

# Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen



Torsten Schwalm

# Akutes Koronarsyndrom

Ggf. typische Klinik: > 20 min. AP in Ruhe  
De novo AP  
Crescendo-Charakter  
Post-Infarkt-Angina

## Keine ST-Hebungen

Ggf.: ST-Streckensenkung  
T-Negativierung

Troponin -

Instabile AP

Troponin +

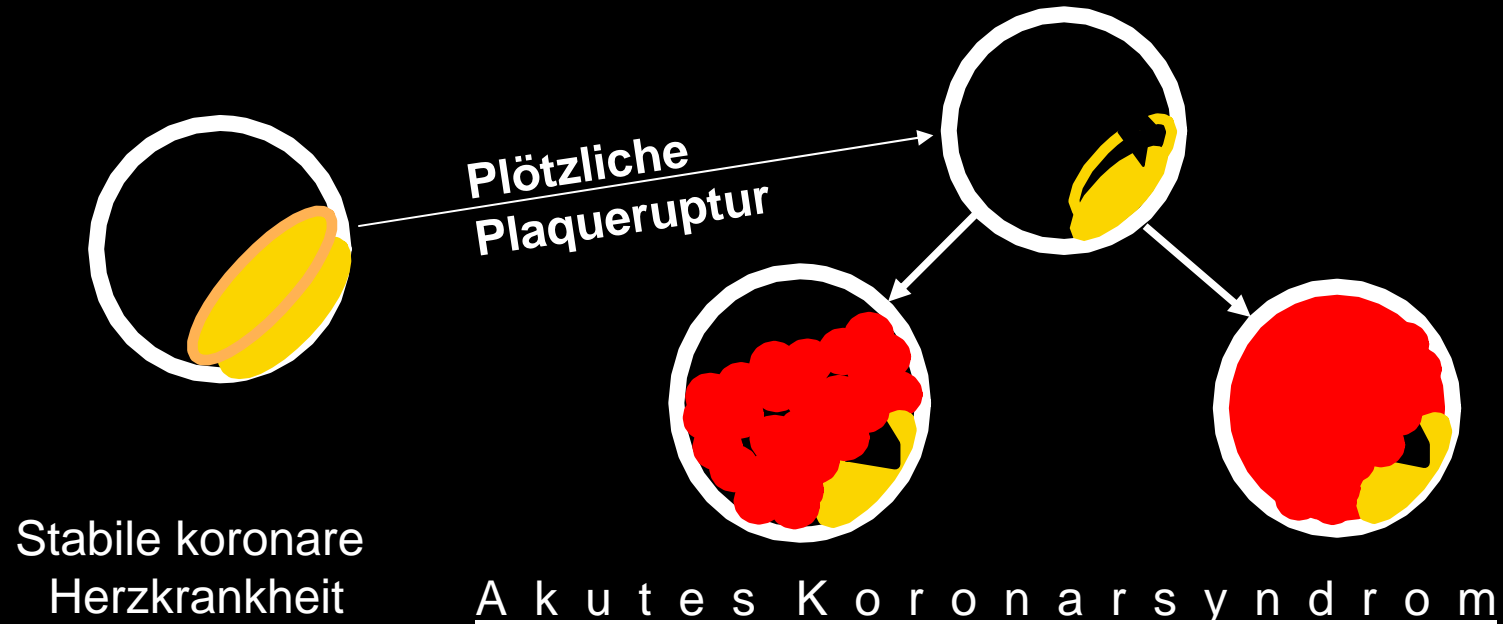
NSTEMI

## ST-Hebungen

Ggf.: Neuer BBB  
cave RCX-Verschluss  
(V3,4R, V7-9)

ST-Hebungsinfarkt

# Akute Koronarsyndrome sind kardiale Manifestationen der Atherothrombose



<p>Normales EKG</p>	<p>Bsp.</p>	<p>Bsp.</p>	<p>EKG mit ST-Hebung</p>
Troponin negativ	Troponin negativ	Troponin positiv	Troponin positiv
Stabile Angina pectoris	Instabile Angina pectoris	<b>NSTEMI</b>	<b>STEMI</b>

# Exkurs:

## Neue, wissenschaftliche, sog. „universelle“ Definition des akuten Myokardinfarktes“ \*

### Type 1

Spontaneous myocardial infarction related to ischaemia due to a primary coronary event such as plaque erosion and/or rupture, fissuring, or dissection

### Type 2

Myocardial infarction secondary to ischaemia due to either increased oxygen demand or decreased supply, e.g. coronary artery spasm, coronary embolism, anaemia, arrhythmias, hypertension, or hypotension

### Type 3

Sudden unexpected cardiac death, including cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischaemia, accompanied by presumably new ST elevation, or new LBBB, or evidence of fresh thrombus in a coronary artery by angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood

### Type 4a

Myocardial infarction associated with PCI

### Type 4b

Myocardial infarction associated with stent thrombosis as documented by angiography or at autopsy

