

„Akutes Koronarsyndrom 2003-Lyse- und Therapiestrategien “
Samstag 24.Mai 2003

Faculty

Univ.-Prof. Dr.Dietrich C.Gulba
Krankenhaus Düren, Klinik für Innere Medizin I, Düren

Prim. Univ.-Prof. Dr.Herbert Frank
Donauklinikum Tulln, Abteilung für Innere Medizin, Tulln

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Wilhelminenspital Wien, Abteilung für Kardiologie, Wien

OA. Dr. Karl Mulac
KH Wiener Neustadt, Abteilung für Innere Medizin, Wiener Neustadt

Univ.-Prof. Hans-Jörg Rupprecht
Universitätsklinik Mainz, Abteilung für Innere Medizin, Mainz

Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger
Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Kardiologie, Innsbruck

Programm

Vorsitz: H.Frank, K.Huber

09:00-09:25: K.Mulac, Wr.Neustadt

Pathophysiologie und Marker des akuten Koronarsyndroms:

09:35-10:00: H.J..Rupprecht, Mainz

Antithrombotische Therapie bei ACS

10:10-10:35: H.Frank, Tulln

Stellenwert der GP IIb/IIIa Blocker

Pause

11:00-11:25: D.C.Gulba, Düren

ST-elevated Myocardial Infarction: Fibrinolytische Therapie 2003

11:35-12:00: K.Huber, Wien

Non-ST Elevated Myocardial Infarction: Therapie Strategie 2003

12:10-12:35: F.Weidinger, Innsbruck

Prähospitale Lyse oder Primäre PTCA: Strategien in ländlichen Gebieten

Pathophysiologie und Marker des akuten Koronarsyndroms

Karl D. Mulac

Neben den klassischen Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie führen Shear stress, oxydativer Stress und möglicherweise gewisse Infektionsstimuli zur endothelialen Dysfunktion und Entzündung. Durch Abfall von NO, PGI₂ und Anstieg von Endothelin-1, Angiotensin II, ICAM, VCAM, Zytokinen und Entzündungsparametern kommt es zur Thrombozytenaggregation, Fibrinproduktion und Plaquewachstum. Als Auslöser einer Plaqueruptur gelten erhöhter zirkumferentieller Stress, Vasospasmen und zunehmende Liquidität des Lipidkernes. Die Plaqueruptur wird durch Kollagensynthesehemmung und vermehrten Kollagenabbau über Matrixmetalloproteinasen vorangetrieben. Die immer dünner werdende Kappe über der Plaque ist vermehrt Druck – und Zugspannungen sowie chronischen Entzündungsvorgängen ausgesetzt und reißt ein. Die Folge ist eine lokale Thrombose mit dem klinischen Bild eines akuten Koronarsyndroms.

Im Aufnahme-EKG findet man entweder keine Veränderungen, passagere ST-Hebungen, negative T-Zacken oder ST-Senkungen. Patienten mit ST-Senkungen haben die schlechteste Prognose. Schon innerhalb von 30 Tagen treten vermehrt Tod und Myokardinfarkt im Vergleich zu den anderen EKG-Veränderungen auf. Das Gleiche gilt für die Langzeitprognose. Zusätzlich besteht eine direkte Korrelation zwischen der Häufigkeit von Tod und Myokardinfarkt mit dem Ausmaß der ST-Senkung. Je früher und deutlicher sich ST-Veränderungen auch beim akuten Myokardinfarkt zurückbilden, desto besser ist die Prognose.

Troponin T ist ein wichtiger Parameter nicht nur zur Diagnose, sondern auch zur Prognose des akuten Koronarsyndroms. Erhöhte Werte weisen auf das neuerliche Risiko eines Myokardinfarktes schon innerhalb von 7 bis 30 Tagen hin, wobei aber keine Korrelation zwischen der Häufigkeit der Infarktes und der Höhe des TnT-Spiegels besteht. Für die Kurz- und Langzeitprognose hinsichtlich der Mortalität hat die Höhe des TnT-Spiegels eine gewisse Bedeutung.

