

Risikostratifizierung und Behandlungsstrategie

Akutes Koronarsyndrom

Thomas Pilgrim, Stephan Windecker

Universitätsklinik für Kardiologie, Universitätsspital Bern, Schweiz

Quintessenz

- Die frühzeitige Diagnose, Klassifikation und Risikostratifizierung ist für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms von zentraler Bedeutung. Die Telemedizin ermöglicht eine rasche Übermittlung des EKGs, beschleunigt die Diagnose und verkürzt die Patientenwege.
- Die Einführung des hochsensitiven Troponins hat insbesondere den frühzeitigen Ausschluss eines relevanten Myokardschadens in der Notfallstation beschleunigt.
- Patienten mit einem NSTEMI-ACS profitieren von einer frühzeitigen Revaskularisation innerhalb von 24 Stunden bei Troponinanstieg oder ischämischen EKG-Veränderungen.
- Patienten mit refraktärer Angina pectoris, schwerer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, lebensgefährlichen Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität sollten unabhängig vom EKG notfallmässig einer Koronarangiographie zugeführt werden.
- Die Thrombozytenaggregationshemmung ist von zentraler Bedeutung bei Patienten mit ACS. Neue P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonisten wie Prasugrel und Ticagrelor verbessern die Prognose bei Patienten mit ACS gegenüber Clopidogrel.



© Kurt Kleemann | Dreamstime.com

Einführung



Thomas Pilgrim



Stephan Windecker

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist die häufigste klinische Manifestation der koronaren Herzkrankheit und umfasst den ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und das Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI-ACS: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt und instabile Angina pectoris). Ätiologisch liegt beiden Formen des ACS die Atherosklerose zugrunde; während beim STEMI die transmurale Ischämie aufgrund eines vollständigen Verschlusses eines Herzkranzgefässes zu charakteristischen ST-Streckenhebungen in mindestens zwei korrespondierenden EKG-Ableitungen führt, können beim NSTEMI-ACS im EKG neben ST-Streckenhebungen oder T-Negativierungen auch gar keine Repolarisationsstörungen erkennbar sein. Die initiale Diagnose stützt sich beim NSTEMI-ACS im Gegensatz zum STEMI auf einen Anstieg der kardialen Biomarker. Der STEMI und das NSTEMI-ACS unterscheiden sich hinsichtlich Prognose und Behandlungsstrategie. Neben der kardialen Überwachung sind die zentralen Elemente der akuten Therapie einerseits die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung und andererseits die zeitgerechte Revaskularisation (Abb. 1).

Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS

Das NSTEMI-ACS umfasst die instabile Angina pectoris und den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt. Mit Einführung des hochsensitiven Troponins wurde insbesondere der frühzeitige und sichere Ausschluss eines relevanten Myokardschadens beschleunigt. Gleichzeitig kam es aufgrund der geringen Nachweisbarkeitsgrenze zu einer Abnahme des Patientenanteils mit der Diagnose einer instabilen Angina pectoris (Troponin negativ) und einer Zunahme der Diagnose eines Nicht-ST-Streckenhebungsinfarktes.

Thrombozytenaggregationshemmung

Die Thrombozytenaggregationshemmung nimmt unabhängig von der Revaskularisation der Koronargefässe eine zentrale Rolle in der Behandlung des ACS ein. Die zentralen Aspekte der Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit NSTEMI-ACS sind die Art und der Verabreichungszeitpunkt der Ladedosis sowie die Dauer der dualen antiaggregatorischen Therapie zur Sekundärprävention. Die Thrombozytenaggregationshemmung erfolgt einerseits über eine Hemmung der Cyclooxygenase-1 mittels

