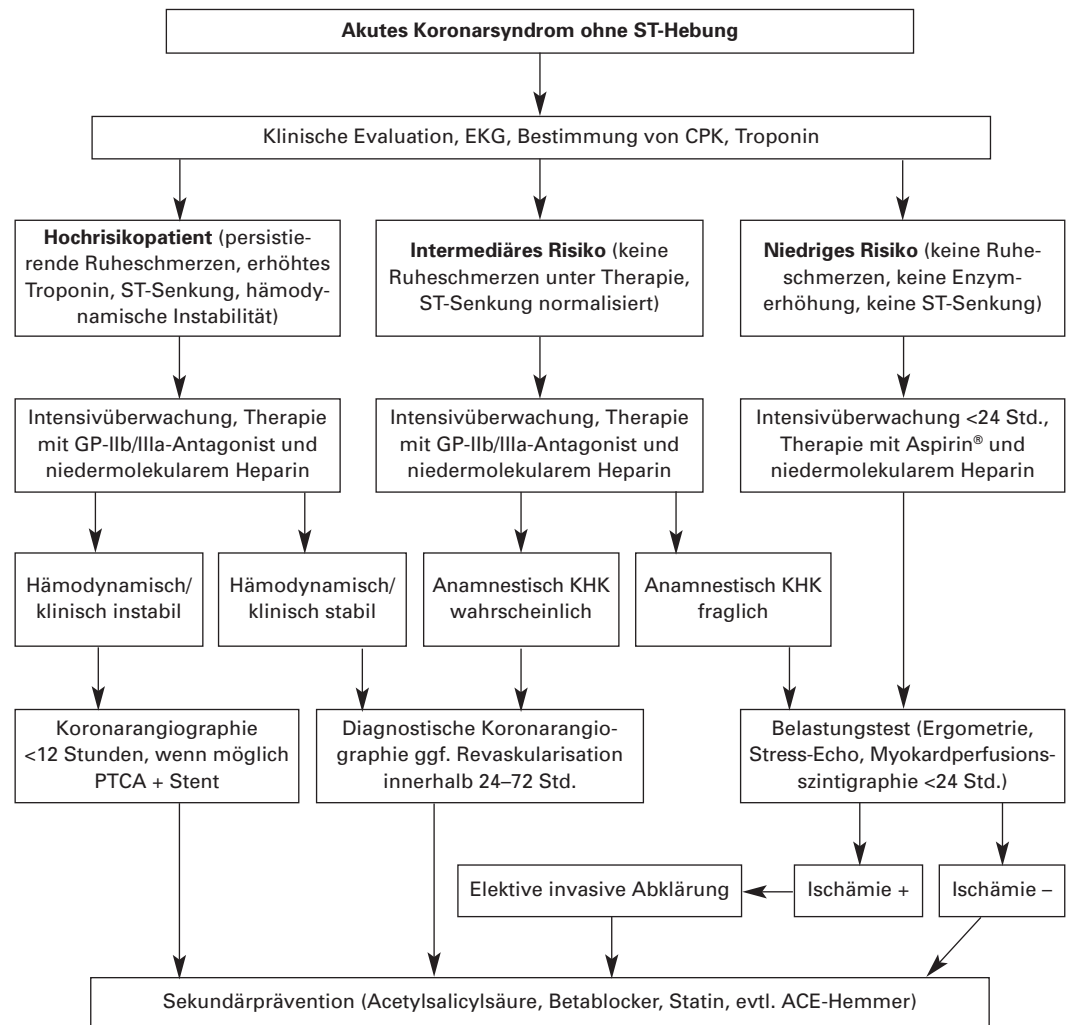
Dieser Umschwung zugunsten der interventionellen Therapie wurde durch die Einführung von *Koronarstents* sowie die erweiterte thrombozytenhemmende Therapie durch *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* herbeigeführt. Durch die Einführung von *Stents* konnte die PTCA auch in instabilen Situationen sicherer und kürzer gestaltet werden und zudem die Restenose-Rate nach 6 Monaten drastisch gesenkt werden, was sich auch positiv auf die Langzeitergebnisse der beiden letztgenannten Studien auswirkt. Durch den vermehrten und frühen Einsatz von *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* konnte in der TACTICS-TIMI-18-Studie ein sehr früher Benefit der invasiven Therapie erzielt werden, was vor allem auf die Reduktion der periinterventionellen Komplikationen im Rahmen der PTCA zurückzuführen ist; dies äussert sich im Vergleich zu den Vorgänger-Studien in einer drastischen Reduktion der Mortalität, der nichttödlichen

