

Das akute koronare Syndrom (ACS)

Update 2011



Dr. Walter Pescosta MSc

Mit diesem Artikel wird die Pathophysiologie, die klinische Diagnose und die Therapie des ACS beleuchtet und die Vorgehen medikamentöser und invasiver Art bezüglich der Endpunkte Mortalität, Reinfarkt und hämorrhagischer Infarkt gegenübergestellt. Für den Patienten ist die Zeit entscheidend: time to needle and time to balloon = optimal 60–90 Minuten! In diesem Sinne ist es wichtig, eine rasche Diagnose zu stellen und das nächste Krankenhaus mit PCI-Bereitschaft mit dem Rettungswagen anzufahren!

Das akute koronare Syndrom (ACS) als gemeinsames Substrat für die instabile Angina pectoris und den Myokardinfarkt betrifft jährlich viele Millionen Menschen und ist die häufigste Ursache für die akute stationäre Einweisung weltweit. Als pathophysiologisches Substrat basiert eine arteriosklerotische Plaqueruptur oder -rissur mit nachfolgender partieller oder totaler Thrombose und möglicher distaler Embolisierung. Klinisch zeigt sich die komplette Thrombosierung als STEMI (ST-Hebung-In-

farkt: 91% spezifisch, 46% sensitiv) oder als NSTEMI: T-Inversion, ST-Senkung (52–57%- etwa 3 auf 1.000 Einwohner jährlich) mit Dynamik der ST-Strecke in Form von Senkung, passagerer (Minuten) Hebung und T-Wellen-Inversion. Diffizil ist die EKG-Bewertung bei vorbestehender Linkshypertrophie, bei PM-Rhythmen, LSBB, Digitalistherapie und komplexen Arrhythmien.

Definition des ACS: retrosternaler Schmerz mit Ausstrahlung in die Nacken-Kiefer-Region, in den linken Arm oder ins Epigastrium, oft verbunden mit Atemnot, Übelkeit, Schweißausbruch, Kopfschmerzen.

Differentialdiagnose: Aortendissektion, Myoperikarditis, Spannungspneumothorax, Lungenembolie.

Die Biomarker: CK-MB nach 3–4 Stunden positiv, 3–4 Tage erhöht; Troponin T, I nach 2–4 Stunden, 10–14 Tage erhöhte Werte: Sie untermauern die Diagnose des ACS, allerdings sind sie

auch in der Großzahl der postinterventionellen AMI positiv, sodass eine Redefinition der NSTEMI angebracht wäre. Die alte Benennung Q- oder Non-Q-Infarkt als transmuraler oder non-transmuraler Infarkt ist nicht mehr zeitgemäß und konform.

Neue biochemische Marker sind das lösliche CD40-Ligand, die Myeloperoxidase, das PIGF (Plazenta-Wachstumsfaktor), PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein A). NT-proBNP in Kombination mit der Kreatinin-clearance werden gewertet als Prädiktor für die Mortalität; CRP und LDL-C als Progressionsfaktor für die Atherogenese.

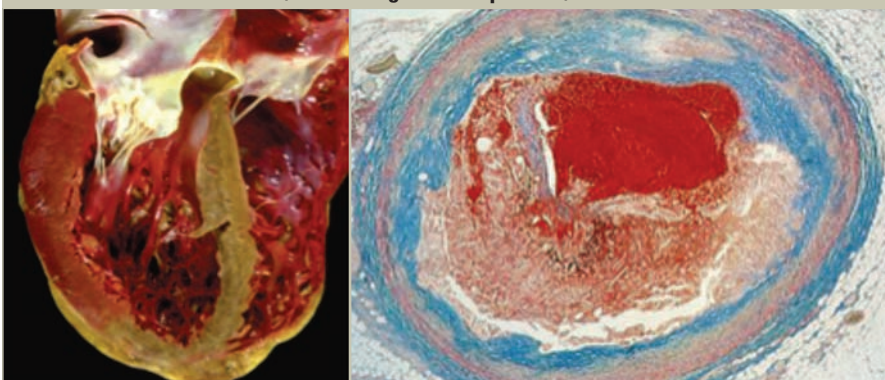
Pathomorphologisches Substrat: der vulnerable Plaque

Etwa 75% der ACS sind bedingt durch eine Plaqueruptur im Bereich der verdünnten fibrösen Kappe oberhalb eines größeren, entzündeten Lipidkerns. Dieser weist multiple Makrophagen, Mastzellen und Neutrophile auf sowie eine Einblutung, als Folge dieser Abläufe erfolgt die Ruptur mit anschließender partieller oder totaler Thrombose des Gefäßlumens.