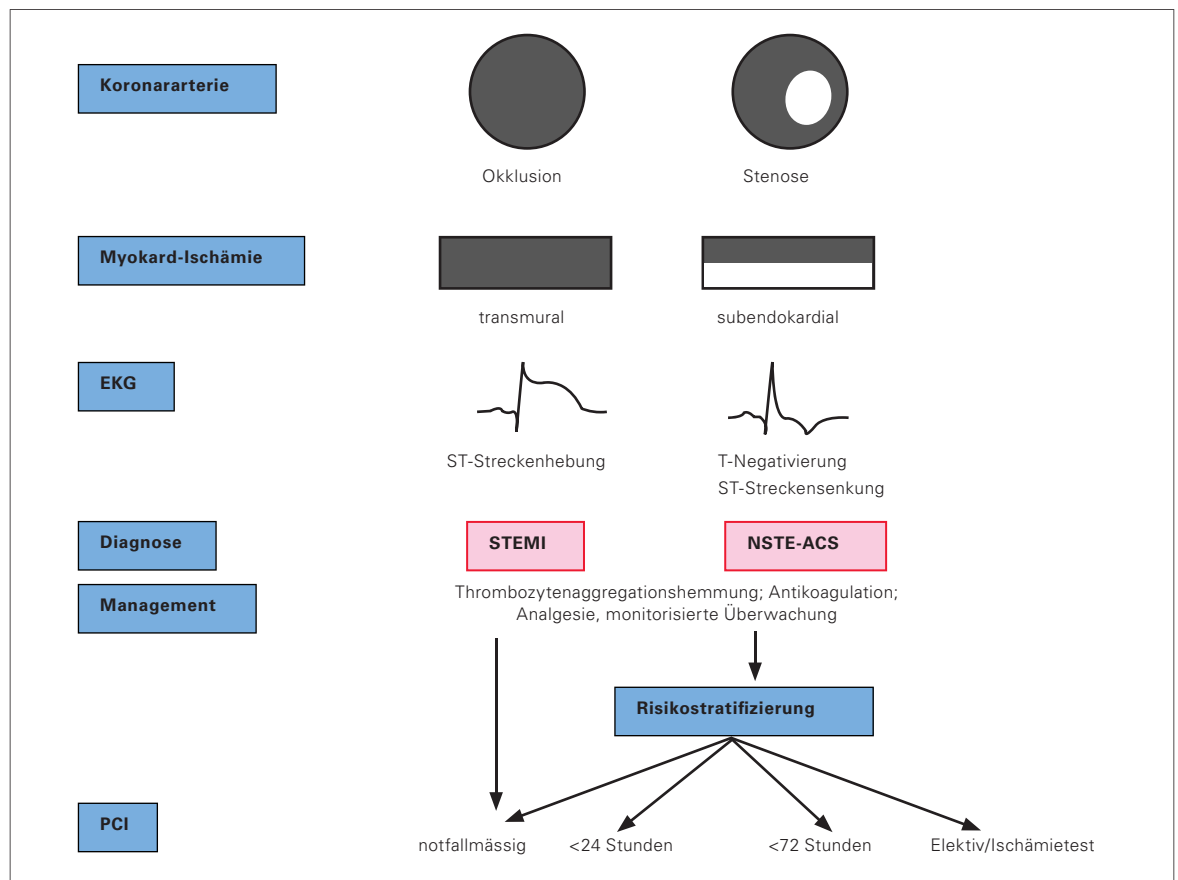


Abbildung 1: Akutes Koronarsyndrom.

Azetylsalizylsäure und andererseits über eine Inhibition der P2Y₁₂-Untereinheit des ADP-Rezeptors mittels Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor. Die beiden letzteren Wirkstoffe sind dem Clopidogrel gemäss den europäischen Leitlinien bei Patienten mit ACS vorzuziehen. Sowohl Prasugrel wie auch Ticagrelor führen zu einer stärkeren Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zu Clopidogrel, bewirken eine effizientere und weniger variable Aggregationshemmung und zeichnen sich durch einen schnelleren Wirkungseintritt im Vergleich zu Clopidogrel aus.

In einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen Clopidogrel und Prasugrel in mehr als 13 000 Patienten mit ACS und bekannter Koronar Anatomie, die einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen wurden, wurde nach einem Jahr eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt und nicht-fatalem Hirnschlag für Prasugrel nachgewiesen, allerdings auf Kosten einer grösseren Anzahl relevanter Blutungskomplikationen. Die Wirkung von Prasugrel war besonders vorteilhaft bei Patienten mit Diabetes mellitus. Andererseits war der Nutzen von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten ≥ 75 Jahre, einem

Körpergewicht < 60 kg und Patienten mit Status nach einem zerebrovaskulären Ereignis fraglich, wobei eine geringere Dosierung (5 statt 10 mg) als Alternative möglich ist [1].

