

FORTBILDUNG

Akutes Koronarsyndrom

Neuerungen beim Management von ACS-Patienten

Nur in wenigen Krankheitsbildern werden Innovationen so umfassend in randomisierten klinischen Studien untersucht und in den klinischen Alltag integriert wie beim akuten Koronarsyndrom (ACS). Im «AMIS Plus», dem nationalen schweizerischen ACS-Register, lag die Spitalmortalität bei Patienten, die zwischen 2010–2014 mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) revaskularisiert wurden, bei 2.9%. Diese tiefen Mortalitätszahlen lassen zwar scheinbar wenig Spielraum für Optimierung, trotzdem ändern sich unsere Behandlungsprozesse kontinuierlich. Im Folgenden werden einige wesentliche Neuerungen der letzten Jahre im Management von ACS-Patienten zusammengefasst.



Des innovations aussi soigneusement étudiées dans des essais cliniques randomisés et intégrés comme dans le syndrome coronarien aigu (ACS) n'existent que pour peu de maladies. Dans l'AMIS Plus, le registre national suisse de l'ACS, le taux de mortalité à l'hôpital chez les patients qui ont subi une revascularisation entre 2010–2014 par intervention coronarienne percutanée (PCI), était à 2,9%. Bien que ces chiffres de mortalité faibles laissent apparemment peu de place pour une optimisation, néanmoins nos procédés de traitement changent continuellement. Voici quelques-unes des innovations importantes dans la gestion des patients atteints d' ACS au cours des dernières années.

Definition und Diagnose

Die europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften publizierten 2012 gemeinsam das «Third Universal Definition of myocardial Infarction» (1). Wesentliche Neuerungen waren ein verstärkter Fokus auf den myokardialen Biomarker Troponin in der Diagnose des Infarktes und die Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 Infarkten. Der Typ 1 Infarkt ist der «spontane» oder «primäre» Infarkt, charakterisiert durch intrakoronare Thrombusbildung mit Gefässobstruktion oder Mikroembolisation, die zum Kardiomyo-