### Type 5

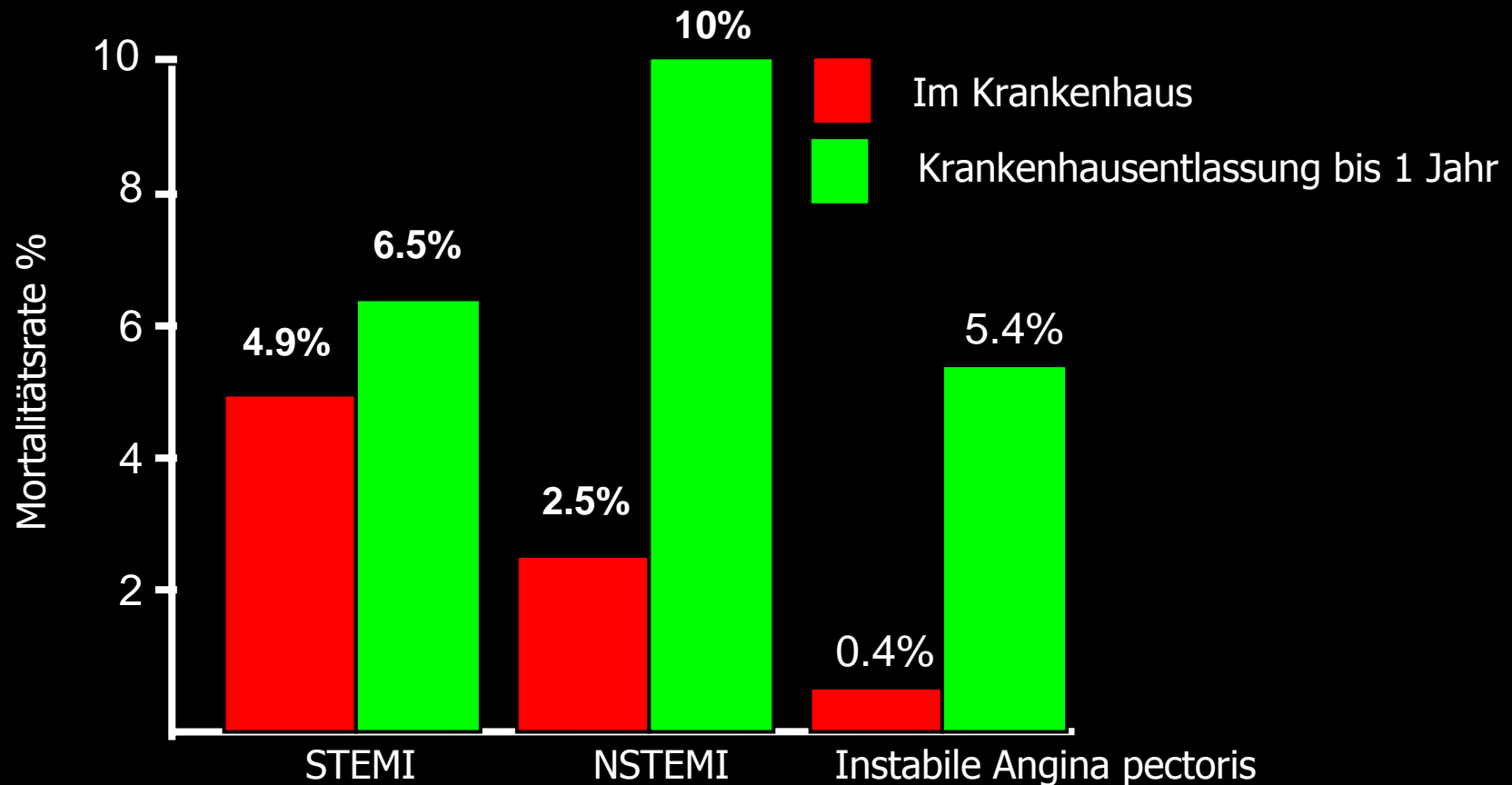
Myocardial infarction associated with CABG

\*

Eur Heart J, 2007;28:  
2525-38

# Epidemiologie

- Inzidenz 3 / 1000 Einwohner / Jahr, West-Ost-Gradient
- Mortalität im Vergleich NSTEMI / STEMI nach 6 Monaten 12 vs. 13%, aber nach 4 Jahren für den NSTEMI doppelt so hoch.



- Mortalität im Vergleich NSTEMI / STEMI nach 12 Monaten 6,5 vs. 10% <sup>1</sup>

