

Im Rahmen der ÖGIM-Fortbildungsreihe „Innere Medizin Compact“ bieten wir ergänzend auch ein DFP-Literaturstudium an. Der neunte DFP-Beitrag ist dem Thema „Herz“ gewidmet und gliedert sich in 4 Kapitel: Neue Substanzen in der Kardiologie, Prävention – modernes Lipidmanagement, Ergometrie im Kontext der Angina-Pectoris-Abklärung und akutes Koronarsyndrom. Sie können 3 DFP-Punkte erwerben.

Innere Medizin Compact → Herz

LEHRZIEL:

Nach Lektüre dieses DFP-Beitrags sollten Sie

- einen Überblick über neue Medikamente aus dem Herz-Kreislauf-Bereich haben,
- über das moderne Lipidmanagement, insbesondere über Zielparameter, Risikoeinschätzung und Therapieoptionen informiert sein,
- den Stellenwert der Ergometrie im Kontext der Angina-Pectoris-Abklärung kennen,
- mit der Definition und Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms sowie der Diagnose und Therapie des Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkts (STEMI) vertraut sein.

Neue Substanzen in der Kardiologie



AUTOR:

UNIV.-PROF. DR. IRENE LANG

Klinische Abteilung für Kardiologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien
E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

LECTURE BOARD:

PRIM. UNIV.-DOZ. DR. OTTO TRAINDL, Mistelbach

PRIM. PRIV.-DOZ. DR. GEORG DELLE KARTH, Wien

Während im akuten Myokardinfarkt die mechanische Wiedereröffnung der verschlossenen Gefäße unumstrittener Goldstandard ist, repräsentiert eine optimierte medikamentöse Therapie bei der stabilen ischämischen Herzkrankheit eine starke Therapieform, die bisher keiner anderen Behandlung unterlegen war.

Im Folgenden wird eine Reihe neuer Medikamente aus dem Herz-Kreislauf-Bereich der Kardiologie kurz vorgestellt.

Gliflozine

Neue Antidiabetika sind für die Kardiologie von großer Bedeutung, weil Typ-2-Diabetes ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und schlechte Outcomes ist.

Die Substanzgruppe der Gliflozine (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin) blockiert die Glukose-Reabsorption durch den SGLT-2-Transporter im Tubulussystem der Niere und steigert damit die Glukoseausscheidung über den Harn. Für Empagliflozin wurden bereits harte Endpunktdaten erhoben: Das Gliflozin senkte die kardiovaskuläre Mortalität

und die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz signifikant (**Abb. 1**). Es gibt Daten, die darauf hindeuten, dass es sich hier um einen Klasseffekt handelt.

Laut den ÖDG-Leitlinien sollte ein Gliflozin dann eingesetzt werden, wenn eine zufriedenstellende Diabeteseinstellung mit Metformin allein nicht möglich ist. Grundsätzlich können SGLT-2-Hemmer in jeder Kombination verwendet werden. Laut Zulassung dürfen sie derzeit nur als Zweitlinienmedikamente verabreicht werden. Nebenwirkungen sind Urogenitalinfektionen, Hämokonzentration und diabetische Ketoazidose.

Macitentan und Selexipag

Für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) gibt es im Wesentlichen drei Signalwege als Angriffspunkt für rechtsventrikuläre Nachlastsenkung: den Endothelin-, den Prostacyclin- und den NO-Signalweg.

Zuletzt waren zwei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) auf dem Markt, Ambrisentan und der duale ERA Bosentan. Das neue Maciten-

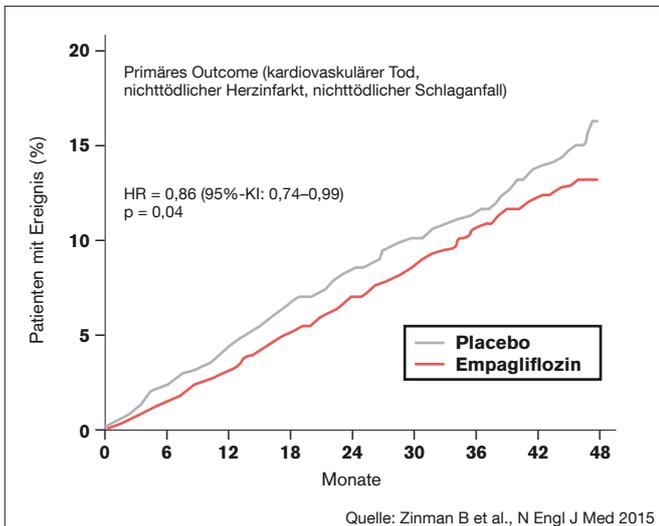


Abb. 1: Endpunktdaten (EMPA-REG OUTCOME)

tan ist ebenfalls ein dualer ERA und wird Bosentan weitgehend ersetzen. Zugelassen ist Macitentan bei PAH in der WHO-Funktionsklasse II und III, wenn eine komplette, invasive hämodynamische Abklärung erfolgt ist. Nebenwirkungen können Hämoglobinabfall, systemische Hypotonie und selten ein Transaminasenanstieg sein. Bei schweren Leberschäden ist die Substanz kontraindiziert.

Selexipag ist ein direkter Aktivator des Prostaglandinrezeptors, besitzt jedoch selbst keine Prostanoidstruktur. Es konnte gezeigt werden, dass Selexipag den pulmonalen Gefäßwiderstand sowie die 6-Minuten-Gehstrecke günstig beeinflusst und die Rate an Tod bzw. PAH-assoziierten Ereignissen senkt. Zugelassen ist Selexipag für PAH der Funktionsklasse II bis III. Kontraindikationen sind u. a. schwere koronare Herzkrankheit (KHK), dekompensierte Herzinsuffizienz (HI) und Myokardinfarkt in den vergangenen sechs Monaten. Häufigste Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Diarrhö und Nausea. Allgemein geht die Tendenz bei der Therapie der PAH dahin, von Anfang an Kombinationstherapien zu verabreichen („Hit hard and early!“).