Eine Erosion ergibt meist nur eine partielle, aufgelagerte Thrombosierung und damit einen NSTEMI. Dies tritt gehäuft bei Frauen in der Prämenopause auf. In diesen Fällen spielt eine Hyperkoagulabilität, eine reduzierte Fibrinolyse, die Konzentration des zirkulierenden TF (Tissue-Faktor) eine wesentliche Rolle. Die Lumenadaptation im Sinne eines positiven oder negativen Remodellings führt öfters zu einer

Abbildung 1

Vorderwandinfarkt, Einblutung in den Lipidcore, Durchbruch ins Lumen



Diskrepanz der Angiografie zur Morphologie und Ausdehnung der Plaques.

Auslöser des ACS: extreme, ungewohnte körperliche Belastung, emotionaler Stress, Kälteexposition; Kokain, Amphetamine.

Aktuelle Diagnosemethoden außerhalb der Koronarangiografie

Die Angioskopie ist ein Tool zur Darstellung der Intimarruptur, des Lipidcore und der Thrombusevaluierung; der intravasale Ultraschall (IVUS) und die zusätzliche virtuelle Histologie sind aussagekräftig zur Gefäßlumenweite, zur Plaqueausdehnung sowie der Morphologie, der Ca⁺⁺-Gehalt Verifizierung und der Vulnerabilität; die CT zur Quantifizierung des intravasalen Kalziums und der Atheroskleroseausdehnung, aber nicht der Vulnerabilität der Plaques selbst!

Die Thermografie, die Palpografie und die Optical-Coherence-Tomografie sowie der intravaskuläre MRT sind potentielle Verfahren um die Plaquevulnerabilität, eine inflammatorische Reaktion (Thermografie) und die histologische Struktur differenziert darzustellen. Sie bedürfen jedoch einer Ausreifung, um als brauchbare Tools klinischen Wert zu erlangen! Der CT-Score fungiert als unabhängiger Faktor außerhalb des Framingham-Scores zur Identifizierung der Hochrisikopatienten (Abb. 3).

Unterschiede bei diversen Patientengruppen

In der Prämenopause weisen **Frauen** seltener eine KHK auf, als ACS-Symptome klagen sie häufiger über Kiefer und Rückenschmerzen, Palpitationen und epigastrische Beschwerden. Häufiger zeigen Frauen Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonie, Herzinsuffizienz, diastolische Dysfunktion ohne MCI-Anamnese.

Diabetiker entsprechen Postinfarkt-Patienten, jeder Diabetiker sollte prinzipiell ASS als Prophylaxe erhalten, GB IIb/IIIa sind bei Diabetikern sehr effizient in der Revaskularisationsprophylaxe, β -Blocker sind viel effizienter bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern in der Mortalitätsreduktion – 37% zu 13%, in der Langzeit 48% zu 33%. Diabetiker, speziell mit einer Nephropathie, profitieren betont durch ACE-Hemmer.



Diabetiker weisen eine höhere Restenoserate bei der PCI auf.

Ältere Patienten: Die Verteilung Mann zu Frau ist ähnlich, das Alter selbst ergibt ein höheres Risiko nach einem ACS für einen Reinfarkt, den Schlaganfall und die Herzinsuffizienz, dies durch die Komorbiditäten und durch die gestörte diastolische und systolische LV-Funktion.

Zur Therapie: Auffällig ist die günstige Wirkung der niedermolekularen Heparine. Clopidrogel wurde in Studien nicht speziell beim alten Patienten evaluiert. Der Ablauf des ACS ist beim alten Patienten oft untypisch und weist eine mitigierte Schmerzsymptomatik auf.