Das CRP als Marker und Mediator der Atherosklerose zeigt sowohl was die Kurzzeit- als auch die Langzeitprognose betrifft eine lineare Korrelation mit der Höhe seines Spiegels und der Mortalität. Zwar weisen Patienten mit erhöhten CRP-Spiegeln auch vermehrt Myokardinfarkte auf, aber die Höhe des CRP-Spiegels

korreliert nicht mit der Häufigkeit des Infarktgeschehens. Hohe CRP-Spiegel weisen auch auf eine rapid progressive Koronar- sklerose hin.

Die Höhe des Brain atrialen natriuretischen Peptides (NT-proBNP) korreliert bei der instabilen Angina pectoris und dem Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt direkt mit der Kurzzeit – und Langzeitmortalität und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz. Dabei besteht eine lineare Korrelation zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und der Mortalität. Das Gleiche gilt auch für den Myokardinfarkt. Beim Vergleich von Troponin I und NT-pro BNP bezüglich des Risikos von Tod oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen ist die Voraus- sagekraft von NT-pro-BNP stärker. Ähnliches gilt für das Auftreten einer Herzinsuffizienz.

Eine Reihe von anderen Entzündungsparametern und Zytokinen (Fibrinogen, IL-6, Makrophage-colony stimulating factor, Tumor Nekrose Faktor A usw.) sind beim akuten Koronarsyndrom untersucht worden. Es fanden sich Korrelationen zum Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und neuerlicher Symptomatik einer Angina pectoris. Die Wertigkeit dieser Parameter steht aber noch nicht fest.

Antithrombotische Therapie bei ACS (NM-Heparin, Clopidogrel)

Hans-Jürgen Rupprecht

In der Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms spielt die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten neben der Aktivierung der Blutgerinnungskaskade eine dominierende Rolle. Dementsprechend ist die Antithrombotische Therapie zur Limitierung des Thrombuswachstums bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom vordringlich.

Allein durch die Gabe von Acetylsalicylsäure kann bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung eine nahezu 50%ige Risikoreduktion erreicht werden. Die zusätzliche Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin ist nach einer Metaanalyse von Oler et al. mit einer weiteren Risikoverminderung um 33 % für den Endpunkt Tod und Myokardinfarkt verbunden, allerdings unter Inkaufnahme einer Zunahme von relevanten Blutungskomplikationen von 0,4 auf 1,5 %. Die kombinierte Behandlung mit Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin ist daher über viele Jahre Standard in der Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom gewesen. Mit zunehmender Verbreitung der niedermolekularen Heparine wurden auch Studien zum Vergleich von unfraktioniertem gegenüber niedermolekularem Heparin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchgeführt. Hierbei fand sich eine zumindest gleichwertige Wirkung der niedermolekularen Heparine. Für Enoxaparin war in 2 Studien auch ein leichter Behandlungsvorteil erkennbar. In einer Metaanalyse dieser beiden Studien war auch ein harter Endpunkt (Tod/Myokardinfarkt) signifikant seltener bei den Enoxaparin-behandelten Patienten aufgetreten.

Aufbauend auf den ermutigenden Ergebnissen bei Patienten mit koronarer Stent-Implantation wurde auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die kombinierte Antiplättchentherapie mit ASS und Clopidogrel untersucht. In der CURE-Studie wurde die Kombination von ASS und Clopidogrel gegenüber einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bei über 12500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung getestet. Für den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod,

Myokardinfarkt, Schlaganfall) fand sich eine Risikoreduktion von 11,4 % auf 9,3 %, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 20 %. Das Risiko für relevante Blutungen erhöhte sich von 2,7 auf 3,7 % unter der Kombinationstherapie. Die Kombination von ASS und Clopidogrel beginnend mit einer Loading-Dose von 300 mg sollte daher zur Standardtherapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom gehören.