Myokardinfarkte sowie deren Kombination in den ersten 7 Tagen nach Randomisierung.

Therapiekonzept

Es stellt sich nun die Frage, ob alle Patienten mit NSTEMI primär mit einem *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* behandelt und möglichst früh invasiv abgeklärt werden sollten und, wenn nicht, welche Subgruppen von diesen Massnahmen profitieren. Sowohl in der FRISC-II-Studie als auch in der TACTICS-TIMI-18-Studie konnte gezeigt werden, dass lediglich Hochrisiko-Patienten mit einem akuten koronaren Syndrom (ACS) von einem aggressiven frühinvasiven Vorgehen profitieren. Patienten mit einem niedrigen Risiko für weitere ischämische Komplikationen profitieren nicht von einer frühinvasiven Abklärung; man setzt sie bei allzu aggressivem Management im Gegenteil einem erhöhten periinterventionellen und Blutungsrisiko aus. Interessanterweise zeigte eine Subgruppenanalyse der *weiblichen Patienten* der FRISC-II-Studie, dass diese bei ACS meist einer Niedrigrisiko-Gruppe angehören und demzufolge auch nicht von einer frühinvasiven Abklärung profitieren [7]. Als Hochrisiko-Kollektiv konnten in beiden Studien Patienten mit *persistierenden, medikamentös nicht beherrschbaren Schmerzen, elektrokardiographisch ST-Streckensenkungen* sowie Patienten mit *Troponin-Erhöhung* identifiziert werden. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass eine sorgfältige Anamneseerhebung bereits früh wichtige zusätzliche Informationen zur Risikostratifizierung liefert. So weisen ein Lebensalter über 65 Jahre, das Vorliegen von 3 und mehr Risikofaktoren, eine frühere Stenose >50%, 2 und mehr pektanginöse Schmerzattacken innerhalb der letzten 24 Stunden sowie die Einnahme von Aspirin innerhalb der letzten 7 Tage auf das Vorliegen einer Hochrisikosituation hin [8]. Basierend auf der aktuellen Datenlage kann anlehnend an *Boden* [9] und *Betrand* [10] ein einfacher Algorithmus bezüglich Risikostratifizierung sowie initialer Therapie aufgestellt werden (Abb. 1). Nach Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts (ST-Streckenhebung) sowie extrakardialen Ursachen sollte mittels Klinik, Elektrokardiogramm und Troponin-Bestimmung eine erste Risikostratifizierung vorgenommen werden. Hochrisiko-Patienten sollten, wenn möglich, nebst der etablierten medikamentösen Therapie *niedermolekulares Heparin* sowie einen *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* erhalten, intensivmedizinisch überwacht und v.a. bei persistierender hämodynamischer Instabilität innerhalb der nächsten 12 Stunden invasiv abgeklärt und ggf. revaskularisiert werden. Patienten mit intermediärem Risiko, d.h. ohne Troponin-

Abbildung 1.
Therapie-Algorithmus
für Patienten mit akutem Koronar-
syndrom ohne ST-Hebung.



