

Internist 2010 · 51:953–962
 DOI 10.1007/s00108-009-2536-2
 Online publiziert: 18. Juli 2010
 © Springer-Verlag 2010

Schwerpunktherausgeber
 K. Werdan, Halle (Saale)

F. Post · T. Münzel
 II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Das akute Koronarsyndrom

Eine in der Praxis unscharf gehandhabte Diagnose

Beim Begriff „akutes Koronarsyndrom“ handelt es sich zum einen um den Oberbegriff, welcher die 3 Entitäten instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt (STEMI) zusammenfasst. Zum anderen dient der Begriff akutes Koronarsyndrom v. a. in der Notfallmedizin häufig als Arbeitsdiagnose für Patienten mit (noch) unklarem, akut aufgetretenem Brustschmerz oder (noch) unklarer neu aufgetretener kardialer Symptomatik. Dies stellt ein Problem dar, da zum einen Patienten mit einer klar definierten kardialen Grunderkrankung beschrieben werden, während auf der anderen Seite viele der Patienten mit der Arbeitsdiagnose „akutes Koronarsyndrom“ gar keine kardiale Grunderkrankung aufweisen. Von den in Deutschland etwa 2 Mio. Notfallpatienten mit der Arbeitsdiagnose „akutes Koronarsyndrom“ wird bei etwa 15% ein Myokardinfarkt und bei weiteren 15% eine instabile Angina pectoris diagnostiziert.

— Immer noch stellt das akute Koronarsyndrom die häufigste Todesursache in Deutschland dar.

Beim akuten Koronarsyndrom handelt es sich also um eine lebensbedrohliche Situation. Eine initiale Abklärung sollte unter stationären oder krankenhausähnlichen Bedingungen erfolgen. Die relevanten Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) ist dazu übergegangen, keine eigen-

nen Leitlinien mehr zu erstellen, sondern sich den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) anzuschließen, an deren Entwicklung sie aktiv beteiligt ist. Dies soll Widersprüche auflösen, die sich in der Vergangenheit zwischen den verschiedenen nationalen Leitlinien ergeben haben. Aktuell gelten die Leitlinien der ESC für das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebung von 2008 [35] und für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Hebung von 2007 [31]. Im Bedarfsfall werden diese Leitlinien zusätzlich kommentiert. Für

das akute Koronarsyndrom ohne ST-Hebung ist dies 2009 geschehen [29], für das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebung 2010 [28].

Nomenklatur

Das akute Koronarsyndrom unterteilt sich, wie oben beschrieben, in 3 klar definierte Entitäten (Abb. 1):

- ST-Hebungsinfarkt (STEMI),
- Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI),
- instabile Angina pectoris.

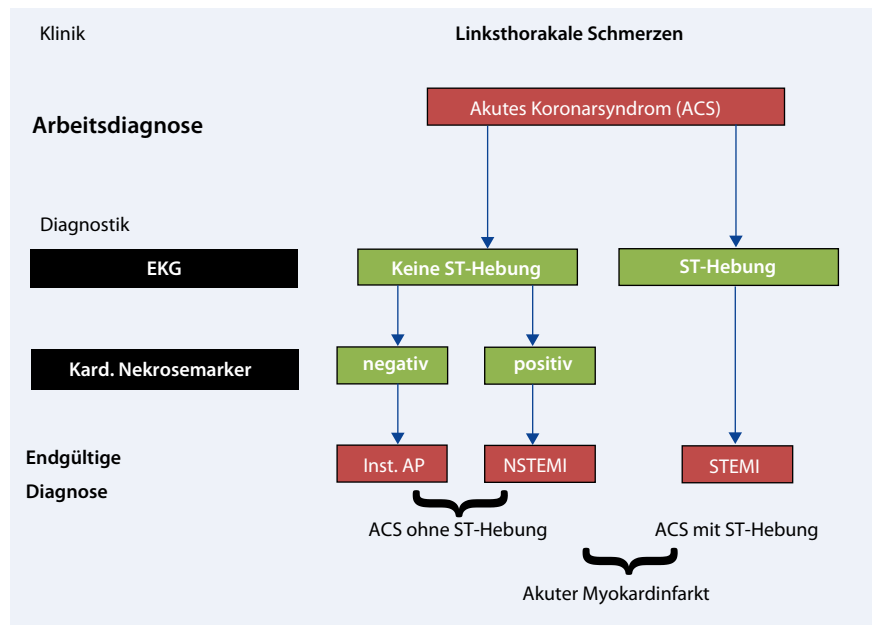


Abb. 1 ▲ Das akute Koronarsyndrom: Von der Arbeitsdiagnose zur endgültigen Diagnose (ACS: akutes Koronarsyndrom, NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt, inst. AP: instabile Angina pectoris)

Diese Einteilung ist wichtig, da sie zum einen zur Risikostratifizierung dient, zum anderen aber auch eine differenzierte Therapie ermöglicht.

Für den STEMI ist charakteristisch, dass mit einer in der Regel länger anhaltenden (>20 min) und nitrorefraktären Schmerzsymptomatik eine ST-Streckenhebung von $\geq 0,1$ mV in mindestens 2 zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder von $\geq 0,2$ mV in mindestens 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder ein mutmaßlich neu aufgetretener Linksschenkelblock einhergehen. In der Regel kommt es beim STEMI zum Anstieg der kardialen Marker (Creatinkinase [CK] bzw. CK-MB, Troponine, Myoglobin u. a.). Steigen diese Marker auch im Verlauf nicht an, so muss die Diagnose STEMI in Frage gestellt werden.