Stellenwert der Glykoprotein IIb/IIIa Blocker

Herbert Frank

Die systemische Anwendung von Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Blocker bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zusätzlich zu Aspirin und Heparin wurde in sieben großen Studien (CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO-IV ACS) untersucht. CAPTURE und GUSTO-IV ACS wurde mit Abciximab, PRISM und PRISM-PLUS mit Tirofiban, PURSUIT mit Eptifibatide und PARAGON-A und PARAGON-B mit Lamifiban durchgeführt. In Betrachtung der Gesamtdaten aus allen Studien zeigten Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen und GP IIb/IIIa Blocker-Therapie gefolgt von einer PTCA oder Bypass Operation eine signifikante Reduktion der 72h-Mortalitäts- und der Infarktrate von 4.3% auf 2.9%.

In den großen Placebo-kontrollierten GP IIb/IIIa Blocker-Studien bei ACS Patienten fand sich sehr eindrucksvoll, daß eigentlich nur die Patienten die einer frühen PTCA zugeführt wurden profitiert haben. Eine Metaanalyse von Boersma zeigte einen deutlichen GP IIb/IIIa Blocker-Effekt bei ACS Patienten mit zusätzlicher PTCA, jedoch keinen Effekt bei den Patienten ohne PTCA. Eine Intervention (PTCA oder ACBP) innerhalb von 5 Tagen in Kombination mit GP IIb/IIIa Blockern führte zu einer absoluten Mortalitäts- und Infarkt-Reduktion von 3%.

In drei Studien (CAPTURE, PRISM, PARAGON-B) fand sich ein GP IIb/IIIa Blocker-Effekt bei Patienten mit erhöhtem Troponin T oder Troponin I. Diese Beobachtungen, die bei GUSTO IV nicht gefunden werden konnten, unterstreichen die Hypothese, daß eine aktive intrakoronare Thrombose, die durch konsekutive intracoronare Embolien aus thrombotischem und atheromatösem Material zur schweren mikrovaskulären Durchblutungsstörung führt, durch eine potente antithrombotische Therapie zumindest bis zur Sanierung der Primärläsion behandelbar ist.

Aus einer Meta-Analyse von sechs randomisierten Studien hat sich deutlich gezeigt, daß vorallem Diabetiker mit akutem Koronarsyndrom von einer GP IIb/IIIa Blocker-Therapie profitieren. Bei insgesamt 6458 Diabetikern mit ACS fand sich unter GP IIb/IIIa Blocker-Therapie eine Reduktion der 30 Tage Mortalität von 6.2% auf 4.6% (relatives Risiko 0.74, $p=0.007$). Bei 1279 Diabetikern mit ACS, die einer Intervention

zugeführt wurden, war die Therapie mit GP IIb/IIIa Blockern mit einer Mortalitätsreduktion von 4.0% auf 1.2% verbunden.

Aus der vorhandenen Datenlage randomisierter Studien zeigt sich somit, daß 1.) GP IIb/IIIa Blocker bei ACS nur dann effektiv sind, wenn der Patient innerhalb von 48-72h einer Intervention zugeführt wird und 2.), daß Diabetiker bei ACS generell von einer GP IIb/IIIa Blocker Therapie profitieren.

ST-Elevations-Myokardinfarkt: Fibrinolytische Therapie 2003

Dietrich C. Gulba

Auch weiterhin bleibt das Paradigma der Zeitabhängigkeit der Nekroseausdehnung beim akuten Herzinfarkt gültig. Die Infarktgröße ihrerseits stellt den primären Prädiktor der Langzeitsterblichkeit nach Herzinfarkt dar und lässt sich ausschließlich durch eine frühzeitig eingeleitete Reperfusionstherapie wirksam beeinflussen. Jüngere Untersuchungen haben jedoch auch gezeigt, dass weitere Faktoren die späte Infarktsterblichkeit zusätzlich beeinflussen. Diese sind vor allem das ventrikuläre Remodeling und die elektrische Stabilität des infarzierten Herzens. Letztere sind auch durch eine späte Wiedereröffnung des Herzkranzgefäßes positiv beeinflussbar. Unter Kenntnis dieser Faktoren lässt sich die Kontroverse zwischen Interventionalisten und mehr konservativen Kardiologen zugunsten eines sowohl als auch auflösen. Zunächst sollte immer der raschest möglichen Reperfusion der Vorzug gegeben werden. Dies kann im Einzelfall – unter den günstigsten Bedingungen: Transfer ins Herzkatheterlabor in < 60 Minuten, wo ein erfahrenes Team tätig wird (> 25 primäre Angioplastien/Jahr) – die primäre Angioplastie sein. In allen übrigen Fällen, insbesondere, wenn sich durch prähospitalen Verabreichung der Thrombolytika zusätzliche Zeit sparen lässt, behält die Thrombolyse in der Primärtherapie des Herzinfarktes auch weiterhin ihre herausragende Rolle.