Canakinumab

Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung, wenngleich sich daraus bisher noch keine überzeugenden medikamentösen Therapieansätze ergeben haben. Das könnte sich durch die CANTOS-Studie ändern. Darin wurden Patienten mit stabiler KHK, die bereits mit Statinen, ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Betablockern und Acetylsalicylsäure behandelt werden und die eine persistierende CRP-Erhöhung aufweisen, mit verschiedenen Dosen von Canakinumab oder Placebo therapiert. Canakinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen IL-1 β gerichtet ist und antiinflammatorisch wirkt. Im September 2017 wurden die Daten der CANTOS-Studie beim ESC-Kongress in Barcelona vorgestellt. Canakinumab senkte – in einer Dosis von 150 mg, alle drei Monate gegeben – bei mehr als 10.000 Patienten signifikant den primären Endpunkt von Herz-Kreislauf-Ereignissen, unabhängig vom Lipidspiegel. Damit ist es gelungen, den Zusammenhang zwischen Entzündung und Herz-Kreislauf-Erkrankung zu beweisen.

Herzinsuffizienztherapie

Ularitide ist ein Vasodilatator und ein Analogon einer körpereigenen Substanz (Urodilatin). Eine Studie (TRUE-AHF) zeigte jedoch bei HI keinen Nutzen von Ularitide gegenüber Placebo.

Die Kombination eines Nephrylsininhibitors (Sacubitril) mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Valsartan; in Kombination als „ARNI“ bezeichnet) zeigt hingegen signifikante Wirkung bei HI. Nephrylsin ist ein Enzym, das vasoaktive Substanzen abbaut. Seine Hemmung führt zu erhöhten Konzentrationen verschiedener vasoaktiver Substanzen wie ANP, BNP und CNP und wirkt sich damit günstig auf die HI aus. In der PARADIGM-HF-Studie zeigte Sacubitril + Valsartan bei HI-Patienten mit einer Auswurfraction $\leq 40\%$ (HFrEF) im Vergleich zu Enalapril signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle bzw. Hospitalisierungen wegen HI.

Wenn ein HI-Patient, der bereits auf eine Kombination von ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteronantagonist eingestellt ist, noch immer symptomatisch ist und eine Auswurfraction $\leq 35\%$ hat, so kann (wenn ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blocker vertragen werden) statt des ACE-Hemmers ein ARNI gegeben werden. Als Nebenwirkungen werden Hypotonie, Schwindel und Hyperkaliämie angegeben. Kontraindikationen sind Angioödem und schwere Leberschäden.

Ivabradin ist ein Hemmer des sinoatrialen Überleitung herzfrequenzsenkend. In der SHIFT-Studie verbesserte Ivabradin gegenüber Placebo signifikant einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und HI-Hospitalisierung. Indiziert ist Ivabradin dann, wenn bereits eine Kombination aus ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteronantagonist vorliegt, immer noch Symptome und eine Auswurfraction $\leq 35\%$ vorhanden sind und der Patient einen Sinusrhythmus ohne QT-Verlängerung und eine Herzfrequenz ≥ 70 /Minute aufweist.

Patiromer

Hyperkaliämie ist ein bei HI häufig auftretendes Problem, das auch bei Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und der Einnahme von RAAS-Blockern und anderen Pharmaka oft auftritt. Hyperkaliämische Rhythmusstörungen können tödlich enden.

Patiromer wirkt, indem es im Gastrointestinaltrakt freie Kaliumionen bindet und dafür Kalziumionen abgibt, wodurch eine reversible Senkung des Serumkaliumspiegels entsteht.

HFpEF-Therapie

Im Gegensatz zur HFrEF ist die Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) eine Erkrankung, für die es bisher keine etablierte Standardtherapie gibt. Laut den aktuellen ESC-Guidelines sollte die Grundkrankheit behandelt werden. Zur symptomatischen Therapie wird die Verabreichung von Diuretika empfohlen.

Studien mit verschiedenen, bei HFpEF erfolgreich eingesetzten Medikamenten, wie z. B. Ivabradin oder Spironolacton, haben bei HFpEF keinen Nutzen gebracht. Weitere Studien sind im Laufen.

Eine davon wird mit dem IL-1-Antagonisten Anakinra durchgeführt – Ergebnisse stehen noch aus. ■

Prävention – modernes Lipidmanagement



AUTOR:
PRIM. UNIV.-DOZ. DR. OTTO TRAINDL
 Abteilung für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus Mistelbach-Gänserndorf
 E-Mail: otto.traindl@mistelbach.lknoe.at

LECTURE BOARD:
PRIM. UNIV.-PROF. DR. THOMAS STEFENELLI, Wien
UNIV.-PROF. DR. IRENE LANG, Wien

FOTO: FELICITAS MATERN

Kardiovaskuläre Ursachen machen seit vielen Jahren etwas mehr als die Hälfte aller Todesfälle in Österreich aus – 2015 waren dies in Österreich rund 37.000 von insgesamt 75.000. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, viszerale Adipositas, psychosoziale Faktoren und eine hohe Ratio von Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1. Apolipoprotein B ist der Proteinanteil des LDL-Cholesterins und der anderen atherogenen Lipidfraktionen, während Apolipoprotein A1 zum Aufbau des HDL-Cholesterins gehört. Protektive Faktoren sind Obst und Gemüse, regelmäßige Bewegung und geringer Alkoholkonsum. Atherosklerotische Veränderungen beginnen mit der Oxidation von LDL, Phagozytose durch Makrophagen und Einlagerung dieses Materials im subendothelialen Raum in Schaumzellen. Dieser Prozess kann sehr früh im Leben beginnen und geht über viele Jahre vollkommen beschwerdefrei vor sich.

mg/dl liegen dürfte, so ist auch eine Verkleinerung der Plaques gegeben. Es lässt sich daher sagen, je niedriger das LDL-C, desto besser für den Patienten.