Auch beim NSTEMI kommt es immer zum Anstieg kardialer Marker (Troponin, nicht obligat CK-MB). Ebenfalls besteht häufig eine kardiale Beschwerdesymptomatik, es kommt jedoch nicht zu signifikanten ST-Streckenhebungen. Das EKG kann ischämietypische Veränderungen aufweisen oder sogar komplett unauffällig sein.

Die *instabile Angina pectoris* beschreibt klinisch die gleiche Situation, und es kann zu den gleichen Veränderungen des EKG kommen, kardiale Marker sind jedoch nicht erhöht.

In den USA werden jährlich ca. 1,4 Mio. Patienten wegen eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert. 800.000 Patienten hiervon weisen einen akuten Myokardinfarkt auf, ca. 2/3 von diesen wiederum einen NSTEMI [20]. Da jedoch die Referenzbereiche für die Troponine immer wieder gesenkt wurden, steigt allein dadurch die Zahl der Patienten mit NSTEMI ständig an.

Pathophysiologie

Das zugrunde liegende Korrelat stellt in den meisten Fällen eine koronare Atherosklerose dar, welche ein kontinuierlicher Prozess ist. In der Regel geht der Erstmanifestation eines akuten Koronarsyndroms eine langjährige Entwicklung voraus. Mehrere Risikofaktoren beeinflussen das Risiko des Auftretens und des Ausmaßes. Die klassischen Risikofaktoren hierfür

sind Hypercholesterinämie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen und eine positive Familienanamnese für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [18]. Diese führen primär zu einer Endothelschädigung und einer endothelialen Dysfunktion, wobei letztere eine Schlüsselrolle beim Prozess der Atherosklerose darstellt.

Die endotheliale Dysfunktion ist durch eine verringerte Bioverfügbarkeit von Stickoxid („nitric oxide“, NO) und eine stark erhöhte Produktion von Endothelin 1 gekennzeichnet, welches zusätzlich negativen Einfluss auf die Gerinnung hat. Eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen und eine gesteigerte Thrombozytenaktivität erhöhen das Risiko zusätzlich.

Liegt ein Endothelschaden vor, kommt es zu einer Migration von Entzündungszellen, insbesondere von Monozyten in die Gefäßwand durch Bindung an Adhäsionsmoleküle. Die Monozyten differenzieren sich dann in Makrophagen. Zusammen mit in der Gefäßwand befindlichem LDL-Cholesterin kommt es zur weiteren Transformation in Schaumzellen und zur Ausbildung von „fatty streaks“. Viele Zytokine werden freigesetzt (z. B. Tumornekrosefaktor α , Interleukine), was eine weitere Monozytenmigration initiiert. Durch Makrophagen kommt es zum Abbau von extrazellulärer Matrix, was die Deckplatte der atherosklerotischen Plaque schwächt. Die Ruptur der Deckplatte stellt das eigentliche Korrelat des akuten Koronarsyndroms dar. Gleichwohl verlaufen nahezu 99% aller Deckplattenrupturen klinisch inapparent.

Die Stabilität der atherosklerotischen Plaque ist sehr variabel. Auch wenn seit Jahren versucht wird, die vulnerable Plaque besser zu charakterisieren, stehen valide alltagstaugliche Tests noch aus. Die vulnerable Plaque ist durch einen großen Lipidkern und eine dünne fibröse Kappe gekennzeichnet. Durch die ausgeprägte Inflammation können bei Temperaturmessungen lokale Anstiege im Bereich der vulnerablen Plaque nachgewiesen werden. Systemisch lassen sich erhöhte Konzentrationen von Entzündungsmediatoren (z. B. hs-CRP) nachweisen. Lokale Inflammation ist mit einem hohen Ausmaß an Plaqueinstabilität vergesellschaftet. Durch die intensive Makrophagenaktivität kommt es

zusätzlich zu einem raschen Anwachsen des Lipidkerns und einer weiteren Ausdünnung der Deckplatte.

— Angiographisch kann die vulnerable Plaque nicht von einer stabilen unterschieden werden.

In der Regel handelt es sich jedoch um gering- bis mittelgradige Stenosen.

Kommt es schließlich zur Plaqueruptur, werden rasch Thrombozyten aktiviert und aggregieren. Dies führt zur thrombotischen Verlegung des Gefäßes sowie zu Mikroembolien im distalen Gefäßbereich [9]. Studien mit intravaskulärem Ultraschall zeigen, dass bei 80% der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom multiple Plaquerupturen in verschiedenen Gefäßregionen vorliegen [23].

Klinik

Auch wenn der akut aufgetretene linksthorakale Schmerz das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms darstellt, handelt es sich bei den Patienten um eine sehr heterogene Population. Je nach Ausgangssituation ist die Infarktgefährdung und Mortalität unterschiedlich. Die größte Gefährdung ergibt sich für Patienten mit Ruheschmerzen in den letzten 48 h, dies umso mehr, wenn bereits früher ein Infarkt abgelaufen ist und die Beschwerden unter einer antianginösen Therapie ohne auslösende Faktoren auftreten. Es kann sich sowohl um einen Dauerschmerz als auch um eine Crescendo-, Decrescendo- oder um eine Angina pectoris wechselnder Intensität handeln. Die Spezifität dieser Beschwerden ist jedoch gering.