Das Vorgehen ändert sich sobald die Nekroseausdehnung nicht mehr beeinflusst werden kann. Bei Therapiebeginn jenseits von 4-6 Stunden nach Symptombeginn ist in der Regel die maximale Nekroseausdehnung erreicht, sodass es nur noch auf die Reperfusion an sich, nicht aber darauf ankommt, dass diese unmittelbar erfolgt. In diesen Fällen erhält die Angioplastie ihr klares Primat.

Nach der primären thrombolytischen Reperfusion bleiben die erfolgreich eröffneten Gefäße von einer sekundären Reokklusion bedroht. Dieser kann mit GP IIb/IIIa Antagonisten und mit gerinnungshemmenden Substanzen (HMW-Heparin, LMW-Heparin etc) wirksam begegnet werden, dennoch bleiben die Reinfarktraten

konservativ behandelter Patienten inakzeptabel hoch. Um die Patienten vor den Gefahren der Reokklusion bewahren zu können ist die Beseitigung der zugrundeliegenden Koronarstenose und die Wiederherstellung eines unbehinderten Koronarflusses nach wie vor die wirksamste Maßnahme. In sofern sollte sich jeder erfolgreichen Thrombolyse auch eine sekundäre Angioplastie (im frühen Intervall) anschließen. Die bisherigen Studien haben dies nicht berücksichtigt sondern lediglich die primäre Angioplastie mit der Thrombolyse ohne Zusatzmaßnahmen verglichen (jede Angioplastie in der Thrombolysegruppe stellte bereits einen Endpunkt dar) und haben so einen Vorteil für die Angioplastie ergeben. Dieses Vorgehen entspricht jedoch bereits seit langem nicht mehr der klinischen Praxis, in der die Patienten regelhaft nach erfolgreicher Thrombolyse sekundär angioplastiert werden. In sofern zeichnen die bisherigen Studien ein verzerrtes Bild. Die neuen Studien sollten aufgrund der theoretischen Notwendigkeit und als Spiegel der Realität die Kombination der frühen Thrombolyse mit planmäßiger sekundärer Angioplastie mit der primären Angioplastie vergleichen. Diese Studien, beispielsweise ASSENT 4, sind derzeit in Planung, ihre Ergebnisse werden dringend erwartet um die teils heftig geführten Debatten aufzulösen.

Non-ST Elevated Myocardial Infarction: Therapie Strategie 2003

Kurt Huber

Prä-hospitale Lyse oder Primär-PTCA: Strategien in ländlichen Gebieten

Franz Weidinger

Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung des akuten Herzinfarkts ist die rasche, vollständige und anhaltende Reperfusion des verschlossenen Gefässes.

Höchste Priorität für die Organisation einer regionalen Infarktversorgung haben daher jene Massnahmen, durch die Patienten auf schnellstem Wege zu einer optimalen Reperfusionstherapie gelangen !

In ländlichen Regionen, in denen Patienten oft lange Anfahrtswege in das nächste Spital haben, kann die Prä-Hospital-Lyse (PHL) entscheidende Vorteile bringen:

1-Zeitgewinn bis zur Applikation des Lytikums

2-frühe Eröffnung des Gefässes in der „goldenen ersten Stunde“

3-Mortalitätsreduktion bei Patienten mit >1-stündiger Transportzeit ins Spital

Die Effizienz der PHL ist in mehreren Studien im Vergleich zur herkömmlichen Intra-Hospital-Lyse eindeutig aufgezeigt worden. Der Zeitgewinn in diesen Studien betrug zwischen 30 und 130 Minuten, abhängig von der Lokalisation der Durchführung.