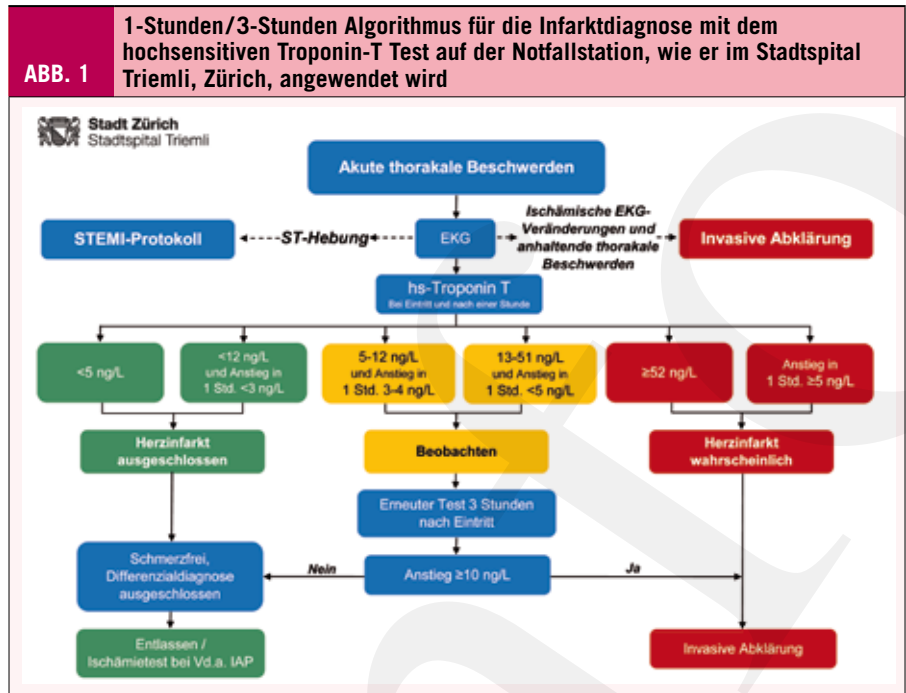
PD Dr. med. David J. Kurz
Zürich

zytenuntergang und Troponinanstieg führt. Im Gegensatz dazu ist der Typ 2 Infarkt ein «sekundärer Infarkt», bei dem die Nekrose durch eine relative Minderperfusion zustande kommt (z.B. tachykardes Vorhofflimmern, akute Herzinsuffizienz oder Aortendissektion). Diese Unterscheidung hat für die Behandlung unmittelbare Konsequenzen, da beim Typ 2 Infarkt in der Regel die Therapie des Grundproblems und nicht die koronare Revaskularisation im Vordergrund steht. Da es zudem Syndrome mit Thoraxschmerz, EKG-Veränderungen und Biomarkeranstieg gibt, die offensichtlich kein Myokardinfarkt sind (z.B. Myokarditis oder Lungenembolie) wurde zur Differenzierung zwischen Infarkt und Nicht-Infarkt betont, dass die Myokardnekrose beim Infarkt ischämisch bedingt sein muss.

In den 2015 neu überarbeiteten Richtlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung wurden praxisrelevante Neuerungen für die Diagnostik festgehalten (2). Die Einführung des hochsensitiven Troponins als Standardbiomarker beschleunigt die Diagnostik auf der Notfallstation erheblich. Die Einführung von 1- und 3-Stunden Algorithmen, welche sowohl validierte Troponingrenzwerte bei Eintritt als auch deren quantitativen Anstieg innert 1 oder 3 Stunden beinhalten, erlauben in vielen Fällen den schnellen Ausschluss («rule out») des Infarktes, wodurch Patienten schneller die Notfallstationen verlassen können. Umgekehrt erlaubt der Algorithmus häufig auch eine Verkürzung des Intervalls bis zur definitiven Infarkt diagnose, mit der entsprechenden Einleitung therapeutischer Massnahmen. Der negative prädiktive Wert für die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes mit dem 1-Stunden-Algorithmus beträgt 98–100%, der positive prädiktive Wert 75–80%. Die hohe Sicherheit beim «Rule-out» geht auf Kosten der Spezifi-

ABB. 1

1-Stunden/3-Stunden Algorithmus für die Infarktidiagnose mit dem hochsensitiven Troponin-T Test auf der Notfallstation, wie er im Stadtspital Triemli, Zürich, angewendet wird



Adaptiert von Roffi M et al. ESC Non-STEMI Guidelines Eur Heart J 2015; und Reichlin T et al. CMAJ 2015;187(8):E243-E252

tät, womit in Kauf genommen wird, dass ein gewisser Anteil der als Infarkt klassifizierten Fälle sich nach der Koronarangiographie nicht bestätigen. Der Algorithmus sieht auch eine intermediäre Gruppe vor, bei der aufgrund der Troponinwerte bzw. deren Verlauf eine Diagnose unsicher bleibt. In dieser Gruppe müssen nach Risiko-Nutzen-Abwägung und Berücksichtigung der Klinik und Differentialdiagnosen eine weiterführende Diagnostik und/oder weitere Troponinmessungen erfolgen. In Abbildung 1 ist der für das Stadtspital Triemli angepasste Algorithmus mit kombiniertem 1- und 3-Stundenalgorithmus, unter Einsatz des hoch-sensitiven Troponin T Testes von der Roche Diagnostics (Elecsys System) ersichtlich. Der Algorithmus wurde Anfang 2016 in den klinischen Alltag eingeführt.

Es gilt zu berücksichtigen, dass die quantitativen Grenzwerte des hs-Troponin Assays, die im Algorithmus benützt werden, bei der Abklärung von Patienten mit Thoraxbeschwerden auf Notfallstationen gilt. In einem anderen häufigen Szenario, der Beurteilung von Patienten im Spital nach nicht-kardialen Operationen, sind diese Grenzwerte nicht validiert und können entsprechend nicht eingesetzt werden. Erhöhte Troponinwerte werden nach nicht-kardialen Operationen häufig auch bei beschwerdefreien Patienten gefunden. Der Zusammenhang zwischen postoperativen Troponinwerten und klinischen Outcomes wurde in der VISION Studie in einer Population von > 15 000 Patienten prospektiv untersucht (3). Obwohl erhöhte postoperative Troponinwerte klar mit erhöhter 30-Tage-Mortalität assoziiert waren, müssen die Werte quantitativ anders gehandhabt werden. 8% aller Operierten in der VISION Studie hatten Anstiege des Troponin T auf über 30 ng/L, aber von diesen hatten nur 16% ischämische Symptome. Für dieses Syndrom wurde der Begriff «Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery» (MINS) definiert. 10% der Patienten dieser MINS-Subgruppe erlitten postoperativ eine kardiale Dekompensation, und 10% verstarben innerhalb von 30 Tagen, was einer Odds-Ratio von > 10 entsprach. Das optimale Management dieser postoperativen Patienten bleibt allerdings noch unsicher.