Der akut aufgetretene Thoraxschmerz stellt eine der häufigsten Ursachen für eine notfallmäßige Vorstellung in einer Notaufnahme dar. Auf der anderen Seite äußert sich ein akutes Koronarsyndrom häufig atypisch. Sowohl bei sehr jungen als auch bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Frauen sind die Beschwerden häufig atypisch. Neben einer gezielten Anamneseerhebung, welche insbesondere kardiale Vorerkrankungen und Risikofaktoren erfassen sollte, gilt es, wesentliche Differenzialdiagnosen zu evaluieren.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Nichtkoronare Ursachen von Troponinanstiegen (Auswahl)

- Dekompensierte Herzinsuffizienz, akut und chronisch
- Aortendissektion
- Dekompensierte Aortenklappenstenose
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Contusio cordis
- Schrittmacherstimulation
- Kardioversion
- Myokardbiopsie
- Hypertensive Entgleisung
- Ablation
- Brady- und Tachyarrhythmien
- Akute Lungenembolien
- Pulmonale Hypertonie
- Endokarditiden
- Perikarditis
- Myokarditis
- Hypothyreosen
- Takotsubo-Syndrom
- Apoplex
- Niereninsuffizienz
- Rhabdomyolysen
- Subarachnoidalblutung
- Schwere gastrointestinale Blutungen
- Infiltrative Myokarderkrankungen (z. B. Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose etc.)
- Sklerodermie
- Kardiotoxische Medikamente (z. B. Herceptin, Adriamycin, 5-Fluorouracil etc.)
- Schlangenbiss
- Verbrennungen von mehr als 30% der Körperoberfläche
- Sepsis
- Acute Respiratory Distress Syndrome
- Kokain, Amphetaminmissbrauch

Bei der körperlichen Untersuchung ist vor allem auf Zeichen einer chronischen oder besonders einer akuten Herzinsuffizienz und auf Hinweise für kardiale Vitien zu achten. Das diagnostische Vorgehen in der Akutsituation sollte wichtige lebensbedrohliche Differenzialdiagnosen (akutes Aortensyndrom und akute Lungenembolie) miteinfassen.

Kardiale Marker

Kardiale Marker bei akutem Koronarsyndrom stellen in den letzten Jahren ein Gebiet mit großer Forschungsaktivität im Bereich der Kardiologie dar. Trotz vieler neuer Marker sind das kardiale Tro-

ponin I und das kardiale Troponin T aufgrund ihrer hohen Spezifität und Sensitivität weiterhin die bevorzugten Marker. Myoglobin, das zwar eine schnellere Kinetik, jedoch eine viel geringere Spezifität aufweist, hat an Bedeutung verloren und wird im Rahmen der Routinediagnostik nicht mehr empfohlen [31].

Troponine

Der Referenzwert für Troponine wurde in den letzten Jahren mehrfach gesenkt. Der aktuelle Referenzwert für Troponin I liegt bei 0,03 ng/ml. Dieser Wert ist zwar sehr sensitiv, steigert jedoch die Zahl der Diagnosen eines NSTEMI dramatisch. In der Notfallsituation ist ein einzelner Test zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts nicht ausreichend. Zum sicheren Ausschluss einer myokardialen Ischämie sind Kontrollmessungen nach 6–12 h erforderlich. Zusätzlich sollten nachfolgende Kontrollen bei weiteren Schmerzereignissen durchgeführt werden [31]. Es darf nicht vergessen werden, dass die hohe Spezifität von Troponinen für ein akutes Koronarsyndrom auch auf der hohen Prävalenz der koronaren Herzerkrankung beruht.

— Erhöhte Troponine sind keineswegs beweisend für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung.

Die Differenzialdiagnosen sind vielfältig, da Troponine letztlich nur kardiale Nekrosemarker sind und somit bei jedem Myokardschaden ansteigen (■ **Tab. 1**).

Mit neueren Tests kann das hochsensitive Troponin (hsTroponin) bestimmt werden. Bei diesen Tests ist die Sensitivität deutlich erhöht. Somit kann der sichere Ausschluss eines Myokardinfarkts schneller erfolgen als bisher [15].

Neben der Diagnose des akuten Myokardschadens dienen Troponine auch zur Evaluation der Prognose. Viele Studien haben dies für die Verläufe von 30 Tagen, 6 Monaten, 1 Jahr und darüber hinaus beschrieben.

Weitere Marker

Der andere Prognoseparameter der im Rahmen des akuten Koronarsyndroms

am häufigsten verwandt wird, ist das hochsensitive CRP (hsCRP). Auch wenn der exakte Mechanismus, der im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms zum hsCRP-Anstieg führt, weiterhin nicht komplett verstanden wird, nimmt man an, dass der Myokardschaden selbst der inflammatorische Stimulus ist, welcher durch die chronische Inflammation verstärkt wird, die bei signifikanter koronarer Herzerkrankung vorliegt. Eine Vielzahl von Studien beschreibt die prognostische Bedeutung von hsCRP für alle Entitäten des akuten Koronarsyndroms für verschiedene Zeiträume [19].