Eine negative Koronarangiografie können Patienten nach einem Koronart trauma, bei Kokainabusus, Raucher (Endotheldysfunktion, Plaqueeosion ohne Ruptur), im Rahmen einer Prinzmetalangina (fokale Spasmen frühmorgens bei jungen Rauchern) aufweisen.

Syndrom X (mikrovaskuläre Angina): häufiger bei Frauen unter Belastung bei blanden Coronarien mit erhöhtem Mortalitätsrisiko.

Transientes LV-apikales Ballooning (Takotsubo CMP, Abb. 4): Passagere Akinesie des Apex und der mittleren Ventrikels mit ST-Hebung: betont in der Postmenopause, in Tagen bis Wochen reversibel mit geringer Mortalität.

Therapie

Nitrate zur Vor- und Nachlastsenkung, Reduktion des Gesamtwiderstandes und des O₂-Bedarfes. Die Infarktgröße wird limitiert, die LVF verbessert, das Remodelling reduziert.

IND: Linksinsuffizienz, Lungenödem, protrahierte AP, Cave Hypotension + Bradykardie!

Morphin: 2–5 mg alle 5–30 Minuten; Cave Hypotension, Atemdepression!

ACEH/ARB: wenn keine Hypotonie, Hypovolämie, Niereninsuffizienz (Klasse IIa, Level A). ARB (bei ACEH KI). Valiant (Valsartan 20 mg), Optimaal (Losartan 12,5 mg), EPHEsus (Eplerone 25–50 mg).

Ca⁺⁺-Antagonisten (Verapamil, Diltiazem) reduzieren die Nachlast, die Kontraktilität und die Herzfrequenz, verbessern die kollaterale Durchblutung (Klasse III, Level B). Sie bringen keinen Benefit bezüglich Mortalität oder Infarktprophylaxe außer beim NSTEMI (Class II-B), in der Symptombesserung sind sie den β -Blockern gleichwertig. CCB vom Dihydropyridintyp sind nicht angebracht.

Betablocker und Sotalol sind auf Grund der antiarrhythmischen, antihypertensiven Wirkung in Patienten mit post-MCI-Dysfunktion indiziert. Beim NSTEMI reduzieren sie um 13% die Progression zum STEMI, senken die Mortalität. KI COPD II–IV, akute Herzinsuffizienz, AV-Block, HF < 60, KI bei niedriger EF!

RR < 100 DO: 5 mg Metoprolol, 5–10 mg Atenolol, Sotalol 20–120 mg über 10 min. i.v.

Amiodarone i.v. verbessert die LVF, reduziert hohe ventrikuläre Frequenz: Bolus 150 mg über 10 Min, anschließend 1 mg/min. über 6 Stunden.

Xylocain (Lidocain): protrahierte VT, VF AD: 1 mg/kg; DT 20–50 μ g/kg/min. Komplikationen: Asystolie, elektromechanische Dissoziation

Atropin: AV-Block II, Typ 1; Bradykardie < 40 HF.

Isoproterenol: 0,05–0,1–2 μ g/kg/min. angepasst an HF und Herzrhythmus!

Aspirin als COX-1- und TxA₂-Hemmer (Thrombozytenhemmer). AD 160–325 mg, ED: 75–100 mg/tgl. Die Resistenz kann bis 25% der Patienten mit ischämischer CMP und bis zu 40% der Bypass-Kandidaten betreffen. TH-Start so früh wie möglich.

Clopidogrel: Die Loadingdosis beträgt 400–600 mg, die Erhaltungsdosis 75 mg tgl. Die Therapie ergibt eine höhere Reduktion an Gefäßverschlüssen (COMMIT-CLARITY), der Reischämie, des Re-MI, (CURE), der Mortalität, des Schlaganfalls. Die Therapiedauer beträgt 1–3 Monate nach BMS, 9–12 Monate nach DES.

Prasugrel: geringere Mortalitätsrate bei fatalem und nonfatalem MCI, gering erhöhte Blutungsrate im Vergleich zu Clopidogrel in der TRITON-TIMI-38-Studie.