Die PLATO-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Hirnschlag nach einem Jahr in mehr als 18 000 ACS-Patienten, die sowohl invasiv als auch konservativ behandelt wurden. In der Studie wurde neben einer Reduktion des primären Endpunktes für den Therapiearm mit Ticagrelor auch eine Mortalitätsreduktion zugunsten von Ticagrelor dokumentiert. Der Nutzen von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel wurde nicht nur bei invasiv behandelten Patienten, sondern auch solchen mit konservativer Therapie beobachtet. Das Blutungsrisiko aller nicht mit einer aortokoronaren Bypass-Operation verbundenen Blutungen war im Vergleich zu Clopidogrel erhöht [2].

Bei Bestätigung der Diagnose ACS ist die Verabreichung einer Aufsättigungsdosis mit Azetylsalizylsäure (150–300 mg oral oder 80–150 mg i.v.) empfohlen. Der Zeitpunkt der zusätzlichen Gabe eines P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Ticagrelor oder

Prasugrel) sollte differenziert erfolgen. Zunächst werden in den europäischen Leitlinien sowohl Ticagrelor als auch Prasugrel aufgrund ihrer höheren Wirksamkeit dem Clopidogrel vorgezogen. Während jedoch Ticagrelor auch bei Clopidogrel-vorbehandelten Patienten unabhängig von der Behandlungsstrategie (invasiv oder konservativ) verwendet werden kann, sollte Prasugrel bei Patienten, die einer PCI zugeführt werden, erst *nach* der Koronarangiographie verabreicht werden. Rezente Studien haben die frühe Aufsättigung mit Clopidogrel bei Patienten mit NSTEMI-ACS hinterfragt. In einer Metaanalyse wurde bei ACS-Patienten mit Vorbehandlung mittels Clopidogrel vor PCI eine Reduktion kardialer Ereignisse, nicht aber eine Mortalitätsreduktion dokumentiert. In der randomisierten ACCOAST-Studie zeigte sich bei Patienten mit NSTEMI-ACS und geplanter Koronarangiographie keine Reduktion ischämischer Ereignisse im Behandlungsarm mit vorgängiger Aufsättigung mit Prasugrel; demgegenüber wurde bei vorgängiger Aufsättigung ein erhöhtes Blutungsrisiko dokumentiert im Vergleich zu einer Aufsättigung im Anschluss an die PCI. Daher kann aktuell die Verabreichung von Prasugrel vor der Festlegung des therapeutischen Prozederes mittels Koronarangiographie nicht empfohlen werden. Ticagrelor wurde hingegen in der PLATO-Studie durchschnittlich vier Stunden vor Durchführung einer Koronarangiographie verabreicht, und der langfristige Nutzen war unabhängig von der Behandlungsstrategie (invasiv versus konservativ) erkenntlich, weswegen Ticagrelor bereits zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung verabreicht werden kann.

Die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung beläuft sich auf zwölf Monate für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, unabhängig davon, ob eine Koronarintervention durchgeführt wurde oder nicht [3].

Antikoagulation

Zusätzlich zur Thrombozytenaggregationshemmung ist unabhängig von der Behandlungsstrategie (invasiv versus konservativ) eine parenterale Antikoagulation mit sorgfältigem Abschätzen des Blutungsrisikos indiziert. Die verschiedenen Antikoagulantien hemmen die Gerinnungskaskade dabei direkt oder indirekt über Thrombin oder den Faktor Xa. Patienten, die zeitnah einer Koronarintervention unterzogen werden, werden häufig mit unfraktioniertem Heparin behandelt, da der Gerinnungsstatus mittels Bestimmung der Gerinnungszeit (Activated Clotting Time, ACT) engmaschig monitorisiert und angepasst werden kann. Demgegenüber offeriert der selektiv aktivierte Faktor