erhöhung sowie mit rascher Besserung der Beschwerden und der EKG-Veränderungen, und solche, welche primär medikamentös stabilisiert werden können, sollten ebenfalls intensivmedizinisch überwacht, mit niedermolekularem Heparin und ggf. mit einem *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* behandelt werden. Eine invasive Abklärung hat hier mehr Zeit und kann im Intervall, d.h. innerhalb von 24–72 Stunden, erfolgen. Patienten mit einem niedrigen Risiko sollten ebenfalls mit niedermolekularem Heparin behandelt und mindesten 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht werden; vor einer Koronarangiographie sollte hier jedoch auf jeden Fall eine nichtinvasive Ischämieabklärung durchgeführt werden. Bei fehlendem Ischämienachweis können diese Patienten ohne weitere invasive Abklärung den üblichen Massnahmen im Rahmen der Sekundärprävention zugeführt werden. Die frühzeitige Gabe von Clopidogrel in der Akutphase hat sich v.a. bei denjenigen Patienten, welche nicht einer Bypass-Operation zugeführt werden sollen, als neue therapeutische Option erwiesen, wobei

Daten aus längerfristig angelegten, randomisierten Studien diesbezüglich noch ausstehend sind. Daraus und aus den bisher bereits vorliegenden Studien kann aber keine eindeutige Evidenz für eine langfristige Therapie mit Clopidogrel abgeleitet werden.

Abschliessend noch eine Bemerkung zur Wahl des *GP-IIb/IIIa-Antagonisten*. In der kürzlich publizierten TARGET-Studie [11] wurde *Abciximab*, ein Antikörperfragment, welches direkt gegen den GP-IIb/IIIa-Rezeptor gerichtet ist und *Tirofiban*, ein synthetischer, am Rezeptor kompetitiv wirkender, Antagonist in Verbindung mit Stentversorgung bei 2398 Patienten verglichen. Nach 30 Tagen traten in der *Abciximab*-Gruppe signifikant weniger primäre Endpunkte (Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation) als in der *Tirofiban*-Gruppe auf (6,0 vs. 7,6%, $p = 0,038$); dies ohne signifikante Unterschiede bezüglich Blutungskomplikationen. Aufgrund dieser Daten sollte bei Hochrisiko-Patienten mit ACS, welche rasch einer invasiven Therapie zugeführt werden, periinterventionell *Abciximab*

Quintessenz

- Die primären Therapieziele bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung beinhalten das rasche Erreichen der Schmerzfreiheit sowie die Verhinderung möglicher Komplikationen wie Tod oder Infarkt.
- Wurde bis anhin eine interventionelle Abklärung respektive Therapie erst im Intervall bei stabilem Patienten durchgeführt, befürworten neuere Studien unter Berücksichtigung der verbesserten Risikostratifizierung sowie der fortgeschrittenen interventionellen Techniken bei Hochrisiko-Patienten ein frühes invasives Vorgehen.
- Im diesem Artikel werden die medikamentösen Therapieansätze sowie verschiedene invasive Strategien anhand der wichtigsten Studien zusammengefasst und ein Algorithmus zur Risikostratifizierung und Therapie vorgestellt.

eingesetzt werden. Wird der GP-IIb/IIIa-Antagonist primär zur medikamentösen Stabilisierung eingesetzt und ggf. über längere Zeit ohne Intervention verabreicht, kann nicht zuletzt aus Kostengründen auch auf ein kostengünstigeres, synthetisches Präparat ausgewichen werden.

Literatur

- 1 Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496–501.
- 2 Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999;341:319–27.
- 3 Berger PB, Bell MR, Hasdai D, Grill DE, Melby S, et al. Safety and efficacy of ticlopidine for only two weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999;99:248–53.
- 4 [No authors listed]. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354:708–15.
- 5 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–87.
- 6 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494–502.
- 7 Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41–8.
- 8 Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284: 835–42.
- 9 Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes – an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001;344:1939–42.
- 10 Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809–40.
- 11 Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 2001;344:1888–94.