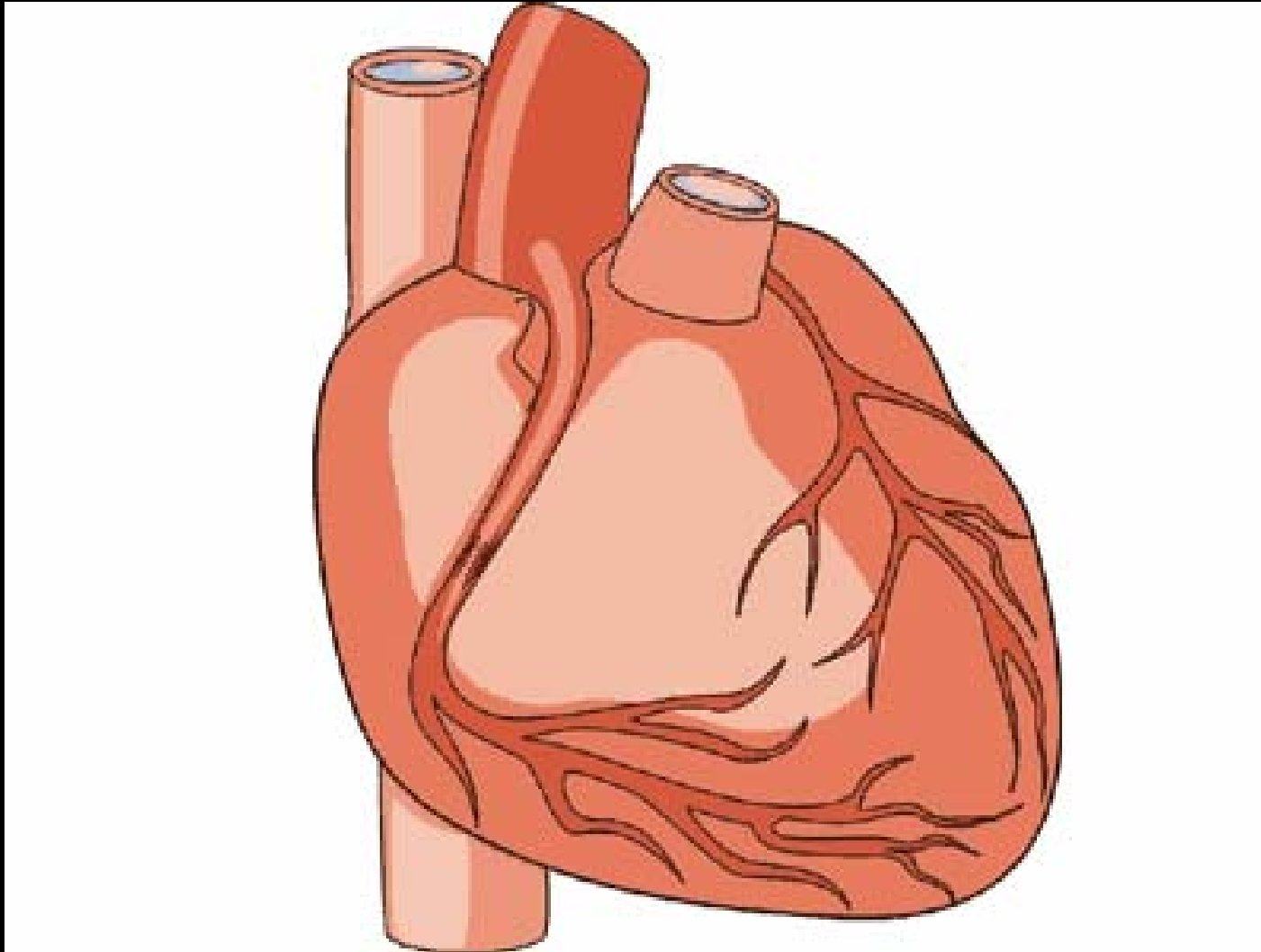
# Pathophysiologie

Arteriosklerose ist die Manifestation einer .....

**chronischen, multifokalen, immunoinflammatorischen, fibroproliferativen** Erkrankung der grossen und mittelgrossen Arterien ausgelöst durch Lipidakkumulation, akzeleriert durch Proteasen, aktivierte Makrophagen, Apoptose von glatten Muskelzellen.

Morphologisches Korrelat ist die **plaque**, ggf. instabil infolge eines grossen Lipidkerns, niedriger Gehalt an glatten Muskelzellen, hoher Gehalt an Entzündungszellen und dünne fibrose Decklamelle.