Sauerstoff für alle im ACS?

Die nasale O₂-Supplementation gehört zum Standard für ACS-Patienten in der Erstversorgung, gemäss dem MONA-Schema (Morphin-O-Nitrate-Antithrombotika). Für den Nutzen dieser Massnahme gab es bisher keine Evidenz, es gilt sogar als potentiell schädlich aufgrund von vermehrten Reperfusionsschäden und reaktiver Vasokonstriktion durch die Hyperoxämie. 2015 wurde dieses Vorgehen erstmals in einer randomisierten Studie untersucht (4). In Australien wurden 440 Patienten mit einer frischen STEMI und einer O₂-Sättigung ≥ 94% in der Ambulanz und danach im Spital zu nasaler O₂-Gabe oder Raumluft randomisiert. Die Infarktgrösse wurde dann aufgrund der maximalen Creatinkinase (CK) im Spital sowie aufgrund der Narbengrösse in einem kardialen MR nach 6 Monaten quantifiziert. Es zeigte sich in beiden Messungen eine signifikant kleinere Infarktgrösse in der

Gruppe ohne O₂-Gabe. Aufgrund dieser Studie kann empfohlen werden, bei nicht-hypoxischen (Sättigung ≥ 94%) ACS-Patienten auf die routinemässige O₂-Gabe zu verzichten.