Als sekundäres Therapieziel lässt sich das Non-HDL-C definieren. Dieses ist vor allem in Situationen von Bedeutung, wo die Berechnung des LDL-C mittels der Friedewald-Formel nicht möglich ist, da die Triglyzeride deutlich erhöht sind. Auch bei metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus ist die Verwendung des Non-HDL als Zielparameter sinnvoll.

Die Zielwerte für das LDL-C können leicht auf Non-HDL-C umgerechnet werden, indem man 30 mg/dl addiert. Vorteile des Non-HDL-C sind die einfache Berechenbarkeit (einfach den HDL-Wert vom Gesamtcholesterin subtrahieren), die Unabhängigkeit von den Triglyzeriden, die leichte Verfügbarkeit und die Aussage über das Gesamtmaß der atherogenen Lipidpartikel.

Wichtige Parameter

Als therapeutischer Ansatzpunkt steht das LDL-Cholesterin (LDL-C) im Mittelpunkt. Als Zielwert ist auch das Non-HDL-Cholesterin (Non-HDL-C = Gesamtcholesterin minus HDL-C) von Bedeutung. Das HDL-C ist als prognostischer Parameter wichtig (je höher, desto besser). Es kann auch medikamentös erhöht werden. Dies führt jedoch zu keiner Verbesserung der Gesamtprognose.

Eine Reihe von großen, gut designten Studien konnte zeigen, dass sich das LDL-C mittels eines Statins bis zu 65 mg/dl senken lässt, was ungefähr einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos (Tod oder Myokardinfarkt) um ein Drittel entspricht.

Die „number needed to treat“ ist von der Risikosituation abhängig und in der Primärprävention natürlich um einiges höher (50–100) als bei einem Hochrisikopatienten in der Sekundärprävention (10–20).

Mit intravaskulärem Ultraschall ließ sich zeigen, dass im Zuge einer Statintherapie der Plaque im Gefäß zunächst nicht kleiner, aber stabiler wird und sich somit das Risiko für eine Plaque-Ruptur und damit für ein akutes Gefäßereignis reduziert. Wenn allerdings das LDL-C unter einen kritischen Wert gesenkt wird, der unter 100

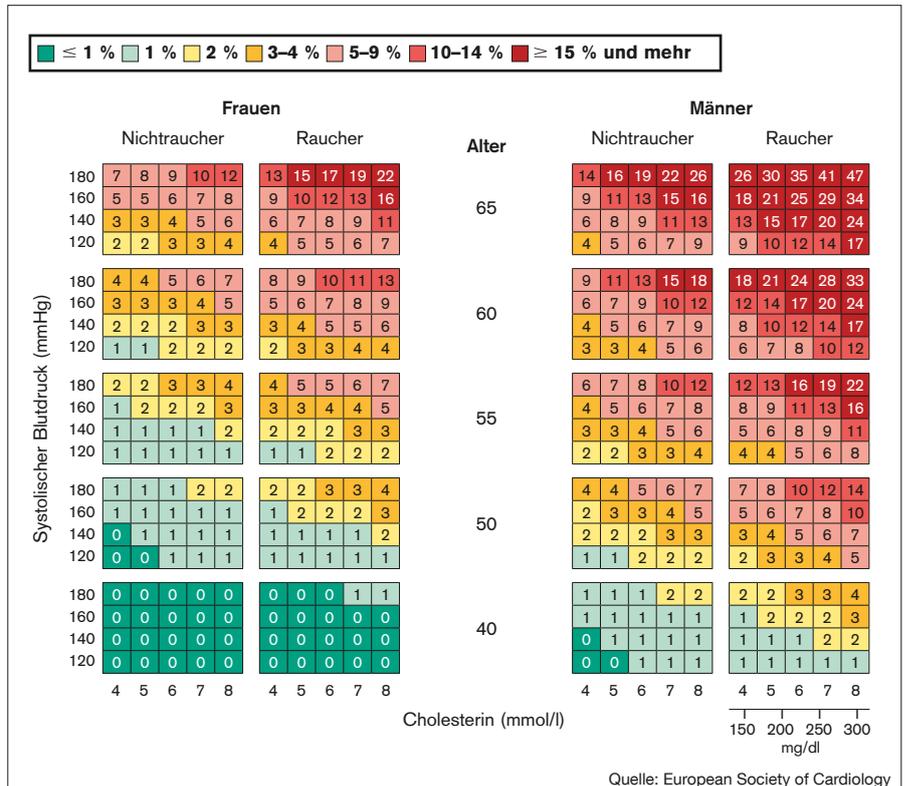


Abb. 2: ESC-Risikocharts

Was aus der üblichen Laborbestimmung der Cholesterinwerte nicht hervorgeht, ist die Bedeutung der LDL-Partikelgröße. Sind die LDL-Partikel kleiner, so sind bei gleichem LDL-C-Laborwert mehr LDL-Partikel vorhanden. Die Zahl der LDL-Partikel ist aber der stärkste unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktor. Man spricht hier von „small, dense LDL-Partikeln“, wie sie etwa bei Diabetes vorkommen.

Risikoeinschätzung

Sowohl Beginn als auch Zielwerte der Lipidtherapie hängen vom kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten ab. Dieses wird laut der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) in vier Kategorien geteilt: niedrig, mittelgradig, hoch und sehr hoch.

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist letztlich aus der Summe der Risikofaktoren zu bestimmen. Die ESC bietet dazu in ihren Leitlinien Risikocharts an, in die das Geschlecht, der Raucherstatus, das Gesamtcholesterin, das Alter und der arterielle Blutdruck einfließen (**Abb. 2**). Prinzipiell beziehen sich diese Risikoberechnungen auf das Risiko, innerhalb von zehn Jahren kardiovaskulär zu versterben. Dabei bedeutet ein niedriges Risiko < 1 %, ein mittelgradiges Risiko 2–4 %, ein hohes Risiko 5–9 % und ein sehr hohes Risiko ≥ 10 %.