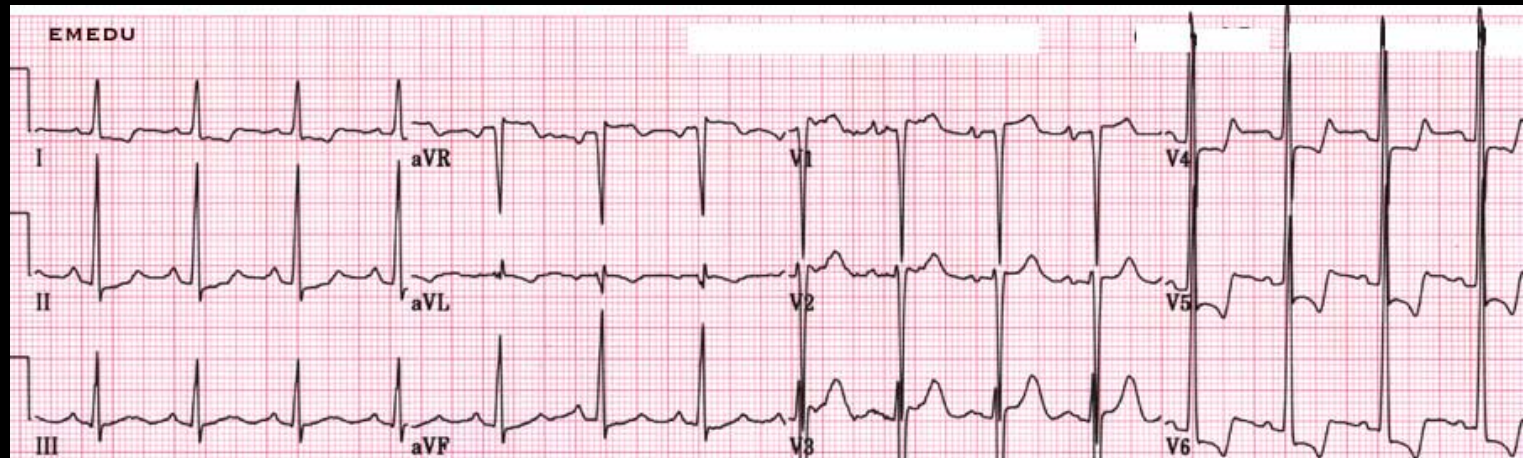
# Pathophysiologie



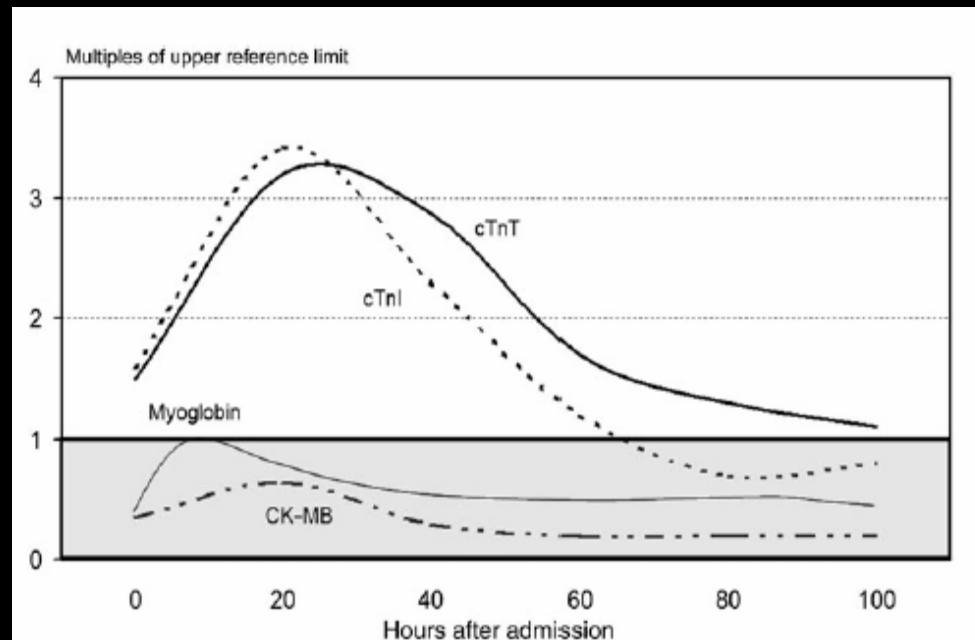
# Klinische Präsentation

1. Beschwerden

2. Ekg



3. Biomarker





# Diagnostik

- Wdh. des Ekg`s nach 6 und 24 Std. und bei Beschwerden
- Erneute Biomarker-Kontrolle nach 6 Std., hohe prognostische Relevanz erhöhter Troponin-Spiegel
- Eine ST-Streckensenkung  $\geq 0,2$  mV  $\sim$  6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, höheres Risiko als T-Negativierungen <sup>1</sup>
- hsCRP-Erhöhungen sind selbst bei negativem Troponin ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität <sup>2</sup>
- BNP-Erhöhungen gehen mit einer 3-5-fach erhöhten Mortalität einher <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kaul P et al. Prognostic value of ST-depression in ACS. J Am Coll Cardiol 2001;38:64-71

<sup>2</sup> Morrow DA et al. CRP is a potent predictor of mortality independently of Troponin in ACS. TIMI 11A-study. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-65

<sup>3</sup> de Lemos JA et al. Prognostic value of BNP in patients with ACS, N Engl J Med 2001;345:1014-1021

## 1. Erstkontakt

## 2. Diagnostik

## 3. Invasive Strategie

-Initiale Einschätzung  
-Beschwerdecharakter  
-Körperl. Untersuchung  
-Ekg

-Ansprechen auf Therapie  
-Labor  
-Wiederholte Ekg`s  
-Risikoeinschätzung  
-Nutzen / Risiko-Abwägung  
-Differentialdiagnostik

### Dringlich (A)

-Persistierende AP  
-Therapierefraktärität  
-Hämodynamische oder  
-Elektrische Instabilität

### Früh (B, <72h)

-Troponin +  
-Diabetes mellitus  
-Dynamisches Ekg  
-Niereninsuffizienz  
-LV-EF < 40%  
-Postinfarkt-Angina  
-Früherer MI  
-PCI < 6 Monate / CABG

### Keine/Elektiv (C)

-Beschwerdefreiheit  
-Keine CHF  
-Keine Ekg-Veränderungen  
-Troponin –  
-Belastungstest wichtig

# Akuttherapie

- O2, ggf. Analgesie
- ASS (parenteral), Antikoagulans, 600mg Clopidogrel, ggf. GPIIb/IIIa-Inhibitor
- Ggf. Nitrate, Betablocker

## Clopidogrel

- P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptor Blockade, 30-60%-ige Thrombozytenaggregationshemmung
- 20%-ige Risikoreduktion <sup>1,2</sup> eines MACE in Kombination mit ASS in allen Subgruppen von NSTEMI-ACS-Patienten
- Vorteil eines 600mg Bolus mit früherem Wirkeintritt bei geplanter früh-invasiver Strategie <sup>3</sup>
- Kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung über 12 Monate <sup>1</sup>
- Pausieren der Therapie 5 Tage vor geplanter CABG

<sup>1</sup> Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with NSTEMI-ACS (CURE). N Engl J Med 2001;345:494-502 <sup>2</sup> Bhatt DL et al. Clopidogrel and ASS vs. ASS alone for the prevention of atherosclerotic events (CHARISMA). N Engl J Med 2006;354:1706-17 <sup>3</sup> Kandzari DE et al. Influence of a treatment duration with a 600mg dose of clopidogrel before PCI. J Am Coll Cardiol 2004;44:2133-36