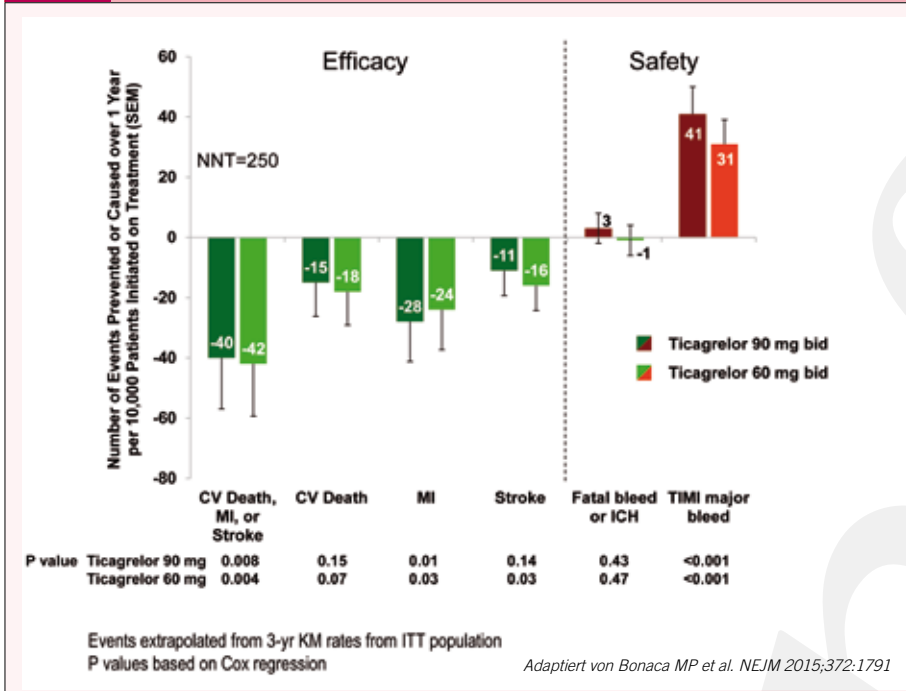
Duale Thrombozytenhemmung

Die doppelte Thrombozytenhemmung (DAPT) mit Aspirin und einem P2Y12 Inhibitor für 12 Monate ist seit der CURE Studie (2001) Standard nach einem ACS. Nur bei deutlich erhöhten Blutungsrisiken erlauben die aktuellen Guidelines eine Kürzung der DAPT Dauer auf 3 bis 6 Monate (2). In den letzten 6 Jahren haben die neuen, potenteren P2Y12 Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor das Clopidogrel in ACS-Patienten weitgehend ersetzt, die relative Effektivität dieser zwei neuen Wirkstoffe war aber umstritten. Nun wurde am ESC 2016 erstmals ein Direktvergleich der zwei Neuen vorgestellt. In der Prague-18-Studie wurden 1230 Infarkt-patienten, die mittels PCI revaskularisiert wurden, zu Prasugrel oder Ticagrelor randomisiert (5). Weder im primären kombinierten Endpunkt, noch in dessen Einzelkomponenten oder anderen sekundären Endpunkten konnte ein Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden, worauf die Studie wegen Zwecklosigkeit (Futility) vorzeitig terminiert wurde. Die Studie wurde wegen mangelnder Power zwar kritisiert, aber die Ereignisratenkurven in den zwei Gruppen waren derart überlappend, dass ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Prasugrel und Ticagrelor sehr unwahrscheinlich erscheint.

Weitgehend geklärt hingegen ist die Frage nach dem Wert einer frühen Behandlung mit DAPT auf der Notfallstation bei Patienten mit Non-STEMI («Preloading»). In der ACCOAST Studie wurden 4033 Patienten mit Non-STEMI und geplanter invasiver Strategie innert 2–48 Stunden zu Prasugrel oder Placebo randomisiert (6). Während der primäre Wirksamkeitseffekt für beide Gruppen identisch blieb, hatten die mit Prasugrel vorbehandelten Patienten signifikant mehr Blutungskomplikationen. Damit wurde das Konzept des Preloading mit Prasugrel bei Non-STEMI und geplanter invasiver Strategie von den 2015 Guidelines verworfen (2). In STEMI-Patienten dagegen bleibt diese Frage weiterhin umstritten. In der ATLANTIC Studie wurden 1962 Patienten mit STEMI innerhalb von 6 Stunden nach Schmerzbeginn und geplanter Akut-PCI in der Ambu-

Zusammenfassung der Haupteergebnisse der PEGASUS-TIMI-54 Studie: Endpunkte pro Jahr mit 10 000 Patienten mehr als 1 Jahr nach Infarkt, mit Ticagrelor behandelt

ABB. 2



kationen in der Anamnese hatten, in 3 Arme randomisiert: Ticagrelor 2x90 mg, 2x60 mg oder Placebo (8). Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war eine Kombination von kardio-vaskulär bedingtem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall; der primäre Sicherheits-Endpunkt waren schwere Blutungen nach der TIMI-Klassifikation. Nach durchschnittlich 3 Jahren trat der primäre ischämische Endpunkt in den beiden aktiven Gruppen signifikant weniger häufig auf, mit einer absoluten Risiko-reduktion von etwa 1.2%. Allerdings ging dies auf Kosten einer signifikanten absoluten Zunahme der schwerwiegenden Blutungen um 1.2% bzw. 1.5% für die 60 mg bzw. 90 mg Gruppen, wobei im Vergleich zu Placebo kein Unterschied in den tödlichen oder intrakraniellen Blutungs-raten beobachtet wurde. Weder die Gesamt-mortalität noch die kardio-vaskuläre Mortalität war in den drei Gruppen signifikant unterschiedlich. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der PEGASUS Studie findet sich in Abbildung 2. Zuletzt

lanz auf dem Transport ins Herzkatheterlabor zu Ticagrelor oder Placebo randomisiert (7). Die Placebogruppe erhielt das Ticagrelor dann unmittelbar vor der PCI. Es fand sich weder ein signifikanter Unterschied im primären Wirksamkeitsendpunkt (ST-Resolution im EKG und Fehlen von TIMI-3 Fluss vor oder nach dem PCI) noch in den Blutungskomplikationen. Immerhin traten signifikant seltener Stentthrombosen in der vorbehandelten Gruppe auf, was als Erfolg gewertet wurde. Sowohl die europäischen und amerikanischen Guidelines empfehlen das Preloading mit einem P2Y12 Inhibitor so früh als möglich im STEMI.