Ein hohes Risiko besteht auch dann, wenn ein kardiovaskulärer Risikofaktor besonders stark erhöht ist, wenn ein Diabetes mellitus ohne einen weiteren Risikofaktor vorhanden ist oder wenn eine chronische Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30 und 60 ml/min vorliegt. Ein sehr hohes Risiko besteht dann, wenn es schon ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis in der Anamnese gibt, wenn zusätzlich zu einem Diabetes mellitus noch weitere Risikofaktoren und/oder Endorganschäden vorliegen oder wenn eine chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min besteht.

Tabelle 1 zeigt anhand der Risikokategorien die Schwellenwerte für die Einleitung einer medikamentösen Therapie und die Zielwerte.

Therapie

Wenn keine Indikation zu einer sofortigen medikamentösen Therapie besteht (**Tab. 1**), so sollte zunächst eine Lebensstiländerung versucht werden – Ernährungsumstellung, regelmäßige Bewegung, ggf. Gewichtsabnahme.

Die medikamentöse Erstlinientherapie ist ein Statin, wobei die höchste empfohlene bzw. vertragene Dosis anzustreben ist, sofern die Zielwerte mit einer niedrigeren Dosis nicht erreichbar sind. Wird ein Statin schlecht vertragen, so lohnt es sich, auf ein anderes Statin zu wechseln, da die individuelle Verträglichkeit nicht vorhersehbar ist.

Wird der Zielwert mit einem Statin trotz Steigerung bis zur maximalen empfohlenen bzw. vertragenen Dosis nicht erreicht, so ist ein Umstieg auf ein stärker wirksames Statin (Rosuvastatin, Atorvastatin) sinnvoll. Falls eine Statintherapie nicht ausreicht, sollte primär Ezetimib dazugegeben (bzw. bei Statinunverträglichkeit stattdessen verwendet) werden.

Tab. 1: Schwellen- und Zielwerte

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert	Non-HDL-C-Zielwert	LDL-C-Schwellenwert zur Einleitung einer medikamentösen Therapie
Sehr hoch	< 70 mg/dl ¹	< 100 mg/dl	70 mg/dl
Hoch	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	100 mg/dl
Mittelgradig	< 130 mg/dl ²	< 160 mg/dl	130 mg/dl
Niedrig	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl	160mg/dl

¹ und/oder Reduktion um ≥ 50 %, wenn der Zielwert nicht erreichbar ist
² Im Einzelfall, vor allem bei Personen mit ausgeprägtem metabolischem Syndrom, kann es sinnvoll sein, eine LDL-C-Absenkung auf < 115 mg/dl (Non-HDL-C < 145 mg/dl) anzustreben.
 Quelle: Österreichischer Lipidkonsensus 2016

Eine Ausnahme bei der Wirksamkeit der hoch effektiven Statintherapie sind Dialysepatienten. Es wird zwar das LDL gesenkt, die Prognose jedoch nicht verbessert.

Häufige Nebenwirkung von Statinen sind Muskelschmerzen und Myopathien, die bei 5 bis 10 % aller Statinpatienten auftreten. Auch eine Erhöhung der Transaminasen ist beschrieben. Beides tritt vor allem beim Wechsel von mittleren auf hohe Dosierungen auf. Eine weitere Nebenwirkung von Statinen ist das häufigere Auftreten eines Diabetes mellitus, insbesondere dann, wenn bereits eine prädiabetische Stoffwechsellage besteht. Die „number needed to harm“ liegt hier bei knapp 500/Jahr. Der kardiovaskuläre Nutzen von Statinen übersteigt jedoch dieses Risiko etwa um den Faktor 3.

Die Zugabe von Ezetimib bringt zusätzlich zur Wirkung des Statins nochmals eine LDL-C-Senkung um ca. 15–20 %.

Wenn ein Patient mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko trotz Kombination eines Statins in höchster vertragener Dosis mit Ezetimib seinen LDL-Zielwert nicht erreicht, so kann zusätzlich eine Therapie mit einem PCSK9-Hemmer begonnen werden. Damit lässt sich das LDL-C in der Regel um 50–70 % senken.

Das Enzym PCSK9 hemmt das Recycling des LDL-Rezeptors. Die Hemmung dieses Enzyms führt daher zu einer erhöhten Zahl an LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche und damit zu einem reduzierten LDL-Spiegel im Blut.

HDL-C

Die Funktion des HDL-C besteht im Rücktransport des Cholesterins in die Leber. Daher gilt: Je höher der HDL-Wert, desto besser. Günstige Effekte des HDL-C sind der reverse Cholesterintransport, die antioxidative, antiinflammatorische und antithrombotische Wirkung und die Verbesserung der Endothelfunktion.

Eine Verbesserung des HDL-C-Werts kann durch kohlenhydratarmer Ernährung, Gewichtsreduktion bei Adipositas, aerobes Ausdauertraining, Nikotinkarenz und moderaten Alkoholkonsum erreicht werden. Medikamente erhöhen das HDL-C (Statine um 5–10 %, Fibrate um 15–20 %), ein Prognosebesserung geht damit allerdings nicht einher. ■

Stellenwert der Ergometrie im Kontext der AP-Abklärung



AUTOR:

PRIM. UNIV.-PROF. DR. THOMAS STEFANELLI

1. Medizinische Abteilung,
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital Wien
E-Mail: thomas.stefanelli@wienkav.at

LECTURE BOARD:

PRIM. PRIV.-DOZ. DR. GEORG DELLE KARTH, Wien
PRIM. UNIV.-DOZ. DR. OTTO TRAINDL, Mistelbach

Die Ergometrie wird in Österreich überwiegend mittels Fahrradbelastung durchgeführt, auch eine Laufbandergometrie ist möglich. Dabei wird zunächst ein Ruhe-EKG geschrieben und dann, bei laufendem EKG, der Widerstand alle zwei Minuten um 25 Watt gesteigert. Das Ziel kann als Sollwert angegeben werden, der sich individuell aus Alter, Geschlecht und Körperoberfläche errechnet. Kardiologisch weniger sinnvoll ist eine Zielherzfrequenz, da es zu viele Einflussgrößen, vor allem Medikamente, gibt, die diese beeinflussen.