Die American Heart Association (AHA) hat im Jahr 2009 für die Evaluation neuer kardialer Marker Kriterien entwickelt, welche den Evaluationsprozess klar beschreiben. Unter den Hauptprozessen befinden sich die folgenden Forderungen:

1. Neue Marker müssen prognostische Zusatzinformationen zu den etablierten Markern (sowohl hinsichtlich Spezifität als auch Sensitivität) erbringen.
2. Die klinische Bedeutung dieser Marker sollte sowohl das Patientenmanagement als auch die Prognose von Patienten beeinflussen.
3. Der Marker sollte kosteneffektiv sein.

Viele der aktuell diskutierten Marker erfüllen diese Kriterien nicht [33].

Risikostratifizierung

Die therapeutische Strategie sollte auf dem Boden des individuellen Risikos erfolgen. Bereits die Einteilung in die 3 Entitäten instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI zeigt signifikant unterschiedliche Mortalitäten.

Zusätzlich sind bestimmte klinische Begleiterscheinungen mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden. Hierbei handelt es sich v. a. um: hohes Lebensalter, Diabetes mellitus (allein durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus kommt es 50% häufiger zum negativen Outcome eines akuten Koronarsyndroms verglichen mit Nichtdiabetikern), extrakardiale Gefäßerkrankungen, Herzinsuffizienz und Acetylsalicylsäure (ASS) in der Begleitmedikation.

Internist 2010 · 51:953–962 DOI 10.1007/s00108-009-2536-2
© Springer-Verlag 2010

F. Post · T. Münzel

Das akute Koronarsyndrom. Eine in der Praxis unscharf gehandhabte Diagnose

Zusammenfassung

Das akute Koronarsyndrom stellt einen Hauptgrund für eine Vorstellung in einer Notaufnahme dar. Darüber hinaus ist das akute Koronarsyndrom mit seinen Komplikationen noch immer die häufigste Todesursache. Beim Begriff „akutes Koronarsyndrom“ handelt es sich jedoch zum einen um den Oberbegriff, welcher die 3 Entitäten „instabile Angina pectoris“, „Nicht-ST-Hebungsinfarkt“ und „ST-Hebungsinfarkt“ zusammenfasst. Zum anderen dient der Begriff vor allem in der Notfallmedizin als Arbeitsdiagnose für Patienten mit (noch) unklarem, akutem Brustschmerz. Obwohl sich die zugrunde liegende

Erkrankung nicht geändert hat, wurde insbesondere durch die Einführung der Troponine und die Änderungen des Referenzwerts der Begriff und die Bedeutung des akuten Myokardinfarkts stark verändert. Im vorliegenden Artikel soll die aktuelle Nomenklatur und deren Bedeutung für die adäquate Diagnostik und Therapie weiter erläutert werden.

Schlüsselwörter

Myokardinfarkt · Chest Pain Unit · Instabile Angina pectoris · Nicht-ST-Hebungsinfarkt · ST-Hebungsinfarkt

In den letzten Jahren wurden mehrere Risikoscores entwickelt, welche verschiedene Risikofaktoren kombinieren und in multivariaten Modellen zusammenfassen. Der TIMI-Risk-Score betrachtet beispielsweise 7 unabhängige Risikofaktoren:

- Alter >65 Jahre,
- das Vorliegen von mindestens 3 Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung,
- bekannte Koronarstenosen >50%,
- eine ASS-Einnahme in den letzten 7 Tagen,
- mindestens 2 Episoden von Angina pectoris in den letzten 24 h,
- ST-Streckenveränderungen um mehr als 0,5 mm,
- Nachweis kardialer Marker.

Durch Einsatz dieses Scores können prognostische Unterschiede zwischen 4,7% negatives Outcome und 40,9% negatives Outcome unterschieden werden. Außerdem werden Patienten erkannt, die von einer aggressiveren antithrombozytären Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten oder einem frühen invasiven Vorgehen profitieren [4]. Andere Scores wie der GRACE-Score [30] oder der PURSUIT-Score zeigen ebenfalls deutliche Unterschiede in der Prognose.

Medikamentöse Therapie und Begleittherapie

Zur Vorlastsenkung und besseren Oxygenierung werden weiterhin eine 30° Oberkörperhochlagerung und die Sauerstoffgabe über Maske oder Nasenonde empfohlen. Ältere Daten haben eine signifikante Reduktion der Infarktgröße bei Sauerstoffgabe nachgewiesen.

Antianginöse und analgetische Therapie

Eine adäquate Schmerztherapie führt zu einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Bei einem systolischen Blutdruck von über 90 mmHg ist die sublinguale Gabe von Glyzeroltrinitrat als Spray oder als Zerbeißkapsel auch aus diagnostischer Sicht sinnvoll. Prognostisch ist für die Gabe von Nitraten kein positiver Effekt nachgewiesen. Eine absolute Kontraindikation besteht bei Patienten nach der

Acute coronary syndrome. A diffuse diagnosis

Abstract

Acute coronary syndrome is one of the most common reasons for a presentation in an emergency room. The biggest component of the overall mortality in adults is acute coronary syndrome or in this context its complications. The term “acute coronary syndrome” comprises on one hand 3 entities – unstable angina pectoris, Non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. On the other hand particularly in emergency medicine the term is used as a working diagnosis for patients with unclear, acute chest pain. Although the underlying disease

has not changed, especially with the introduction of troponins and the changes of their reference values the concept and importance of acute myocardial infarction has changed. This article emphasizes on the current nomenclature and its importance for the adequate diagnosis and treatment are explained.