Eine weitere umstrittene Frage ist die optimale Dauer der DAPT nach einem ACS. Dabei muss die Reduktion ischämischer Ereignisse gegen vermehrte Blutungskomplikationen abgewogen werden. In der PEGASUS-TIMI-54 Studie wurden 21 162 Patienten, bei denen ein Herzinfarkt zwischen 1 und 3 Jahren zurücklag und ein zusätzlicher Risikofaktor vorlag, die Aspirin einnahmen und keine Blutungskompli-

kann aufgrund dieser Daten empfohlen werden, dass eine Therapie mit Aspirin und Ticagrelor für mehr als 12 Monate nach einem ACS selektiv nur in Patienten mit sehr hohem Risiko für ischämische Ereignisse bei gleichzeitig sehr tiefem Blutungsrisiko erwogen werden soll. Das Ticagrelor in der 60 mg Dosis ist für diese Indikation in der Schweiz seit kurzem zugelassen.

PD Dr. med. David J. Kurz

Klinik für Kardiologie, Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
david.kurz@triemli.zuerich.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Auf der Notfallstation haben neue 1-/3-Stunden Entscheidungs-algorithmen mit hochsensitiven Troponinen eine hohe Sicherheit für das frühe «Rule-Out», auf Kosten der Spezifität für die definitive Infarkt-diagnose
- ◆ Patienten mit postoperativem Troponinanstieg (myocardial injury nach non-cardiac surgery) sind gefährdet, auch wenn ein «Infarkt» formal nicht diagnostiziert werden kann
- ◆ Sauerstoffgabe im ACS nur für dyspnoische oder hypoxische (Sättigung <94%) Patienten
- ◆ Prasugrel und Ticagrelor zeigen im Direktvergleich bei PCI-behandelten Infarkt-patienten eine vergleichbare Wirksamkeit
- ◆ Preloading mit Prasugrel bei Non-STEMI vor Koronarangiographie nicht empfohlen; Vorladen im STEMI weiterhin empfohlen, aber von unsicherer Bedeutung
- ◆ Langfristige DAPT mit Ticagrelor 2x60mg/d >1 Jahr nach Infarkt in Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko reduziert ischämische Ereignisse, erhöht aber das Blutungsrisiko

Messages à retenir

- ◆ Dans le service d'urgence de nouveaux algorithmes de décision à 1 et 3 heures avec les troponines à haute sensibilité montrent une haute sécurité pour le « Rule-Out » précoce, au détriment de la spécificité pour le diagnostic du myocarde définitif
- ◆ Les patients atteints d'une augmentation post-opératoire de la troponine (myocardial injury après non-cardiac surgery) sont à risque, même si un « infarctus » formellement ne peut être diagnostiqué
- ◆ L'administration d'oxygène dans l'ACS seulement pour dyspnée ou patients hypoxiques (saturation <94%)
- ◆ Le prasugrel et le ticagrelor montrent une efficacité comparable en comparaison directe chez les patients avec AMI traités avec PCI
- ◆ Le preloading avec prasugrel en non-STEMI n'est pas recommandée avant l'angiographie coronarienne; la précharge en STEMI est toujours recommandé, mais a une signification incertaine
- ◆ Le DAPT à long terme avec ticagrelor 2x60mg/j >1 an après infarctus du myocarde chez les patients présentant un risque accru de récurrence réduit les événements ischémiques, mais augmente le risque de saignement

Literatur:

1. Thygesen K et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J 2012;33:2551–2567.
2. Roffi M et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2015; 37:267-315.
3. Devereux PJ et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. JAMA 2012;307:2295-2304.
4. Stub D et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2015;131:2143-2150.
5. Motovska Z et al. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. Circulation 2016; Epub ahead of print.
6. Montalescot G et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:999-1010.
7. Montalescot G et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014;371:1016-1027.
8. Bonaca MP et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372:1791-1800.