Mittels Ergometrie können Aussagen über die Leistungsfähigkeit, die anaerobe Schwelle, die Regulation von Blutdruck und Herzfrequenz, ischämietypische EKG-Veränderungen, belastungsinduzierte Rhythmusstörungen und ggf. die hämodynamische Wirksamkeit einer Aortenstenose getroffen werden.

Blutdruck und Herzfrequenz sind, auch abseits der Ergometrie, immer gemeinsam anzugeben. Von Ischämie spricht man dann, wenn es zu horizontalen Senkungen der ST-Strecke kommt, wobei die Schwelle (1 mm vs. 2 mm) regional unterschiedlich definiert wird.

Kontraindikationen gegen eine Ergometrie sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Abklärung der Angina Pectoris

Die Abklärung einer Angina Pectoris (AP) beginnt mit der *Anamnese*. Es gilt abzuklären, ob es sich um eine atypische, um eine stabile oder instabile AP handelt, welche Risikofaktoren bestehen und welche Medikamente eingenommen werden.

Im Status sind besonders die Herztöne (Systolikum?), die Herzfrequenz (Tachykardie?) und der Blutdruck (hypertensive Krise?) zu beachten, weiters die Atemgeräusche (Dekompensation?).

Im *Zwölf-Abteilungs-EKG* achtet man u. a. auf den Rhythmus (intermittierendes Vorhofflimmern?), auf die Frequenz und auf Zeichen linksventrikulärer Hypertrophie. Entscheidend ist die Frage, ob eine Situation

– wie Schenkelblock, Schrittmacher oder Erregungsrückbildungsstörung – besteht, die die Beurteilung der ST-Strecke als Ischämieäquivalent verhindert.

Das *Labor* liefert ebenfalls wichtige Informationen. Ein Blutbild erlaubt eine Aussage über eine mögliche Anämie, deren Bestehen eine Myokardischämie verstärken könnte. Nüchternblutzucker (evtl. OGTT), Cholesterin, evtl. Troponine, BNP und TSH ergänzen die Labordiagnostik. Die *Echokardiografie* ermöglicht eine Aussage über die linksventrikuläre Funktion, die Wandbewegung, über eine mögliche Aortenstenose sowie über die Wanddicke und damit über eine mögliche hypertrophe Kardiomyopathie. Gerade regionale Wandbewegungsstörungen sind – neben den typischen belastungsabhängigen Schmerzen und den durch Belastung auslösbaren, ischämietypischen EKG-Veränderungen – typische Zeichen einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Der Grund für diese verminderte Wandbewegung liegt in einem Überlebensmechanismus, den von allen Körpergeweben nur das Myokard besitzt: Dieses Gewebe kann bei vermindertem Sauerstoff- und Energieangebot seine Beweglichkeit und damit seinen Energieverbrauch reduzieren. Man spricht von „Hibernation“ (Winterschlaf) des Myokards, ein grundsätzlich reversibler Zustand, der bei chronischer Ischämie, aber z. B. auch in den Randzonen eines infarzierten Myokardareals vorkommt.

Die Auswirkungen einer Hypertonie und einer Hypertrophie der linken Ventrikelwand seien an einem Beispiel erläutert. Bei einem Normotoniker mit einer linksventrikulären Wanddicke von 10 mm und einem Blutdruck von 120/80 mmHg besteht – da die Myokarddurchblutung durch die Koronarien nur in der Diastole erfolgt – außen am Myokard ein Druck von 80 mmHg, innen im Ventrikel ein normaler enddiastolischer Druck von 10 mmHg. Der Perfusionsdruck liegt also bei 70 mmHg für 10 mm Myokard. Bei einem Hypertoniker mit z. B. 160/90 mmHg, einem enddiastolischen Druck von 20 mmHg und einer Ventrikelstärke von 15 mmHg liegt der Perfusionsdruck mit 90 minus 20 mmHg immer noch bei 70 mmHg, aber nun sind nicht 10, sondern 15 mm Myokard zu perfundieren, womit die Wahrscheinlichkeit für eine subendokardiale Ischämie deutlich ansteigt.

Eine Belastung und damit Induktion einer Myokardischämie kann durch die Ergometrie, wie oben beschrieben, erfolgen. Ebenso kann aber auch eine Myokardszintigrafie mit pharmakologischer Belastung Auskunft über potenzielle Ischämieareale geben. Dazu werden Vasodilanzien wie Dipyridamol oder Adenosin verwendet. Dies führt in den gesunden koronaren Gefäßanteilen zu maximaler Dilatation, während die stenosierten Gefäße sich nicht wesentlich erweitern und damit relativ weniger Durchblutung erhalten; zudem kommt es zu einem Steal-Phänomen. Dies ist mittels des injizierten Radionuklids (z. B. ²⁰¹Thallium) darstellbar, indem Aufnahmen vor und nach Belastung verglichen und nicht übereinstimmende Areale (Mismatch) gezeigt werden.

Tab. 2: Kontraindikationen gegen Ergometrie

Akuter Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris
Schwere Hypertonie
Myokarditis
Manifeste Herzinsuffizienz
Wirksame Vitien
Maligne Arrhythmien in Ruhe
Aortenaneurysma
Quelle: Stefanelli

Tab. 3: Sensitivität und Spezifität verschiedener Untersuchungsmodalitäten für die KHK-Diagnostik

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Ergometrie	45–50	85–90
Stress-Echokardiografie (Bewegung)	80–85	80–88
Stress-SPECT (Bewegung)	73–92	63–87
Stress-Echokardiografie (Dobutamin)	79–83	82–86
Stress-MRT (Dobutamin)	79–88	81–91
Stress-Echokardiografie (Vasodilatator)	72–79	92–95
Stress-SPECT (Vasodilatator)	90–91	75–84
Stress-MRT (Vasodilatator)	67–94	61–85
Koronar-CT	95–99	64–83
Stress-PET (Vasodilatator)	81–97	74–91

Quelle: ESC-Guidelines, Eur Heart J 2013

Eine *Stress-Echokardiografie* kann schließlich die oben beschriebenen morphologischen Veränderungen unter Belastung direkt darstellen. Die Belastung bei der Stress-Echokardiografie erfolgt mittels Dobutamin, das als Katecholamin die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und somit das Herzminutenvolumen erhöht.