Keywords

Myocardial infarction · Chest Pain Unit · Unstable angina pectoris · Non-ST-elevation myocardial infarction · ST-elevation myocardial infarction

Einnahme von Sildenafil in den letzten 24 h und Tadalafil in den letzten 48 h [5].

Für eine stärkere Analgesie und zur zusätzlichen Sedierung ist insbesondere bei Patienten mit STEMI 1–5 mg Morphin bis zur Schmerzfreiheit indiziert.

β-Blocker

β-Blocker hemmen die β₁-Rezeptoren des Herzens und wirken so negativ inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop. So senken sie den Sauerstoffbedarf des Herzens. Während ein Benefit für die Gabe nach einem Koronareignis eindeutig belegt ist [31], ist die Gabe beim akuten Myokardinfarkt weiterhin umstritten. Die einzige größere Studie, die die Gabe von β-Blockern beim Myokardinfarkt untersucht hatte, war die COMMIT-Studie. Hierbei wurde allerdings durch die intravenöse Gabe eines β-Blockers bei akutem STEMI die Inzidenz eines kardiogenen Schocks verdreifacht [10].

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten hemmen sowohl die myokardiale Kontraktion als auch die Kontraktion von glatten Muskelzellen. Hierdurch wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert, gleichzeitig wird der koronare Blutfluss erhöht.

Auch wenn in den letzten Jahren häufig β-Blockern der Vorzug gegeben wurde, werden Kalziumantagonisten bei Patienten empfohlen, die unter β-Blockern und Nitraten nicht beschwerdefrei sind oder die eine Kontraindikation für β-Blocker haben. Jedoch sollten nur langwirksame Kalziumantagonisten verwendet werden, da für kurz wirksame Kalziumantagonisten vom Nifedipintyp eine erhöhte Sterblichkeit gezeigt worden ist. In der DAVIT-Studie, die Verapamil beim akuten Koronarsyndrom untersuchte, zeigte sich ein Trend für eine Reduktion von Mortalität und Infarkttrate [11]. Ähnliche Ergebnisse konnten für Diltiazem gezeigt werden.

Andere antiischämische Substanzen

Ranolazin ist eine kürzlich zugelassene antiischämische Substanz, die bei mit Nitraten und β-Blockern therapierefraktärer

Angina pectoris eingesetzt wird. In der MERLIN-Studie konnten erneute Ischämien reduziert werden, dies hatte jedoch keine prognostischen Effekte, sodass der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Reischämie unverändert blieb [24].

Thrombozytenaggregationshemmung

Die Thrombozytenaggregationshemmung ist der Eckpfeiler der Therapie des akuten Koronarsyndroms. Seit langem stellt die initiale parenterale Gabe von 250 mg *Acetylsalicylsäure* (ASS) i.v., gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg oral einen Therapiestandard dar. ASS hemmt die Synthese von Thromboxan A₂ durch eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase 1 und vermindert so die Thrombozytenaggregation. Für das akute Koronarsyndrom besteht eine Risikoreduktion um mehr als 50% [17].

Die Thrombozytenaggregationshemmung ist der Eckpfeiler der Therapie des akuten Koronarsyndroms

Seit der CURE-Studie, die 12.562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersuchte, hat sich die duale antithrombozytäre Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung durchgesetzt [22]. Dabei wird die Gabe von ASS mit der Gabe von *Clopidogrel* kombiniert. Clopidogrel, das zur Gruppe der Thienopyridine zählt, ist ein irreversibler Hemmstoff des ADP-Rezeptors auf Thrombozyten. Hierdurch induziert es ebenfalls eine Thrombozytenaggregationshemmung. Mit den Daten der CLARITY-Studie und der COMMIT-Studie wurde die Indikation auf das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebung ausgedehnt [27]. Nach den Daten der kürzlich publizierten CURRENT-Studie wurde die Loading-Dose auf 600 mg Clopidogrel und die Erhaltungsdosis auf 2×75 mg für die erste Woche und danach 1×75 mg Clopidogrel für 1 Jahr erhöht. Die Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden.

Prasugrel ist ein weiterer ADP-Rezeptorantagonist, dessen Wirkung jedoch stärker als die von Clopidogrel ist. In der

TRITON-Studie zeigte sich bei 13.608 Patienten eine signifikante Risikoreduktion gegenüber Clopidogrel. Auch diese Substanz ist bereits zugelassen. Kurz vor der Zulassung steht der ADP-Rezeptorantagonist *Ticagrelor*, welcher in der PLATO-Studie untersucht worden ist. Auch diese Substanz scheint Clopidogrel überlegen zu sein.

Eine noch stärkere Thrombozytenaggregationshemmung kann mit *Glykoprotein- (GP-) IIB/IIIa-Rezeptorantagonisten* erzielt werden. Bei konservativer Therapie besteht lediglich eine Risikoreduktion um 9% [22]. Dagegen ist die Gabe eines GP-IIB/IIIa-Antagonisten im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit einer deutlich höheren Risikoreduktion vergesellschaftet [13]. Die Gabe ist indiziert als Upstream-Therapie bei allen Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom.

Antikoagulation

Alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten so schnell wie möglich antikoaguliert werden. Prinzipiell stehen hierfür 4 Möglichkeiten zur Verfügung:

- unfraktioniertes Heparin,
- niedermolekulares Heparin,
- Fondaparinux,
- Bivalirudin.