GPIIb/IIIa-Blockade: blockiert die Thrombozytenaggregation untereinander und die Interaktionen mit den Leukozyten und dem Endothel. Zwei Gruppen sind in Verwendung: monoklonale Antikörper (Abciximab) und Peptidinhhibitoren (Tirofiban, Eptifibatid). Die Indikation ist gegeben bei protrahierter Ischämie und geplante PCI.

Hirudin (GUSTO-IIb) weist ein erhöhtes, Bivalirudin (Hirulog) ein reduziertes Blutungsrisiko (REPLACE-2) in Relation zu den UFH auf, gleichzeitig effizienter, die ACUITY-Studie wird in Zukunft weisen, ob bei invasiven Strategien die Substanz in Konkurrenz zu den GII/IIIa-Blockern wird treten können.

LMWH (anti Xa): Allein Enoxaparin ist den UFH (antiXa/IIa) deutlich überlegen; bedürfen keiner Gerinnungskontrolle. Die Studien ACUTE, INTERACT, SYNERGY prüfen die Effizienz,

die Sicherheit der Kombinationstherapie, LMVH und GIIb/IIIa, bezüglich der invasiven Strategie.

Fondaparinux: Arixtra (Heparin analog): AD 2,5 mg i.v., ED: 2,5 mg 1 x tgl. s.c. Direkte Thrombininhibitoren (DTIs) Argatroban, Efegatran, Inogatran inhibieren fibrinogen gebundenes Thrombin.

Fibrinolytika:

Streptokinase 1,5 Mio i.v. über 30–60 Min, KI: frühere SK oder Antistreptolase.

Alteplase (t-PA) 15 mg Bolus, 0,75 über 30 min., 0,6 mg/kg über 60 min.

Retepase (t-PA) 10 U Bolus + 10 U nach 30 min.

Tenecteplase: (TNK-tPA) ED 30–50 mg abh. vom KG (60 kg: 30 mg, + 5/10 kg/KG): KI: Fibrinolyse: hämorrhagischer Insult, progredienter Insult, Schädel-Hirn-Trauma, rezente gastrointestinale Blutung, Blutungskrankheiten, Aortadissektion, Zustand nach Lumbalpunktion.

IND: PCI innerhalb zwei Stunden nicht möglich!

Statine erreichen eine 20–30%-ige Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, das Therapieziel sollte < 100mg% LDL-C, < beim Hochrisikopatienten; die Auswahl des Statins soll nach dem Eingangs-LDL-Wert getroffen werden. Die pleiotropen Effekte der Statine belaufen sich in der Reduktion der Endotheldysfunktion, der antiinflammatorischen und proliferativen Tendenz, der Thrombozytenaggregationshemmung. Das Endergebnis dieser Effekte ist die Plaquestabilisierung. Die REVERSAL-Studie zeigte außerdem das LDL-C und das CRP als unabhängige Prädiktoren der Plaqueprogression. Dosis: 80 mg Atorvastatin.

Diuretika: Furosemid 20–40mg i.v., b.B. bis 4 x tgl.

Dopamin, Dobutamin: bei schwerer Herzinsuffizienz.

Magnesium: Trommcardin (Klasse II, Level A).