Eine rein morphologische Untersuchung ist die Koronar-CT mit Kalzium-Score, die allerdings keine Aussage über die funktionelle Durchblutungssituation ermöglicht.

Die *Stress-MRT* ermöglicht zwar sehr wohl eine funktionelle Aussage, ist jedoch sehr aufwendig und bisher nicht in großem Ausmaß verfügbar.

Als invasive Option kann schließlich eine Koronarangiografie durchgeführt werden. Im Zuge dessen kann die fraktionelle Flussreserve (FFR) bestimmt werden. Dies bedeutet die Messung der Flussbeschleunigung in einer Stenose, um deren funktionelle Bedeutung zu bestimmen. Weiters sind auch direkte morphologische Untersuchungen mittels *intra-vaskulären Ultraschalls* (IVUS) oder *optischer Kohärenztomografie* (OCT) möglich.

Tabelle 3 gibt die Sensitivitäts- und Spezifitätsbereiche verschiedener diagnostischer Methoden für die KHK an. Dabei zeigt sich, dass die höchste Spezifität mittels Vasodilatator-Stress-Echokardiografie zu erreichen ist; die Sensitivität dieser Untersuchung liegt allerdings bei unter 80 %. Die höchste Sensitivität hingegen lässt sich mittels Koronar-CT erzielen; hier ist aber wiederum die Spezifität nicht ideal. Die Ergometrie zeigt – insbesondere, da viele Patienten nicht ausbelastbar sind – eine nicht ideale Sensitivität und Spezifität und ist daher zum Ausschluss einer KHK nur unter den im Folgenden genannten Voraussetzungen und körperlicher (Aus-)Belastbarkeit des Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit aussagekräftig.

Ergometrie und Vortestwahrscheinlichkeit

Aus diesen Daten ergibt sich, dass zur besseren Beurteilung der Ergebnisse einer Ergometrie die Vortestwahrscheinlichkeit herangezogen

werden muss. Dabei sind einige Parameter zu berücksichtigen, nämlich Alter, Geschlecht und die Art der Beschwerden (nichtanginöse Brustschmerzen, atypische Angina, typische Angina). Weiters beeinflussen die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und das Ruhe-EKG die Vortestwahrscheinlichkeit. Diese kann z. B. bei Männern ab 65 mit typischer Angina und kardiovaskulären Risikofaktoren nahe bei 100 % liegen (und somit keine weitere Untersuchung notwendig machen), bei Frauen um die 35 mit nichtanginösem Brustschmerz und fehlenden Risikofaktoren sowie normalem Ruhe-EKG hingegen bei 3 %.

Die Zielherzfrequenz, die zur Ausbelastung im Rahmen der Ergometrie erreicht werden sollte, beträgt bei Männern 220, bei Frauen 210, jeweils minus Lebensalter, bei einer 48-jährigen Frau z. B. 162/Minute. Tatsache ist jedoch, dass nur 44 % der Untersuchten die Zielherzfrequenz bei der Ergometrie tatsächlich erreichen; ist dies nicht der Fall, so ist die Aussagekraft der Untersuchung natürlich weiter eingeschränkt.

Anhand der Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) lassen sich folgende Gruppen von Patienten unterscheiden:

- VTW > 85 %: KHK kann als vorhanden angenommen werden; keine Ergometrie erforderlich; es besteht die Indikation für eine Koronarangiografie
- VTW < 15 %: KHK sehr unwahrscheinlich; keine weitere Diagnostik erforderlich
- VTW 15–85 %: dies ist der Bereich, in dem eine nichtinvasive Diagnostik sinnvoll ist. Dies kann eine Ergometrie sein, allerdings unter Berücksichtigung der doch relativ niedrigen Sensitivität. Alternativ stehen die funktionellen bildgebenden Verfahren (Stress-Echo, Nuklearmedizin, Stress-MRT, PET) zur Verfügung. Dabei können die Patienten nach VTW nochmals stratifiziert werden: Liegt die VTW zwischen 15 und 65 % (und die linksventrikuläre Auswurfraction ist zumindest 50 %), so wird man eher mit einer Ergometrie beginnen; liegt sie zwischen 65 und 85 %, so ist eher eine weitere funktionelle bildgebende Untersuchung (s. o.) empfehlenswert.

Zu ergänzen ist, dass ein asymptomatischer Patient keine Indikation für eine koronare Abklärung aufweist (Ausnahme: Diabetiker +/- Polyneuropathie).

Risikofaktoren

Die bekannten Risikofaktoren für die Atherosklerose, wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen und Adipositas sind, wie erwähnt, entscheidende Faktoren für die VTW. Dabei spielt der Diabetes eine besondere Rolle, da er das Herz-Kreislauf-Risiko bei Männern um das Dreifache, bei Frauen sogar um das Achtfache steigert. Dies dürfte, soweit bekannt, daran liegen, dass die Standardabweichung der Blutzuckerwerte – und damit die Zahl der Hyper- und Hypoglykämien – bei Frauen erheblich höher ist als bei Männern.

Liegen bereits bekannte atherosklerotische Veränderungen in anderen Gefäßgebieten vor, so steigert dies ebenfalls die VTW, und zwar umso mehr, je mehr Gefäßgebiete (A. carotis, Koronarien, Beinarterien) betroffen sind. ■

Akutes Koronarsyndrom



AUTOR:

PRIM. PRIV.-DOZ. DR. GEORG DELLE KARTH

4. Medizinische Abteilung, KH Hietzing, Wien

E-Mail: Georg.DelleKarth@wienkav.at

LECTURE BOARD:

UNIV.-PROF. DR. IRENE LANG, Wien

PRIM. UNIV.-PROF. DR. THOMAS STEFENELLI, Wien

Die kurzfristige Prognose eines akuten Koronarsyndroms (AKS) ist heute sehr gut. So beträgt die Letalität eines ST-Hebungsinfarkts im Krankenhaus um die 5 %. Andererseits bedeutet das Auftreten eines AKS, quer durch alle Altersgruppen, dass sich die gesamte restliche Lebenserwartung der Betroffenen um 50 % reduziert.