Xa-Inhibitor Fondaparinux bei Patienten mit NSTEMI-ACS das günstigste Gleichgewicht zwischen Sicherheit und Wirksamkeit; das Blutungsrisiko unter Fondaparinux wurde in der OASIS-5-Studie im Vergleich zum niedermolekularen Heparin Enoxaparin halbiert bei vergleichbarem Nutzen hinsichtlich ischämischer Endpunkte. Patienten, die mit Fondaparinux antikoaguliert werden, müssen während einer Koronarintervention obligat zusätzlich unfraktioniertes Heparin erhalten. Demgegenüber können Patienten, die mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin behandelt werden, dieses während der Koronarintervention weiter erhalten. Die Antikoagulation sollte mindestens bis zur Koronarintervention, bei konservativem Vorgehen bis zum Spitalaustritt fortgesetzt werden.

Risikostratifizierung

Die frühzeitige Risikostratifizierung ist für die Einschätzung der Prognose, der Behandlungspfade und Festlegung der Revaskularisationsstrategie bei Patienten mit NSTEMI-ACS von zentraler Bedeutung. Die Risikostratifizierung erfolgt gemäss den Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* auf Grundlage festgesetzter Kriterien und bezieht den GRACE-Risikoscore mit ein [4]. Patienten mit refraktärer Angina pectoris, schwerer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, lebensgefährlichen Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität sollten unabhängig von EKG-Befund und Biomarkerbestimmung notfallmässig (<2 Stunden) einer Koronarangiographie mit potentieller Revaskularisation in Analogie zum STEMI zugeführt werden. Bei Patienten mit mindestens einem primären Hochrisikokriterium gemäss

Tabelle 1: Risikostratifizierung NSTEMI-ACS.

Primäre Kriterien

1. Relevanter Troponinanstieg oder -abfall
2. Dynamische ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen (symptomatisch oder asymptomatisch)
3. GRACE-Score* >140

Sekundäre Kriterien

4. Diabetes mellitus
5. Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73 m²)
6. Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (LVEF <40%)
7. Frühe post-Infarkt-Angina
8. Kurz zurückliegende perkutane Koronarintervention
9. St.n. ACB-Operation
10. Mittlerer bis hoher GRACE-Risikoscore*

* Variablen des GRACE-Risikoscores (www.gracescore.org): Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Killip-Klasse, Kreatinin, ST-Strecken-deviation, Troponinerhöhung, Herzstillstand bei Präsentation.

Tabelle 1 wird eine Koronarangiographie innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Patienten mit geringem Risiko, aber zumindest einem sekundären Hochrisikokriterium gemäss Tabelle 1, sollten innerhalb von 72 Stunden und während derselben Hospitalisation mittels Koronarangiographie untersucht werden. Patienten mit niedrigem Risiko, die keines der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien erfüllen, können entlassen werden, gefolgt von einem nicht-invasiven Ischämienachweis.

Revaskularisationsstrategie

Der Entscheid zwischen einer perkutanen oder chirurgischen Revaskularisationsstrategie bei Patienten mit Mehrgefässerkrankung richtet sich nach der Hämodynamik und der Anzahl und Komplexität der Koronarläsionen [4]. Hämodynamisch instabile Patienten sollten unverzüglich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) der «Culprit Läsion» (relevanten Läsion) unterzogen werden. Bei hämodynamisch stabilen Patienten erfolgt der Entscheid zwischen perkutaner Koronarintervention und aortokoronarer Bypassoperation analog zu Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit unter Beurteilung der Anzahl betroffener Herzkranzgefässe und der angiographischen Komplexität. Letztere bezieht die Lokalisation und Länge der Stenosen, Mitbeteiligung von Bifurkationen und Kalzifikationen ein und kann in einem Score zusammengefasst werden (SYNTAX-Score, www.syntaxscore.com). Patienten mit einer koronaren Mehrgefässerkrankung und einem SYNTAX-Score ≤ 22 können sowohl perkutan als auch chirurgisch revaskularisiert werden, währenddessen bei Patienten mit höherem SYNTAX-Score die Bypasschirurgie der PCI überlegen ist.