## Antikoagulation: Heparine

### Medikamente mit Wirksamkeitsnachweis:

#### Unfraktioniertes Heparin

Klarer additiver Effekt zur Thrombozytenaggregationshemmung <sup>1</sup>  
5000 IE Bolus, 1000 IE/h, PTT 50-75  
Ungünstiges pharmakologisches Profil  
Nebenwirkungen  
Unkomfortable Handhabung

#### Niedermolekulares Heparin

(v.a. Enoxaparin)

Günstiges pharmakologisches Profil \*  
Vorteile gegenüber UFH, Studienlage nicht einheitlich <sup>2,3,4,5</sup>  
Kontraindikationen  
Cross-over von UFH zu NMH o.u. mit erhöhtem Blutungsrisiko <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Eikelboom JW et al. UFH and LMWH in ACS without ST-elevation: a meta analysis. Lancet 2000;355:1936-42 <sup>2</sup> Antman EM et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in UA/NSTEMI. TIMI 11B trial. Circulation 1999;100:1593-1601 <sup>3</sup> Cohen M et al. Comparison of LMH with UFH for UA. ESSENCE-trial. N Engl J Med 1997;337:447-452 <sup>4</sup> Ferguson JJ et al. Enoxaparin vs. UFH in high-risk patients with NSTEMI in an intended invasive strategy: SYNERGY trial. JAMA 2004;292:45-54 <sup>5</sup> Petersen JL et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or UFH in NSTEMI. Meta-analysis. JAMA 2004;292:89-96

## Antikoagulation: Alternativen

### Medikamente mit Wirksamkeitsnachweis:

#### Fondaparinux

sehr günstiges pharmakologisches Profil  
Geringes Blutungsrisiko <sup>1,2</sup>  
Obligate Kombination mit UFH bei PCI  
Kontraindikation: GRF < 30ml/min  
Probleme im Studiendesign <sup>1</sup>

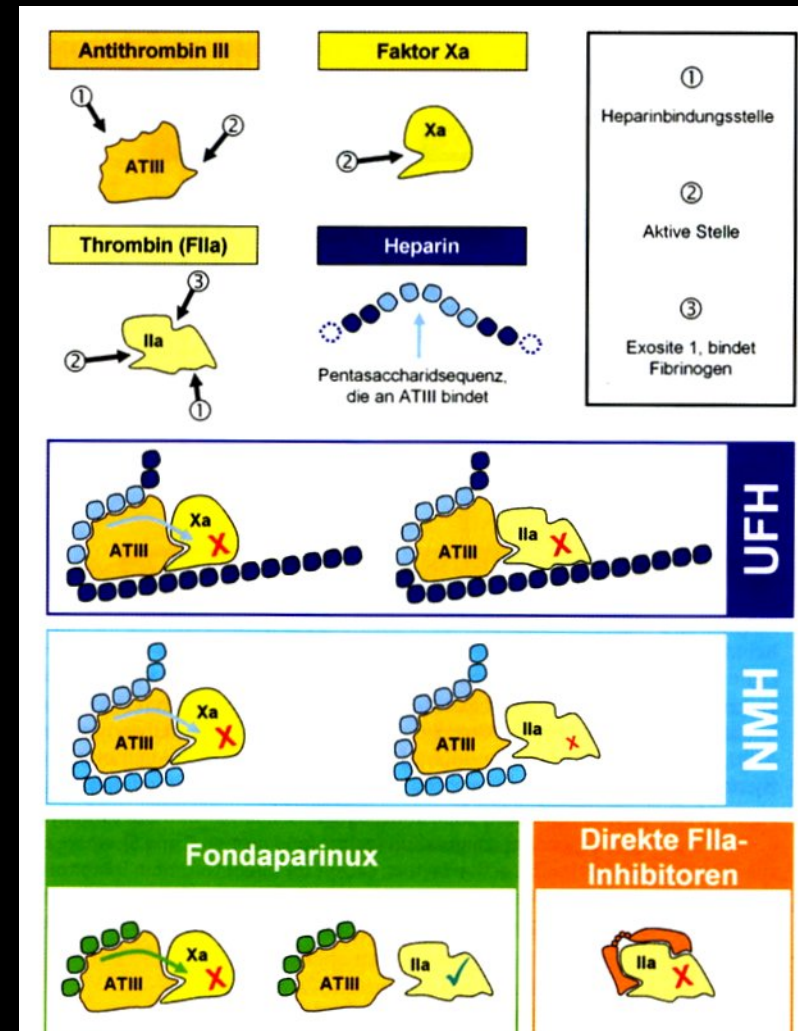
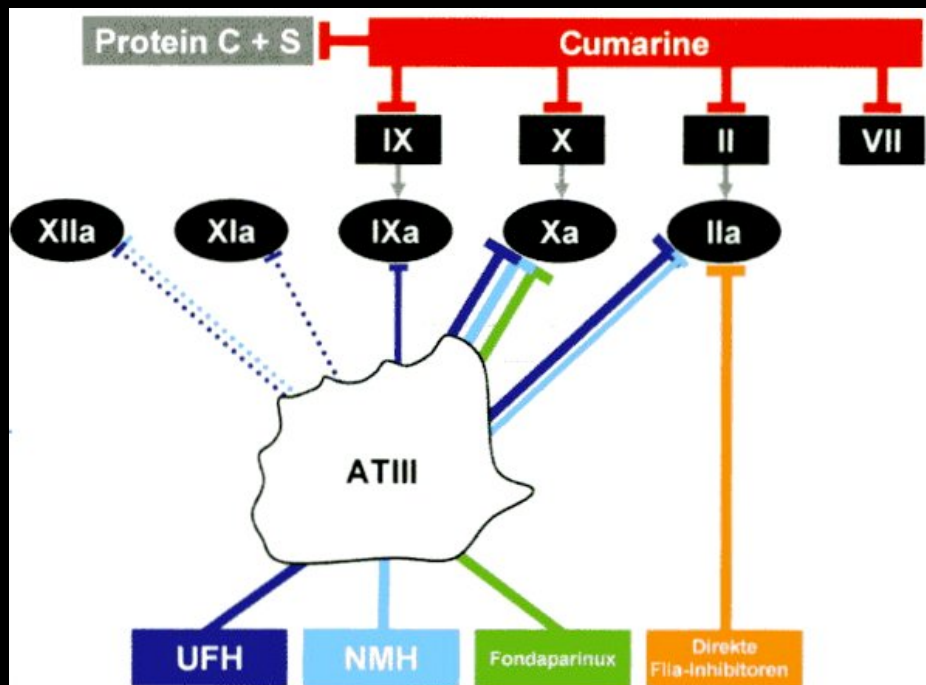
#### Bivalirudin