Definitionen

Tabelle 4 zeigt die aktuelle Klassifikation des Myokardinfarkts (MCI) laut Europäischer Kardiologischer Gesellschaft (ESC).

Per definitionem ist das AKS eine Arbeitsdiagnose, der drei Erkrankungen zugrunde liegen können: eine instabile Angina Pectoris (AP), ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Das AKS ist also, sofern ihm eine Plaqueruptur mit Thrombusbildung in einem Koronargefäß zugrunde liegt, unter den Typ 1 des MCI einzuordnen (mit Ausnahme der instabilen AP, bei der ja noch kein Infarktgeschehen vorliegt). Hingegen kann ein MCI bei einer stabilen Koronarstenose, bei der es zu keiner Ruptur und Thrombosierung, sondern vielmehr aufgrund von Belastung zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage kommt, dem Typ 2 zugeordnet werden.

Pathophysiologie

Die pathophysiologisch häufigsten Ursachen für einen koronaren Gefäßverschluss sind die Plaqueruptur und die Plaqueerosion; in beiden Fällen kommt das hochthrombogene Material aus dem Inneren der Plaques in Kontakt mit dem Blut und führt zu akuter Thrombosierung. Dabei sind gefährliche, d. h. rupturgefährdete Plaques nicht jene, die das Lumen besonders stark einengen, sondern jene, die eine dünne fibrotische Kappe haben. Zwei weitere Parameter, die zu instabilen Läsionen führen, sind eine hohe atherogene Belastung und ein sehr enges Gefäß.

Seltener kann auch die verkalkte Plaquekappe sich vorwölben und eine Thrombosierung auslösen. Sehr selten kann es zur spontanen Dissektion eines Koronargefäßes kommen. Immerhin 25 % aller koronaren Gefäßverschlüsse bleiben hinsichtlich des genauen Entstehungsmechanismus ungeklärt.

STEMI

Während noch in den Sechzigerjahren des 20. Jahrhunderts die Therapie des akuten Myokardinfarkts in einigen Wochen strenger Bettruhe bestand, ist heute die primäre Therapie des STEMI die primäre Katheterintervention (PCI). Die Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zur PCI sollte nicht mehr als 120 Minuten (idealerweise < 90 min), die Zeit vom Eintreffen im Zentrum bis zur PCI („door to balloon time“) nicht mehr als 60 Minuten betragen. Wenn eine PCI nicht möglich ist, kann eine systemische thrombolytische Therapie durchgeführt werden. Allerdings sollte auch nach Lyse der Transfer in ein Katheterzentrum angestrebt werden, um bei möglichen Blutungen oder Wiederverschluss des Gefäßes das volle Interventionsspektrum zur Verfügung zu haben. In vielen Fällen kann die Lyse auch bereits im Notarztwagen durchgeführt werden.

Beim ersten medizinischen Kontakt wird bereits die Verabreichung einer dualen Plättcheninhibition empfohlen: Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Loading-Dose von 150–300 mg (oder 80–150 mg i. v.) und ein P2Y12-Inhibitor, ebenfalls in einer Loading-Dose. Hier stehen als orale Substanzen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zur Verfügung, im Katheterlabor als intravenöse Substanz zusätzlich Cangrelor. Prasugrel und Ticagrelor sind potenter als Clopidogrel. Zusätzlich erhält der Patient auf dem Weg zum Katheterlabor auch eine Inhibition des plasmatischen Gerinnungssystems – in der Regel unfraktioniertes Heparin. Grundsätzlich sollte eine Reperfusionstherapie allen Patienten angeboten werden, die eine persistierende ST-Hebung haben und innerhalb von zwölf Stunden nach Beschwerdebeginn ins Zentrum kommen, bzw.

Tab. 4: Klassifikation des Myokardinfarkts (MCI) laut ESC

Typ	Bezeichnung	Erläuterung
1	spontaner MCI	atherosklerotische Plaqueruptur, Ulzeration, Erosion oder Dissektion mit Thrombusbildung und Blockade des koronaren Blutflusses mit konsekutiver Myokardnekrose
2	MCI bei ischämischem Ungleichgewicht	Missverhältnis zwischen O ₂ -Angebot und O ₂ -Verbrauch ohne KHK: Endotheldysfunktion, Koronarspasmen, Embolien, Tachy-/Brady-Arrhythmien, Anämie, respiratorische Insuffizienz, Hypotonie, Hypertonie ± LVH ¹
3	plötzlicher Herztod	nach/während AP ² , mit neuen EKG-Veränderungen, vor Anstieg der Biomarker
4a	MCI assoziiert mit PCI ³	
4b	MCI durch Stentthrombose	
5	MCI bei/nach ACBP ⁴	

¹ linksventrikuläre Hypertrophie; ² Angina Pectoris; ³ perkutane Koronarintervention; ⁴ aortokoronare Bypass-Operation

Quelle: ESC-Pocket-Guidelines 2012

Tab. 5: Risikokriterien bei NSTEMI

Sehr hohes Risiko
Hämodynamische Instabilität oder kardiogener Schock
Rezidivierender oder anhaltender, therapieresistenter Thoraxschmerz
Lebensbedrohliche Arrhythmien oder Herzstillstand
Mechanische Infarktkomplikationen
Akute Herzinsuffizienz
Rezidivierende, dynamische Veränderungen von ST-Strecke und T-Welle, insbesondere mit intermittierenden ST-Hebungen
Hohes Risiko
Anstieg oder Abfall kardialer Troponine, mit MCI vereinbar
Dynamische Veränderungen von ST-Strecke und T-Welle (symptomatisch oder klinisch stumm)
GRACE-Score > 140
Intermediäres Risiko
Diabetes mellitus
Niereninsuffizienz (eGFR ¹ < 60 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)
LVEF ² < 40 % oder bekannte Herzinsuffizienz
Frühe Postinfarktangina
Vorherige PCI ³
Vorherige cABG ⁴
GRACE-Score > 109 und < 140
Niedriges Risiko
Keiner der oben genannten Faktoren

¹ berechnete glomeruläre Filtrationsrate; ² linksventrikuläre Auswurfraction; ³ perkutane Katheterintervention; ⁴ aortokoronarer Bypass

Quelle: Delle Karth

auch über die zwölf Stunden hinaus, wenn anhaltende Beschwerden bestehen. Dabei ist die PCI die Therapie der Wahl.