ST-Streckenhebungsinfarkt

Die Diagnose des ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI) erfolgt mittels EKG. Die frühzeitige Aufzeichnung eines EKGs vor Ort bzw. im Ambulanzfahrzeug und die sofortige Übermittlung und Beurteilung durch einen erfahrenen Notfallarzt oder Kardiologen vermeiden den Umweg in ein Spital ohne Herzkatheterlabor und verkürzen den Patiententransport in das Zielspital.

Die *totale Ischämiezeit* beschreibt das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Reperfusion und ist von wesentlicher prognostischer Bedeutung. Aufgrund der begrenzten Ischämietoleranz des Herzmuskelgewebes ist der Nutzen einer Reperfusion in den ersten zwei bis drei Stunden am grössten. Eine primäre perkutane Koronarintervention ist bei allen Patienten

indiziert, bei denen die Verzögerung zwischen dem ersten medizinischen Kontakt und der primären PCI weniger als 120 Minuten beträgt (first medical contact to balloon). Das Zeitintervall von der Vorstellung beim Erstversorger bis zum Transfer in ein Spital mit einem rund um die Uhr (24 Stunden/7 Tage) betriebenen Herzkatheterlabor (door-in to door-out time) sollte dabei weniger als 30 Minuten betragen, die «door-to-balloon time» (DTB) im Zentrums hospital weniger als 60 Minuten. Mit den überblickbaren Distanzen und dem gut ausgebauten Rettungsdienstsystem kann das Intervall zwischen dem ersten medizinischen Kontakt und der PCI in der Schweiz in den allermeisten Fällen unter den angestrebten 90 Minuten gehalten werden. Bei Vorstellung des Patienten mit STEMI innerhalb von zwei Stunden nach Schmerzbeginn und erwarteter Verzögerung von >120 Minuten sollte eine Fibrinolyse durchgeführt werden. Selbst bei erfolgreicher Lyse ist eine Koronarangiographie innerhalb von 24 Stunden nach Schmerzbeginn angezeigt («facilitated PCI»).

Thrombozytenaggregationshemmung

Die Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit STEMI basiert auf einer Kombination von Azetylsalicylsäure und einem potenten P2Y₁₂-Inhibitor. In einer Metaanalyse randomisierter Studien, welche neue P2Y₁₂-Inhibitoren mit Clopidogrel verglichen haben, zeigte sich ein besonders günstiges Verhältnis zwischen Risiko und Nutzen zugunsten der neuen Thrombozytenaggregationshemmer bei Patienten mit PCI im Rahmen eines STEMI. Die Therapie mit neuen Thrombozytenaggregationshemmern war mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko assoziiert ohne erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. In der TRITON-TIMI-38-Studie zeigte sich in der Subgruppenanalyse von Patienten mit STEMI ein reduziertes Risiko für das Auftreten einer Stentthrombose und eines Myokardinfarktes unter Therapie mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel. Die Resultate der Subgruppenanalyse der PLATO-Studie wiesen konsistent mit der Hauptstudie auf eine Reduktion des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult) unter Therapie mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel hin. Sowohl Prasugrel als auch Ticagrelor waren im direkten Vergleich zu Clopidogrel bei STEMI-Patienten nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet.

Die Aufsättigung von Patienten mit STEMI mit einem P2Y₁₂-Inhibitor schon auf dem Weg in das Herzkatheterlabor ist mit einer Reduktion ischämischer Ereignisse bei gleichbleibendem Blutungsrisiko assoziiert.

Mit dem schnelleren Wirkungseintritt neuer Thrombozytenaggregationshemmer im Vergleich zu Clopidogrel eröffnet sich dementsprechend eine weitere Möglichkeit zur Verkürzung der Ischämiezeit. In der randomisierten ATLANTIC-Studie wurde eine frühe Aufsättigung mit Ticagrelor während des Transportes ins Spital mit einer späteren Aufsättigung zum Zeitpunkt der primären PCI verglichen. Die frühe Aufsättigung mit Ticagrelor erwies sich als sicher in Bezug auf das Blutungsrisiko, zeigte aber keinen Nutzen hinsichtlich der Reperfusion vor PCI. Die Ergebnisse wiesen demgegenüber auf eine potentielle Reduktion akuter Stentthrombosen mit früher Aufsättigung hin.