Die Kombination von ASS mit einer Antikoagulation mit einem *unfraktionierten Heparin* ist der alleinigen Therapie mit ASS überlegen [32], wobei die aPTT 2-fach verlängert werden soll. Die Therapie sollte mindestens 48 h fortgesetzt werden. Um eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) frühzeitig zu erkennen, müssen regelmäßige Kontrollen des Blutbilds erfolgen.

Niedermolekulare Heparine sind durch die geringere Molekülgröße und den direkten Angriff auf die Faktoren Xa und IIa besser steuerbar. Außerdem kommt es seltener zum HIT II. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz niedermolekularer Heparine dem Einsatz von unfraktioniertem Heparin überlegen ist [1]. In der später durchgeführten SYNERGY-Studie kam es jedoch zu einer erhöhten Blutungsrate, wenn ein Crossover, also ein Wechseln von unfraktioniertem

Hier steht eine Anzeige.



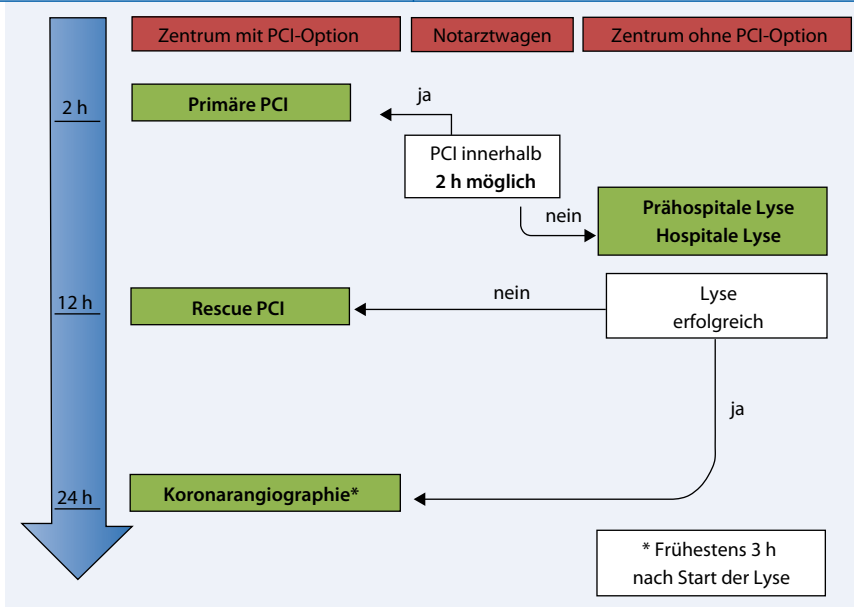


Abb. 2 ▲ Reperusionsstrategien in Abhängigkeit von Zeit und Ort (PCI: perkutane Koronarintervention; mod. nach [35]).

auf niedermolekulares Heparin oder ein Wechsel von niedermolekularem zu unfractioniertem Heparin stattgefunden hatte [8]. Der Vorteil für niedermolekulare Heparine steigt mit zunehmendem Risiko der Patienten.

Der direkte Thrombininhibitor *Bivalirudin* wurde in der ACUTY-Studie mit unfractioniertem Heparin verglichen. Bei mehr als 13.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigte sich kein Unterschied für den primären Endpunkt, welcher eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisierung und schwere Blutung über 30 Tage darstellte. Jedoch zeigte sich insbesondere eine geringere Blutungsrate im Vergleich zur Kombination aus unfractioniertem Heparin und GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.

Der selektive Faktor-Xa-Hemmer *Fondaparinux* wurde in der OASIS-5-Studie untersucht. Bei über 20.000 Patienten war Fondaparinux Enoxaparin vergleichbar, zeigte allerdings ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil. Schwere Blutungen konnten um nahezu 50% reduziert werden. Ebenfalls zeigte Fondaparinux eine signifikante Reduktion der 30-Tages- und 6-Monats-Mortalität.

Statintherapie

Sollten keine Kontraindikationen vorliegen, so besteht eine Indikation zur Statintherapie unabhängig von der Höhe des

LDL-Cholesterins. Ziel sollte sein, das LDL-Cholesterin auf Werte unter 100 mg/dl zu senken. In der LIPID-Studie konnte durch eine Pravastatintherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Mortalität um 26% reduziert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der PROVE-It-Studie, bei der Atorvastatin dem Pravastatin überlegen war [25].

Interventionelle Therapie

Die interventionelle Therapie stellt bei allen Risikopatienten mit akutem Koronarsyndrom den Therapiestandard dar. Während bei STEMI die Indikation zur unmittelbaren invasiven Abklärung besteht, sollte der NSTEMI innerhalb von 72 h invasiv untersucht werden [31].

Ein primär konservatives Vorgehen wird für Patienten mit einem niedrigen Risiko empfohlen, da das Outcome nicht schlechter ist als bei invasivem Vorgehen. Mehrere multizentrische Studien haben diese Empfehlung untersucht:

Die FRISC-II-Studie untersuchte 2457 Patienten mit instabiler Angina pectoris und NSTEMI und zeigte einen Vorteil für das invasive Vorgehen [4]. Die TACTICS-TIMI-18-Studie konnte diese Ergebnisse bei 2200 Patienten belegen. Patienten mit erhöhten Troponinwerten und einem hohen TIMI-Risk-Score (mindestens 3) zeigten den größten Nutzen. Allerdings muss auch erwähnt werden,

dass manche Studien keinen Unterschied zeigten. Exemplarisch sei hier die ICTUS-Studie genannt, welche 120 Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersuchte. Auch die aktuelle TIMACS-Studie konnte bei 3031 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ebenfalls keinen Vorteil für ein frühinvasives Vorgehen nachweisen [21].