Im Rahmen der PCI sollte ein Stent verwendet werden, wobei die neuen medikamentenbeschichteten Stents (Drug-eluting Stent) den nicht-beschichteten Stents (Bare-Metal Stent) vorzuziehen sind. Der radiale Zugang ist gegenüber dem femoralen Zugang zu bevorzugen, sofern entsprechende Erfahrung mit dieser Methode besteht.

Für die Thrombusaspiration im Rahmen der PCI gab es zunächst positive Daten, die jedoch durch neuere Studien widerlegt wurden. Es zeigte sich zudem bei Thrombusaspiration eine höhere Schlaganfallrate als bei konventioneller PCI.

Die lokale Verwendung von GPIIb/IIIa-Hemmern scheint zu einer Verkleinerung des Infarktareals zu führen. Große Studien dazu fehlen allerdings.

Eine verzögerte Stentimplantation, einige Tage nachdem das Gefäß in einer primären PCI wieder durchgängig gemacht wurde, verbesserte in einer Studie die Ergebnisse nicht; zudem traten im Follow-up in jener Gruppe, die den Stent verzögert erhalten hatte, mehr ungeplante, neuerliche Revaskularisierungen des Zielgefäßes auf. Umgekehrt war die linksventrikuläre Ventrikelfunktion nach 18 Monaten in der verzögert

gestenteten Gruppe marginal besser als in der Gruppe mit konventioneller PCI.

Ca. 55 % der STEMI-Patienten haben über die Zielläsion hinaus auch eine Beteiligung anderer Koronargefäße, und es zeigte sich langfristig, dass solche Patienten eine höhere Mortalität haben als Patienten mit Eingefäßerkrankung. Inzwischen ist klar, dass bei Mehrgefäßerkrankung auch die anderen, nicht-AKS-auslösenden Gefäße mitbehandelt werden sollten, um die Prognose zu verbessern. Dies wurde auch in einer ganz rezent publizierten Studie (Smits et al., N Engl J Med 2017) bestätigt, in der die Revaskularisation zusätzlicher Gefäße durch Bestimmung der funktionellen Flussreserve (FFR; Messung des Druckgradienten vor und nach einer Stenose) gesteuert wurde.

NSTEMI

Der Nicht-ST-Hebungs-Infarkt, kurz NSTEMI, ist u. a. deshalb komplexer als der STEMI, weil die EKG-Veränderungen weniger eindeutig sind. Zur Diagnostik wird die Klinik herangezogen, weiters das EKG, das Senkungen oder auch temporäre Hebungen (maximal 30 Minuten) der ST-Strecke aufweisen kann, und schließlich als dritte wesentliche Säule die Enzymdiagnostik, hier vor allem die Troponinbestimmung.

Ist das Troponin nicht erhöht und der Beschwerdebeginn bereits länger als sechs Stunden her, so sollten Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden; evtl. kann der GRACE-Score⁶ bestimmt werden, der eine Risikobestimmung erlaubt. Ist der Patient inzwischen beschwerdefrei und der GRACE-Score liegt unter 140 Punkten, so kann er entlassen werden. Das gleiche gilt bei Dauer von weniger als sechs Stunden seit Schmerzbeginn; in diesem Fall wird nach drei Stunden nochmals Troponin bestimmt. Ist hier keine Änderung zu sehen, gilt das oben beschriebene Prozedere.

Ist das Troponin anfangs schon stark erhöht oder bei der zweiten Abnahme nach drei Stunden deutlich angestiegen, so sollte, wenn auch die Klinik dazu passt, gleich invasiv abgeklärt werden. Bei mäßig erhöhtem Troponin kann auch hier nach drei Stunden nochmals eine Bestimmung erfolgen. Ist der Wert unverändert, sollten Differenzialdiagnosen untersucht, ist er weiter angestiegen, invasiv abgeklärt werden.

Es gibt eine Reihe von Risikokriterien, die in **Tabelle 5** aufgezählt sind. Patienten mit sehr hohem Risiko sollten im Grunde genauso wie STEMI-Patienten behandelt und sehr rasch einer PCI zugeführt werden. Patienten mit hohem Risiko sollten innerhalb von 24 Stunden, Patienten mit intermediärem Risiko innerhalb von 72 Stunden invasiv behandelt werden. Patienten mit niedrigem Risiko sollten nach Möglichkeit zuerst nichtinvasiv abgeklärt werden.

Auch der NSTEMI wird mit einer dualen Antiplättchentherapie behandelt, wobei das Preloading hier bei Weitem nicht die Bedeutung wie beim STEMI hat. Bei erhöhtem Blutungsrisiko ist Clopidogrel den anderen P2Y₁₂-Inhibitoren vorzuziehen.

Analog wie beim STEMI sollte die duale Antiplättchentherapie 12 Monate fortgesetzt werden, wobei ein BMS mindestens einen Monat, ein DES mindestens 6 Monate lang behandelt werden sollte. Allerdings sollte die Therapiedauer individuell festgelegt werden. ■

⁶ Der GRACE-Score berücksichtigt folgende Parameter: Alter, Puls, systolischer Blutdruck, Zeichen einer Herzinsuffizienz, Serumkreatinin, ST-Strecken-Veränderung, Troponin und Asystolie bei Aufnahme. Ein Rechner für den GRACE-Score findet sich unter <http://www.gracescore.org/website/WebVersion.aspx>