Antikoagulation

Patienten mit STEMI bedürfen einer parenteralen Antikoagulation unter sorgfältiger Abschätzung des Blutungsrisikos. Unfraktioniertes Heparin wird am häufigsten verwendet und weist ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil auf. Bivalirudin ist einerseits mit einem geringeren Blutungsrisiko, andererseits mit einem erhöhten Stentthromboserisiko verbunden. Eine Alternative zu unfraktioniertem Heparin ist das niedermolekulare Heparin Enoxaparin.

Primäre Perkutane Koronarintervention

Die primäre perkutane Koronarintervention ist die bevorzugte Reperfusionstherapie und hat die notfallmässige Wiedereröffnung des Infarktgefässes zum Ziel. Die gleichzeitige Behandlung von Koronarstenosen, die nicht direkt für den Infarkt verantwortlich sind, ist bei Patienten mit kardiogenem Schock oder persistierenden Ischämiezeichen trotz PCI des Infarktgefässes indiziert. Mehrere randomisierte Studien liefern allerdings Hinweise auf einen potentiellen Nutzen einer gleichzeitigen oder triagierten Behandlung nicht nur des Infarktgefässes, sondern aller signifikant erkrankten Herzkranzgefässe, auch bei hämodynamisch stabilen STEMI-Patienten. Die Einlage einer intra-aortalen Ballonpumpe zur mechanischen Kreislaufunterstützung bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, kompliziert durch einen kardiogenen Schock, hat in der IABP-SHOCK-II-Studie die Mortalität nach 30 Tagen nicht reduziert und wird nicht länger empfohlen.

Medikamentenfreisetzende Koronarstents (DES, drug-eluting stents) haben sich in den vergangenen Jahren

gegen unbeschichtete Stents (BMS, bare-metal stents) für alle Indikationen und Patientengruppen durchgesetzt. Ein leicht erhöhtes Stentthromboserisiko im Langzeitverlauf nach Implantation von medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation wurde in nachfolgenden Stentgenerationen mit dünneren Stentstreben, biokompatiblen Polymeren und reduzierter Medikamentendosis erfolgreich angegangen. Zwei randomisierte Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit medikamentenbeschichteter Stents der neueren Generation mit unbeschichteten Stents bei STEMI-Patienten untersucht und zeigten in einer gepoolten Analyse ein geringeres Risiko für eine Stentthrombose oder einen Reinfarkt im Vergleich zu unbeschichteten Koronarstents. Die manuelle Aspiration von thrombotischem Material als primäre Strategie zur Wiedereröffnung von Gefässverschlüssen bei Patienten mit STEMI hat sich nicht als routinemässiger Schritt vor Ballondilatation und Stentimplantation bei Patienten mit STEMI durchgesetzt, hat aber bei ausgewählten Patienten mit hoher Thrombuslast und reduziertem Fluss nach PCI einen Stellenwert.

Bitte beachten Sie ergänzend zu diesem Artikel auch: Einteilung, Diagnose, Erstversorgung, Therapiestrategie und Nachbehandlung: Update Herzinfarkt. Wyss C, Corti R, Reho I, Vurma M, Biaggi P, Hürlimann D, Klainiguti M, Noll G. Schweiz Med Forum. 2015;15(7):144–51.

Finanzierung / Interessenkonflikte

Forschungsunterstützung der Institution durch Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Medtronic, Medicines Company und St. Jude. SW hat Honorare für Vorträge erhalten von Astra Zeneca, Eli Lilly, Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Bayer und Biosenses.

Literatur

- 1 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001–15.
- 2 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, et al; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
- 3 Pilgrim T, Windecker S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart.* 2014 Nov 15;100(22):1750–6.
- 4 Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541–619.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Stephan Windecker
Chefarzt
Universitätsklinik
für Kardiologie
Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
stephan.windecker[at]
insel.ch