Eine Metaanalyse aller großen Studien beschreibt eine 25%ige Reduktion der Gesamtmortalität durch ein frühinvasives Vorgehen [2]. Für Patienten mit STEMI ist die Datenlage noch eindeutiger ([14]; **Abb. 2**). Zwar besteht für die Fibrinolyse noch immer eine Klasse-I-Indikation, bei entsprechenden Zeiten ist jedoch ein invasives Vorgehen überlegen [29].

Strukturierte Versorgungskonzepte

Um die strukturelle Versorgung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu verbessern, wurden in den letzten Jahren mehrere Chest Pain Units (CPU) installiert. Die Idee, diese Einheiten zu installieren, ist nicht neu [7]. In England und den USA gibt es CPU schon seit längerem, und hier liegen auch bereits erste Vergleichsdaten vor, welche eine qualitativ bessere Versorgung in einer CPU im Vergleich zur hergebrachten Versorgung in einer Notaufnahme beschreiben [12]. Daten aus England zeigen, dass insbesondere Patienten mit atypischer Präsentation eines Herzinfarkts zu oft ohne korrekte Diagnose aus einer Notaufnahme wieder entlassen werden. Diese Zahl liegt etwa bei 5–15%. Von diesen fälschlich Entlassenen mit akutem Myokardinfarkt sterben wiederum 11–25% innerhalb der nächsten 30 Tage [26, 34], während diejenigen Patienten, bei denen die Diagnose korrekt gestellt worden ist, nur halb so häufig versterben. Dies gilt in gleichem Maße für Patienten, die mit nicht erkannter instabiler Angina-pectoris-Symptomatik entlassen worden sind.

In den USA konnten für die Therapie in CPU noch bessere Ergebnisse gezeigt werden. Beispielsweise konnte die Mortalität bei Myokardinfarkt um bis zu 37% reduziert werden [16]. In den USA gibt es ca. 2000 solcher Einheiten, die Zahl verdoppelt sich aktuell jährlich. In 2–3 Jahren wird es dort mindestens 5000 CPU geben, d. h. sie werden dann in den USA flächendeckend eingeführt sein. In Eng-

land ist die Situation ähnlich, es wird jedoch bereits beklagt, dass die Einführung der CPU nicht gut koordiniert sei [6].

Die Entwicklung in Deutschland hinkt dem noch hinterher, dennoch wurden in den letzten Jahren regional eingefärbte Strukturen entwickelt, welche einer CPU entsprechen. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat deshalb Qualitätskriterien definiert, welche einen nationalen Standard für CPU beschreiben [3]. Einer der wichtigsten Aspekte hierbei ist, dass eine CPU nicht nur ein räumliches Konzept darstellt, um unklaren Thoraxschmerz abzuklären, sondern vielmehr ein strukturelles Konzept beschreibt, welches eine bessere Vernetzung zwischen stationären Einrichtungen, ambulanten Einrichtungen, dem Notarzt und Patienten schafft. Anhand dieser Kriterien kann sich eine CPU im Rahmen eines strukturierten Prozesses zertifizieren lassen. Aktuell sind bereits mehr als 80 CPU in Deutschland zertifiziert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Münzel

II. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
tmuenzel@uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Antman EM, Cohen M, Radley D et al (1999) Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 100:1602–1608
2. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al (2006) Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 48:1319–1325
3. Breuckmann F, Post F, Giannitsis E et al (2008) Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung für „Chest-Pain-Units“. *Kardiologie* 2:389–394
4. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)—Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators (2001) Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344:1879–1887

Fazit für die Praxis

- ▶ Beim Begriff „akutes Koronarsyndrom“ handelt sich zum einen um den Oberbegriff, welcher die 3 Entitäten instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt zusammenfasst.
- ▶ Zum anderen dient der Begriff v. a. in der Notfallmedizin häufig als Arbeitsdiagnose für Patienten mit unklarem, akut aufgetretenem Brustschmerz. Aus diesem Grund müssen Patienten mit akutem Koronarsyndrom überwacht werden, bis ein Myokardinfarkt ausgeschlossen ist.
- ▶ Die bevorzugten Marker zum Ausschluss eines Myokardschadens stellen Troponin T und I dar. Durch Senkung des Referenzwerts in den letzten Jahren steigt die Diagnose NSTEMI stetig an.
- ▶ Medikamentös liegt die größte Bedeutung auf der Hemmung der Thrombozytenaggregation. Während die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel immer noch der Therapiestandard ist, sind interessante neue Substanzen in der Entwicklung.
- ▶ Bei Hochrisikopatienten hat sich das frühe invasive Vorgehen als das überlegene Konzept gezeigt.
- ▶ In Deutschland entsteht in den letzten Jahren ein Netz aus Chest Pain Units (CPU), welche sich darauf spezialisiert haben, den Patienten mit akutem Brustschmerz zu versorgen. Diese Entwicklung wird von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) gefördert, die Zertifizierungsrichtlinien für CPU erstellt hat.