günstiges pharmakologisches Profil  
guter Therapieeffekt bei geringem Blutungsrisiko <sup>3</sup>  
problematische Studienvoraussetzung <sup>3</sup>  
Geringes Blutungsrisiko

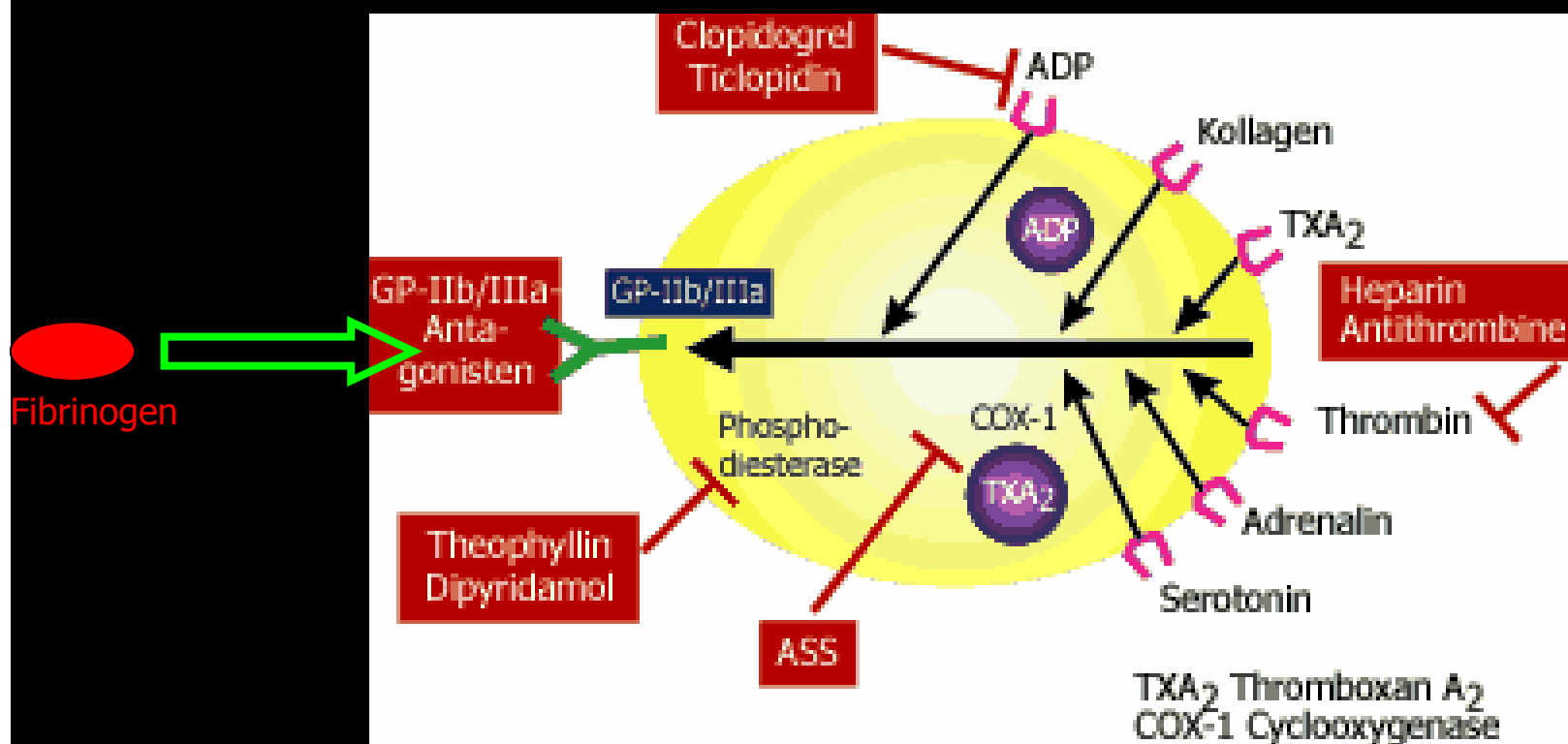
<sup>1</sup> Yusuf S et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20078 patients with NSTEMI-ACS. OASIS-5. N Engl J Med 2006;354:1464-76 <sup>2</sup> Mehta et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with UFH in patients undergoing PCI. ASPIRE. Circulation 2005;111:1390-97 <sup>3</sup> Stone GW et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. Am Heart J 2004;148:764-775.