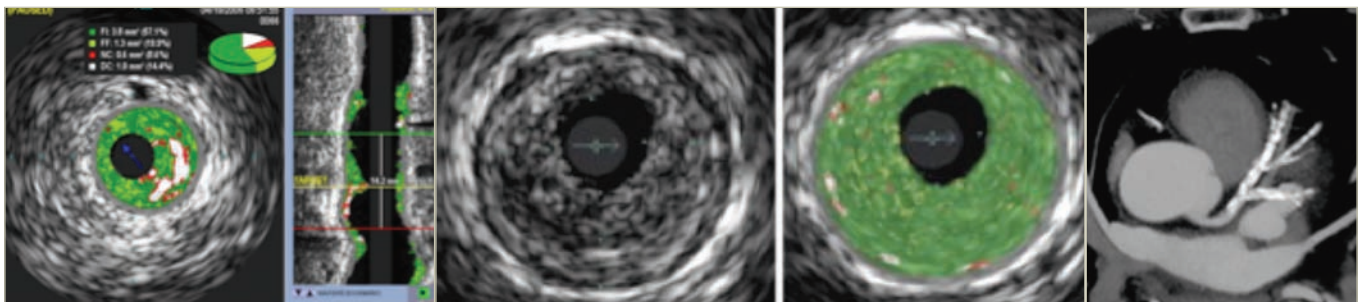
PCI und Stenting beim NSTEMI

Die FRISC II, TACTICS-TIMI 18, RITA 3 zeigen divergierende Aussagen in Relation zu den früheren (neutralen, negativen) Studien: VANQWISH, TIMI IIIB, MATE bei elektrokardiografischer ACS-Evidenz. Die Veteran-Affairs-Studie wies lediglich bei schlechter LVF Vorteile zur medikamentösen Therapie auf, kein Benefit bezüglich der Überlebensrate. Die invasive Strategie führt nach aktuellem Studienstand zu einer rascheren Symptombefreiung, zu weniger Wiederaufnahmen und deutlicher Mortalitätsenkung (FRISC II). Am meisten profitieren STEMI, Diabetiker und troponinpositive Patienten (Aufnahme). Die PCI-Vorteile belaufen sich auf 25% Mortalitäts-, 64% Reinfarkt- und 95% IC-Hämorrhagien-Senkung im Vergleich zur Lyse-Therapie! Wichtigste Prämisse: Time to Balloon sollte < 90 Minuten betragen, zumindest unter zwei Stunden. DANAMI-2; nach drei Stunden besteht Äquivalenz-PCI: Fibrinolyse (z.B. Tenecteplase).

Bezüglich der Verteilung der Methodik: In der GRACE-Studie erhielten 43–53% eine perkutane, lediglich 10–12% eine chirurgische Revaskularisation. Die PTCA wird gemieden bei hoher Komplikationswahrscheinlichkeit wie Typ-C-Läsionen: schwere kalzifizierte Gefäße, Bifurkationsstenosen, sichtbare Thromben in der Angiografie, extreme Schlingelung, Läsion in einem älteren Saphenagraft.

Rescue-PCI: Bei erfolgloser Fibrinolyse, großen Infarkten innerhalb 12 Stunden nach AP-Beginn.

Abbildung 3



Koronarangiografie nach Fibrinolyse: erfolglose Lyse, Reokklusion, Reischämie.

Risikostratifizierung

Patienten mit ST-Senkungen bei der Aufnahme profitieren durch ein invasives Vorgehen mit einer 42%-igen Reduktion der Mortalität.

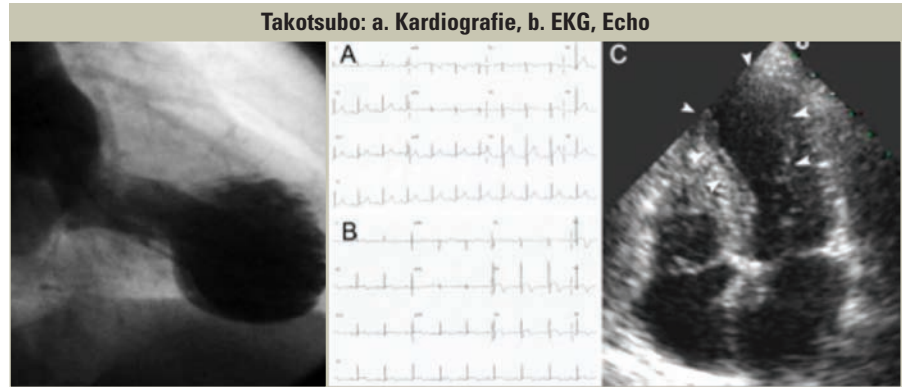
Troponin-T,I-positive Patienten zeigen eine 39%-ige Risikoreduktion der Mortalitätsrate, der nichtfatalen MCI, der Rehospitalisierung für MCI (TACTICS-TIMI 18). Zukünftig werden der BNP- und CRP-Wert die Strategie beim Troponin-negativen Patienten mitbestimmen. Der TIMI-Score weist keine Vorteile bei Low Risk, aber ein 20–40%-ige Reduktion der Mortalität und ischämischen Komplikationen im mittleren und hohen Risikobereich. Diese zeigen in der Post-ACS-Phase eine hämodynamische Instabilität, komplexe Arrhythmien, LSBB und sie sind Diabetiker.