5. Chaitlin MD, Hutter AM, Brindis RG et al (1999) ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 33:273–282
6. Cross E, How S, Goodacre S (2007) Development of acute chest pain services in the UK. *Emerg Med J* 24:100–102
7. de Leon AC, Farmer CA, King Get al (1989) Chest pain evaluation unit: a cost-effective approach for ruling out acute myocardial infarction. *South Med J* 82:1083–1089
8. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al; SYNERGY Trial Investigators (2004) Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 292:45–54
9. Fosang AJ, Smith PJ (2001) Human genetics. To clot or not. *Nature* 413:475–476
10. Garton M (2006) COMMIT/CCS-2 studies. *Lancet* 368:642
11. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al (1986) Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 315:423–429
12. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S et al (2004) Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ* 328:254
13. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B et al (1999) Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study investigators. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management. *Lancet* 354:1757–1762
14. Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003) Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361:13–20
15. Keller T, Zeller T, Peetz D et al (2009) Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361:868–877
16. Kugelmass A, Anderson A, Brown P (2004) Does having a chest pain center impact the treatment and survival of acute myocardial infarction patients? *Circulation* 110:111 (abstract)
17. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG et al (1983) Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 309:396–403
18. Libby P (2001) Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365–372
19. Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129–2138
20. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2009) Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119:480–486
21. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al; TIMACS Investigators (2009) Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 360:2165–2175
22. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 358:527–533

23. Mizuno K (1992) Angioscopic examination of the coronary arteries: what have we learned? *Heart Dis Stroke* 1:320–324
24. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. (2007) Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 297:1775–1783
25. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM et al (2005) Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 45:1644–1648
26. Rouan GW, Hedges JR, Toltzis R et al (1987) A chest pain clinic to improve the follow-up of patients released from an urban university teaching hospital emergency department. *Ann Emerg Med* 16:1145–1150
27. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352:1179–1189
28. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al (2008) Drug-eluting coronary stents and drug eluting balloon catheters: summary of the position papers of the DGK. *Clin Res Cardiol* 97:548–563
29. Silber SBM, Hasenfuß G, Falk V et al (2010) Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologie* 4:84–92
30. Tang EW, Wong CK, Herbison P (2007) Global registry of acute coronary events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 153:29–35
31. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology; Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28:1598–1660
32. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al (1988) Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 319:1105–1111
33. Thygesen K, Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction et al (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116:2634–2653
34. Tierney WMFJ, McHenry R et al (1986) Physicians' estimates of the probability of myocardial infarction in emergency room patients with chest pain. *Med Decis Making* 6:12–17
35. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C de et al (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task force on the management of st-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909–2945

Auf dem Weg zu AGnES und sektorenübergreifender Versorgung?

3. Deutscher Internistentag bietet Diskussionsplattform zu neuen Strategien gegen den drohenden Ärztemangel

Was bedeuten Arztzahlentwicklung und Altersstruktur deutscher Ärzte im Detail für die Gesundheitsversorgung in Deutschland? Was für spezifische Versorgungsformen erfordern sie? Welche Strategien müssen verfolgt werden, um die Versorgung weiterhin flächendeckend garantieren zu können? Diese und andere Fragen diskutieren auf dem 3. Deutschen Internistentag Vertreter von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Politik unter Moderation des Präsidiums des Berufsverbandes Deutscher Internisten (BDI).

Das Durchschnittsalter von Fach- und Hausärzten liegt bei über 50 Jahren. Zugleich sieht die Nachwuchssituation schlecht aus: 20 Prozent der Medizinstudenten brechen das Studium ab, viele Absolventen wechseln nach dem Studium in andere Bereiche. Diese Zahlen wecken Befürchtungen über die zukünftige Versorgungssituation in Deutschland. Auch die Versorgung mit den spezifisch wichtigen internistischen Gesundheitsleistungen ist davon betroffen. Zwar zeigt sich die Innere Medizin mit weiterhin guten Nachwuchszahlen als gleichbleibend attraktives Fach, dennoch macht auch hier die Entwicklung der Altersstruktur deutlich, dass die Anzahl der nachrückenden Ärzte nicht ausreicht, um mit dem heutigen System einfach weiter zu arbeiten. Neue, moderne Formen der Versorgung müssen gefunden werden.

Mit der Diskussionsrunde auf dem 3. Deutschen Internistentag in Berlin möchte der BDI Wege ausloten und Ideen sammeln, wie dieser Situation zu begegnen ist. Wie kann die Mangelsituation entschärft werden? Welche Möglichkeiten bieten Modelle wie AGnES oder Verah? Wie sieht die Bedarfsplanung der Zukunft aus, muss sich die Perspektive hier eventuell erweitern hin zu einer sektorenübergreifenden Versorgung? Kann der Einsatz von Honorarärzten oder anderen neuen Arzttypen ein sinnvoller Schritt sein?

Diese Fragen diskutieren unter Leitung des BDI-Präsidiums Dr. med. Frank Ulrich Montgomery, Vizepräsident BÄK, Dr. med. Thomas Kopetsch, Leiter des Referats Bedarfsplanung, Bundesarztregister und Datenaustausch der KBV, und Annette Widmann-Mauz, Staatssekretärin im Bundesministerium für Gesundheit (angefragt), mit den Teilnehmern des 3. Deutschen Internistentages.

► **Veranstaltung „Wie viele Ärzte brauchen wir wirklich? Aktuelle Daten und neue Strategien“ am Sa., 11. September 2010 um 11.00 Uhr im Hörsaal des Langenbeck-Virchow-Hauses, Berlin**

Weitere Informationen unter:
www.internistentag.de