# Akuttherapie: Antikoagulation

## Wirkmechanismen der gebräuchlichsten Antikoagulantien



# Akuttherapie: Antikoagulation + Thrombozytenaggregation





## Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren

	Abciximab (ReoPro®)	Tirofiban (Aggrastat®)	Eptifibatide (Integrillin®)
Chemische Natur	Monoklonaler Antikörper	Peptid	Peptidomimetikum
Größe	Gross (48 kDA)	Klein (< 1 kDA)	Klein (< 1 kDA)
Plasmaanteil	Gering	Hoch	Hoch
Antagonisierung	Thrombozytengabe	Hämofiltration	Hämofiltration
Kosten	Hoch	Mittel	Mittel

## Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren

- Vorteile nur für die Hochrisiko-Gruppe, in geringerem Umfang auch bei Diabetikern ohne <sup>1</sup>, vor allem aber mit PCI <sup>2</sup>
- Upstream-Konzept reduziert die 30 Tage-Mortalität <sup>1,3</sup>, auch, allerdings in geringerem Umfang, nach Vorbehandlung mit ASS + 600mg Clopidogrel <sup>4</sup> und sollte nach PCI fortgeführt werden <sup>5</sup>
- Trotz höherem Blutungsrisiko Netto-Nutzen
- Möglicher benefit im „upstream“ für Tirofiban und Eptifibatide, möglicher benefit unbehandelter Patienten im HKL für Abciximab <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Cannon CP et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with UA treated with tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87 <sup>2</sup> Roffi M et al. GP-inhibition in ACS. Gradient of benefit related to revascularization strategy. Eur Heart J 2002; 23:1441-48 <sup>3</sup> Boersma E et al. GPI in NSTEMI-ACS: early benefit during medical treatment only with additional pci. Circulation 1999; 100:2045-48 <sup>4</sup> Kastrati A et al. Abciximab in patients with ACS undergoing PCI after clopidogrel pretreatment. ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295:1531-38 <sup>5</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28

# Akuttherapie

## Zusammenfassung <sup>1</sup>

### Basistherapie

Sauerstoff, ggf. Analgesie, ggf. Sedation, ASS (parenteral), 600 mg Clopidogrel, ggf. Nitrate, ggf. Betablocker in hämodynamisch stabilen Patienten <sup>2</sup>

### Antikoagulation

Unmittelbar invasiv (A) → UFH , Enoxaparin oder Bivalirudin  
Früh oder keine/elektiv (B,C) → Fondaparinux, bei niedrigem Blutungsrisiko Enoxaparin

Kein cross-over, Stop der Antikoagulation 24h nach PCI möglich, im Falle „C“ ggf. Fortsetzen bis zur Entlassung

### Glykoproteininhhibitoren

Bei Hochrisikopatienten als upstream-Therapie, ggf. intraprozedural, in jedem Fall bis 24 (48) h postprozedural

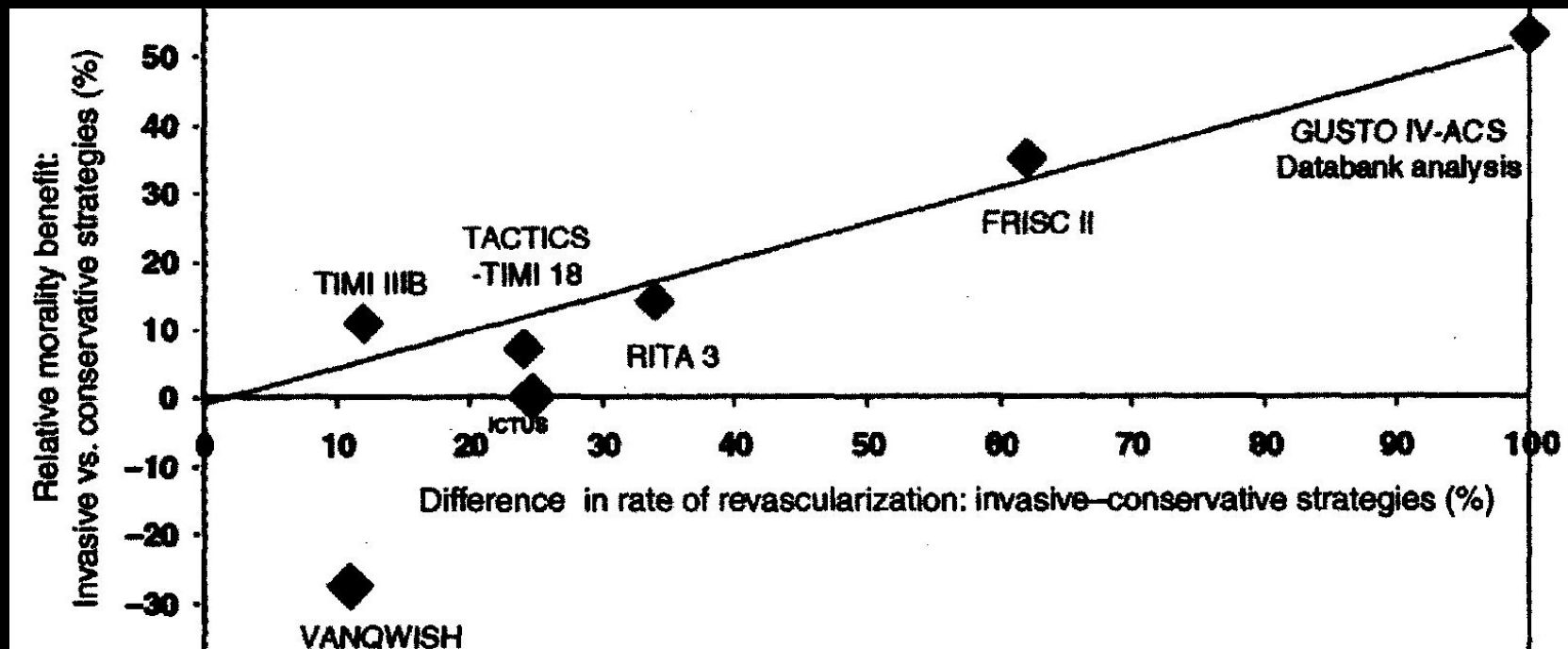
<sup>1</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28