Faktoren, die für die Effizienz, die Sicherheit und den Erfolg der PHL von entscheidender Bedeutung sind und die gleichzeitig Kritikpunkte gegen eine breitere Anwendung der PHL darstellen, sind:

- die **korrekte EKG-Diagnostik**, die in früheren Studien zwischen 67% (EKG durch praktische Ärzte) und 98% (mobile CCU's oder Paramedics mit teils trans-telephonischer oder computerisierter EKG-Interpretation) angegeben wird.
- **Kontraindikationen** und Management von **Kammerflimmern** vor Ort sind nicht spezifische Probleme der PHL und zeigten in Studien keine höhere Inzidenz als bei herkömmlicher Lyse.
- **Praktikabilität** und **Kosten**: während die Bolus-Thrombolytika die Praktikabilität deutlich erhöht haben, ist die Kostenfrage weiterhin ungeklärt: wer bezahlt das

Lytikum? Wie hoch sind die Kosten für Training, Organisation, EKG-Übertragung etc. und wer trägt sie? Sind die Ressourcen gut eingesetzt angesichts limitierter Fallzahlen, immer noch suboptimaler In-Hospital-Lyse und immer stärker aufkommender Primär-PTCA?

- **Optimale Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen Ärzten, Rettung und Spitälern**

Die **Vorteile der Primär-PTCA** gegenüber der Lysetherapie sind nach bisherigen Studien

- Höhere Öffnungsrate (90-95% versus 60% nach Lyse)
- Höhere Rate an TIMI 3 (= normaler Fluss!)
- Bessere Kurzzeit (In-Hospital)-Prognose: weniger Reinfarkte, Schlaganfälle, dringliche Revaskularisation

Was die Langzeit-Mortalität (1-2 Jahre) betrifft, so konnte ein anhaltender Vorteil der Primär-PTCA gegenüber der Lyse-Therapie bisher nicht gezeigt werden.

Mehrere Überlegungen sind bei der Entscheidung für oder gegen eine Primär-PTCA von Bedeutung:

- Zeit bis zur Therapie: die „Door-to-balloon“-Zeit ist deutlich länger als die „Door-to-needle“-Zeit: 100 versus 35 Minuten in der GRACE Registry.
- Schmerzintervall: bei >3 Stunden kann die PTCA deutliche Vorteile gegenüber der Lyse zeigen (PRAGUE-2).
- Transfer ins nächste Zentrum: ist nach einigen Studien (DANAMI-2, Air-PAMI) sicher und der Lyse überlegen, wenn Transferzeit <2 Stunden beträgt. Eindeutige Ergebnisse, die den Transfer in ein PTCA-Zentrum *statt einer Lysetherapie vor Ort* nahelegen, fehlen jedoch.
- Zu erwartende Logistik im Zentrum: eingespieltes, geübtes Team?, organisierter Dienst?, kurze Aufnahmemodalitäten?, keine In-Hospital-Verzögerungen ?!

Eine weitere Optimierung der Reperfusion-Strategien ist möglicherweise durch Kombinationstherapien zu erwarten, die ein Lytikum in halber Dosis und GP IIb/IIIa-Blocker beinhalten: dieses Konzept der „**Facilitated PCI**“, also der erleichterten Primär-PTCA, wie sie in kleineren Studien erprobt wurde und teilweise positive

Ergebnisse brachte (SPEED, TIMI-14 etc.), wird derzeit in grossen randomisierten Studien genauer überprüft.

Derzeit sollte, besonders in ländlichen Gebieten, die rasche Gabe einer Reperfusionstherapie oberstes Ziel sein und, wenn möglich, die PHL beinhalten, besonders dann, wenn der Anfahrtsweg ins nächste Spital über 30-60 Minuten beträgt und ein EKG vor Ort eindeutig diagnostisch ist (ST-Hebung oder LBBB).