Eine signifikante Verlaufsverbesserung brachten die GPIIb/IIIa bezüglich Mortalität oder Re-MCI (20% PRISM-PLUS), eine Reduktion der Komplikationsrate der PTCA (EPIC, EPILOG, CAPTURE). DES reduzierten die Restenoserate (RAVEL).

CABG versus PCI

Die Mortalitätsrate beim Bypass belief sich auf 1,7–3% (FRISC, TACTICS, RITA III): Eine eindeutige Langzeitmortalitätssenkung bringt die chirurgische Revaskularisation bei 3VD-KHK und LM-Stammstenosen. Vortherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sind eine relative KI; GPIIb/IIIa sollten mindestens zwei Stunden vor dem Eingriff, Clopidrogel fünf Tage, LMWH 12 Stunden vor dem Bypass beendet werden (PURSUIT). Bei Mehrgefäß-KHK ist der Benefit äquivalent der PCI: ACBP, allerdings ist die Revaskularisierungsrate bei den PCI-Patienten deutlich höher. Das optimale Timing zur Revaskularisation ist nach wie vor unklar: 3–4 Tage für die PCI, (FRISC II, RITA 3), CABG (RITA 3) 7–22 Tage.

Abschließend bringt eine frühe invasive Strategie eine Senkung der Reinfarktrate sowie eine Verbesserung der Überlebens- und der Revaskularisationsrate für das schwere NSTEMI-ACS. Am



größten ist der Benefit bei einem mittleren und hohen Risikoscore. Eindeutig fehlt in der täglichen Praxis die praktische Umsetzung.

Neue Wege in der Forschung

Der transmyokardiale Laser (PACIFIC, BELIEF, DIRECT) hat die Erwartungen bezüglich Vorteile zur medikamentösen Therapie verfehlt. Die Angiogenese mittels VEGF (vascular endothelial Growth Factor) und FGF (Fibroblast Growth Factor) und der Granulozyten/Makrophagen-Colony-Factor sind breit geforscht worden, wegen der kurzen Halbwertszeit stehen noch überzeugende Ergebnisse aus; neue Hoffnung wird in die Stamm- und Progenitorzellen (EEPC) gesetzt. In dieser Richtung scheinen Erfolge bezüglich Mortalität, Morbidität, Hypotension und Proteinurie aussichtsreich. TENS und SCS (spinal cord stimulation) zeigen einen Benefit bei ACS mit hohem Sympathikotonus.

Ausblicke und neue Gesichtspunkte

Wie weit nichtsignifikante Plaques in der Koronarangiografie potentielle Ausgangsläsionen für ein ACS sind, wird schon seit Jahren diskutiert und belegt: Ob diese durch eine Angioplastie zur Risikoprophylaxe „versiegelt“ werden sollten, bleibt offen, zumal auch die DES die optimale Sicherheit und Effizienz der Methodik verfehlt haben. In der Frage, ob nach intravasaler Plaquediagnostik vor Ort lokale intravaskuläre Interventionen einen Platz erhalten, um ein ACS zu verhindern, bleibt die Antwort offen. Möglicherweise wird eine aggressive Therapie, um die Koronarthrombose zu verhindern, durch eine optimale LDL-C-Senkung, den Reverse

Transport (HDL-C), die oxidative Stressreduktion und das Hintanhalten einer Inflammation unter dem Stern eines „konstanten gesunden Lebensstils“ die Ereignisse zumindest verzögern aber auch teilweise verhindern können.

Literatur beim Verfasser

Dr. Walter Pescosta MSc
 Facharzt für Innere Medizin
 A-1200 Wien
 walter.pescosta@gmx.at
 www.sonografie.at