<sup>2</sup> Chen ZM et al. COMMIT CCS II. Lancet 2005 Nov 5;366(9497):1607-21

# Akuttherapie

## PCI

Klare Vorteile der invasiven Diagnostik / Therapie gegenüber einem konservativen Ansatz im Langzeitverlauf (weniger klar für die chronisch stabile KHK <sup>1</sup>)



<sup>1</sup> Boden et al. COURAGE-trial. Veterans affairs coop. Study programm 424. 2006. Am Heart J 151:1173-9

# Akuttherapie

## PCI

Unklare Studienlage zum Zeitpunkt der Diagnostik/interventionellen Therapie, unmittelbare invasive Therapie bei stabilen Patienten wahrscheinlich nicht vorteilhaft <sup>1,2,3</sup>

Empfohlener Zeitraum bis zur Diagnostik/interventionellen Therapie: < 72 h <sup>4</sup>

Reduktion der Komplikationen durch individuelle Antikoagulationsstrategie, Zugangsweg, stent-Einlage und stent-Auswahl

<sup>1</sup> Hirsch A et al. Long-term outcome after an early invasive vs. selective invasive treatment strategy in patients with NSTEMI-ACS. Lancet 2007;369:827-35 <sup>2</sup> Fox KA et al. Intervention in ACS: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? (GRACE-registry). Heart 2007;93:1593-99 <sup>3</sup> Mehta RH et al. Recent trends in the care of patients with NSTEMI-ACS (CRUSADE). Arch Intern Med 2006;166:2027-34 <sup>4</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28

## CABG

- Keine konkurrierenden Verfahren
- Ältere Studien zeigen Vorteile für Diabetiker und Mehrgefässerkrankung <sup>1</sup>
- Neuere Studien zeigen eher eine Gleichwertigkeit <sup>2</sup>
- Die bestehenden Leitlinien präferieren die CABG bei Patienten mit signifikanter (> 50%-iger) linkskoronarer Hauptstammstenose <sup>3</sup>
- Die bestehenden Studien datieren aus den 90-er Jahren. Neuere Studien mit modernen interventionellen Techniken und begleitender moderner Antikoagulation werden erwartet <sup>4</sup>

<sup>1</sup> The bypass vs. Angioplasty Revascularization I. Comparison of CABG with angioplasty in patients with MVD. N Engl J Med 1996 335:217-225 <sup>2</sup> Morrison DA et al. PCI vs. CABG. AWESOME-trial. Am Coll Cardiol 2001, 38:143-49. <sup>3</sup> Nationale Versorgungsleitlinien chronische KHK 2006. <http://www.versorgungsleitlinie.de/themen/khk.pdf> <sup>4</sup> Ong ATL et al. The synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery study (SYNTAX). Am Heart J 151:1194-1204

# Langzeittherapie

## 1. Antikoagulation

Nach ACS 12 Monate ASS + Clopidogrel <sup>1,5</sup>

## 2. Lifestyle-Modifikation

Ziele:

BMI < 25kg/m<sup>2</sup> <sup>1</sup>

Bauchumfang < 102 cm/Männer, < 88 cm/Frauen

BD < 140/90, bei Diabetikern und cNI < 130/80mmHg <sup>2</sup>

HbA1c < 6,5% <sup>3</sup>

LDL-Chol. < 100mg/dl, < 70mg/dl 10 Tage nach Entlassung <sup>1,4</sup>

hsCRP < 2mg/l <sup>4</sup>

Nikotinkarenz, Bewegung

## 3. Pharmakotherapie \*

Statine

Betablocker, v.a. bei Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer / Angiotensin 2-Rezeptorblocker

Aldosteronantagonisten bei ischämisch bedingter LV-EF < 40

<sup>1</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28

<sup>2</sup> European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10 <sup>3</sup> Task Force on

diabetes and cardiovascular disease of the ESC and the EASD. Eur Heart J 2007;28:88-136 <sup>4</sup> Ridker PM et al. CRP levels and

outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005;352:20-8 <sup>5</sup> Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to ASS in patients

with NSTEMI-ACS. N Engl J Med 2001;345:494-502



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !