

Möglichkeiten und Ansprüche steigern das Behandlungsspektrum

Update Koronare Herzkrankheit 2015

Die koronare Herzkrankheit (KHK) hat eine zunehmende Bedeutung für das Schweizer Gesundheitswesen. Die Zahl der invasiven Koronarangiographien stieg von 36817 im Jahre 2006 auf 46786 im Jahre 2013 an und im gleichen Zeitraum stieg die Zahl der perkutanen Koronarinterventionen von 17061 in 2006 auf 22030 in 2013 an (www.ptca.ch). Diese Zahlen unterstreichen einerseits die sich verändernde Demographie, andererseits aber auch die gestiegenen Möglichkeiten und Ansprüche, das Behandlungsspektrum kontinuierlich zu erweitern.

La maladie coronarienne (CHD) a une importance croissante pour la santé suisse. Le nombre de coronarographies invasives a passé de 36817 en 2006 à 46786 en 2013 et dans la même période le nombre d'interventions coronariennes percutanées est monté de 17061 en 2006 à 22030 en 2013 (www.ptca.ch). Ces chiffres soulignent d'une part l'évolution démographique, d'autre part aussi l'augmentation des possibilités et des exigences d'étendre en continu le spectre du traitement.

Dieser Artikel fasst die moderne Abklärung und Behandlung der KHK im Jahr 2015 zusammen. Wir gehen sowohl auf die stabile KHK als auch auf das akute Koronarsyndrom (ACS) ein und erläutern, wann eine invasive Abklärung sinnvoll bzw. notwendig ist.

Der Patient mit stabiler KHK

Grundsätzlich hat die stabile KHK eine relativ gute Prognose mit einer jährlichen kardialen Mortalität von 0.6–1.4% (1–3), aber es ist wichtig zu realisieren, dass sich die meisten Patienten wegen Symptomen (Druck auf der Brust, Atemnot usw.) präsentieren und die Prognose erst als sekundärer Faktor dazukommt. In der Hausarzt-

praxis sollte eine präzise Anamnese der Beschwerden erhoben werden, da die weiteren Schritte entscheidend davon abhängen. Die Definitionen typischer Angina pectoris, atypischer Angina pectoris und nicht-anginösem Thoraxschmerz sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die klinische Untersuchung (bspw. Vorhandensein eines Systolikums als Hinweis auf eine schwere Aortenstenose) und eine kleine Blutentnahme mit Frage nach Anämie, Diabetes mellitus oder Hypo- oder Hyperthyreose sind in der Hausarztpraxis möglich.

Bei der Weiterabklärung sollte man sich bewusst werden, wie gross die Vortest-Wahrscheinlichkeit ist (Tab. 2) (4). Ein 70- bis 79-jähriger Mann mit typischer Angina-pectoris-Anamnese hat eine Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine KHK von 89% und die Diagnose kann ohne weitere Tests gestellt werden. Die weitere nicht-invasive Diagnostik ist sehr hilfreich, um eine Risiko-Stratifizierung durchzuführen: Eine invasive Koronarangiographie ist bei hoch-pathologischem Belastungs-EKG oder pathologischer Stress-echokardiographie aus prognostischen Gründen indiziert (5).



Dr. med. Florim Cuculi
Luzern



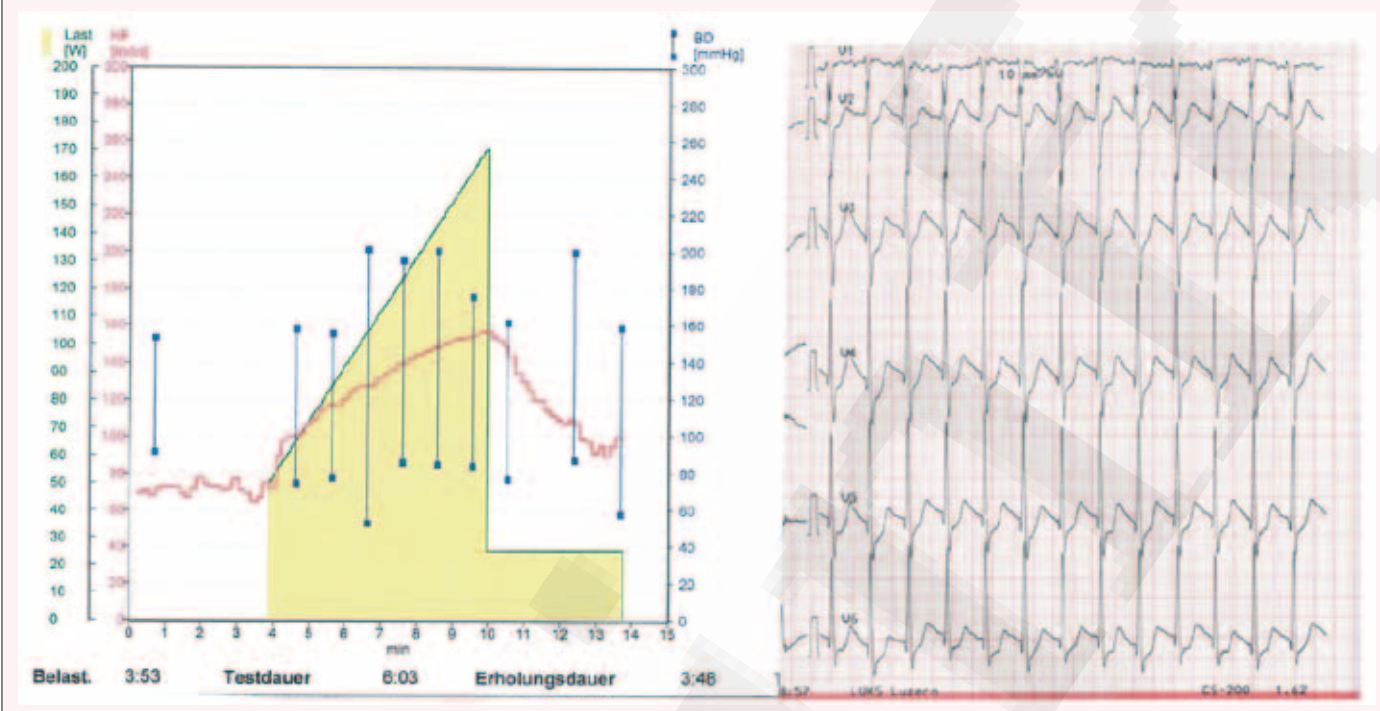
PD Dr. med. Richard Kobza
Luzern

TAB. 1 Klassifizierung von Thoraxschmerzen	
Typische Angina	Erfüllt alle drei Merkmale – retrosternaler Druck, Klemmen, Brennen – provoziert durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress – Ansprechen auf Sistieren der körperlichen Belastung oder Gabe von Nitroglycerin in wenigen Minuten
Atypische Angina	Erfüllt zwei der obengenannten Merkmale
Nicht anginöse Thoraxschmerzen	Erfüllt nur ein obengenanntes Kriterium oder keins davon
Adaptiert nach dem Positionspapier der ESC zur Behandlung von stabiler KHK (5).	

TAB. 2 Klinische Vortest-Wahrscheinlichkeit (%) für eine koronare Herzkrankheit bei Patienten mit stabilen Thoraxschmerzen						
Alter	Typische Angina		Atypische Angina		Nicht anginöse Thoraxschmerzen	
	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

ABB. 1 Beispiel einer pathologischen Ergometrie bei einem Patienten mit typischen Thoraxschmerzen

Der Patient hatte ein retrosternales Klemmen und Atemnot bei maximaler Belastung. Es kam zu einem Blutdruck-Abfall und das EKG bei maximaler Belastung zeigte ST-Senkungen von max. 3 mm in den Ableitungen V5-V6. Die Koronarangiographie ergab eine schwere koronare 3-Gefäss-Erkrankung.



Die Rolle von Echokardiographie, Belastungs-EKG und Stressechokardiographie

Eine Echokardiographie verschafft einen ersten Überblick und kann helfen, Hinweise für eine KHK zu identifizieren (regionale Motilitätsstörung, ausgedünnte Areale als Zeichen von abgelau-fenem Myokardinfarkt usw.). Manchmal sind die Symptome von einem Klappenvitium (Bsp. Aortenstenose) oder einer linksventri-kulären Hypertrophie verursacht und die Echokardiographie hilft, Klarheit zu schaffen.

Das Belastungs-EKG wird als erster Abklärungsschritt bei Pa-tienten mit mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit (15–65%) für eine KHK empfohlen (5) und hat eine sehr gute Spezifität (90%), aber leider eine etwas limitierte Sensitivität (50%). Eine patho-logische Ergometrie ist in Abbildung 1 gezeigt. Alternativ kann als erster Test (besonders bei Patienten, die auf dem Ergometer nicht ausbelastet werden können) eine Stressechokardiographie oder ein anderer Imaging-Stresstest (MRI oder Szintigraphie) durchgeführt werden.

Wann ist ein Herz-CT sinnvoll?

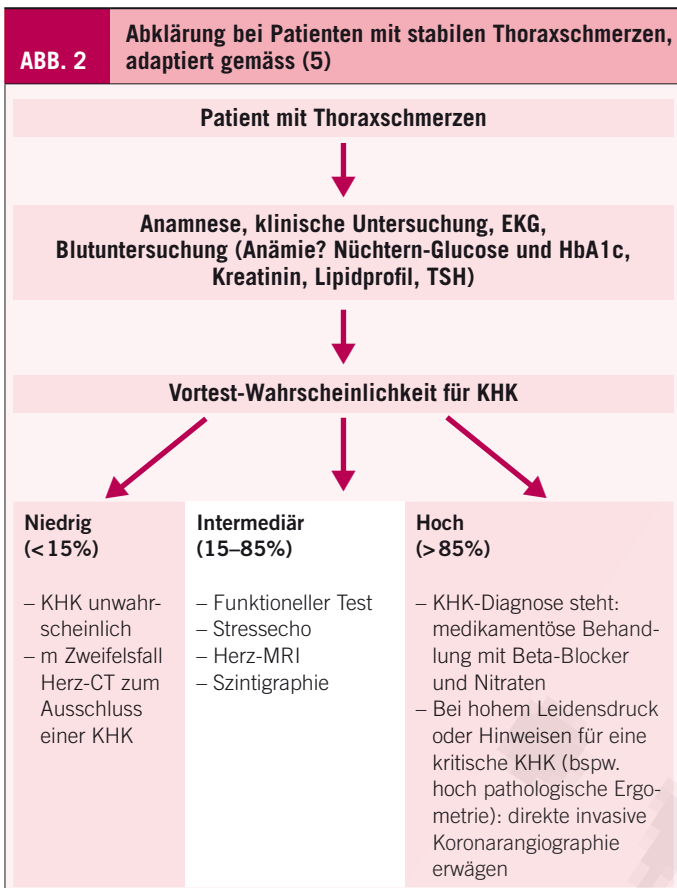
Das Herz-CT hat zwar eine gute Sensitivität (95–99%), aber eine ungenügende Spezifität von 64–83% (5). Aktuell wird das Herz-CT vor allem bei Patienten mit niedriger Vortest-Wahrschein-lichkeit durchgeführt (5). In einer kürzlich publizierten Studie wurden 10000 Patienten mit vermuteter KHK in eine Herz-CT oder eine funktionelle Abklärungsgruppe randomisiert (Belastungs-EKG, Szintigraphie, Stressechokardiographie) (6). Die Vortest-Wahr-scheinlichkeit für eine KHK war 53%. Interessanterweise waren die Outcomes nach zwei Jahren identisch für beide Gruppen, was dafür spricht, dass in der Population mit intermediärem Risiko

eine funktionelle Abklärung weiter wie bisher am meisten Sinn macht. Herz-CT Untersuchungen bei älteren Patienten mit erhöh-tem KHK-Risiko machen wenig Sinn, denn das Vorhandensein von Verkalkungen erschwert die Beurteilung des Koronarlumens – und häufig muss dann mit einer invasiven Koronarangiographie Klar-heit geschaffen werden.

Symptomatische Behandlung der stabilen KHK: Medikamente oder Stent?

Eine kürzlich publizierte Studie des Instituts für Hausarztmedi-zin der Universität Zürich und der Krankenkasse Helsana postu-lierte, dass in der Schweiz zu viele invasive Koronarangiographien durchgeführt werden (7). Die Entscheidung, ob eine invasive Koro-narangiographie Sinn macht, sollte mit jedem Patienten unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses besprochen wer-den. Bei uns im Luzerner Kantonsspital haben die meisten Patienten vor der Koronarangiographie einen funktionellen Test gehabt.

Eine medikamentöse Therapie mit einem Beta-Blocker, Cal-cium-Antagonisten oder einem Nitrat zur Linderung der Symp-tome und Verbesserung der funktionellen Klasse ist auf jeden Fall sinnvoll, da ein invasives Vorgehen die Prognose nicht ver-bessert (1). Falls die medikamentöse Therapie aber keine Früchte trägt, dann sollte man aus symptomatischen Gründen eine invasive Abklärung und Behandlung ernsthaft in Erwägung ziehen. Dies gilt auch für ältere Patienten: Sie sind besonders schwierig abzuklären, da sie einerseits eine sehr hohe Prävalenz an KHK haben, aber sich häufig eher atypisch präsentieren. Auch wenn das Risiko eines inva-siven Vorgehens bei dieser Population etwas höher ist, macht eine perkutane Behandlung bei invalidisierender Angina pectoris auch bei einer 90-jährigen Patientin in gewissen Fällen durchaus Sinn.



Eine Zusammenfassung der Abklärung und Behandlung der stabilen KHK ist in Abbildung 2 dargestellt.

Transfemoraler vs. Transradialer Zugang

Traditionellerweise wurde die Koronarangiographie- und Angioplastie über die Arteria femoralis durchgeführt, aber der transradiale Zugang hat in den letzten Jahren auch in der Schweiz zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der transradiale Zugang bietet mehr Sicherheit für den Patienten, da die Blutungsgefahr deutlich tiefer ist und beim ST-Hebungsinfarkt ist der transradiale Zugang mit einer tieferen Mortalität assoziiert (8). Allerdings kommen die Vorteile des transradialen Zugangs nur dann zum Tragen wenn die Untersuchung von einem im transradialen Approach erfahrenen Untersucher durchgeführt wird (9).

Akutes Koronarsyndrom: Prasugrel und Ticagrelor sind besser als Clopidogrel

Sowohl Prasugrel (10) als auch Ticagrelor (11) waren dem Clopidogrel in der TRITON-TIMI 38 und der PLATO Studie überlegen und werden von der ESC für die Behandlung des ACS gegenüber Clopidogrel bevorzugt. Obwohl es keine Vergleichsstudie zwischen Prasugrel und Ticagrelor gibt, schneidet Ticagrelor im indirekten Vergleich etwas besser ab, da einerseits in der PLATO Studie die Mortalität reduziert werden konnte und andererseits die Blutungsrate von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel nicht erhöht war. Der Nachteil von Ticagrelor ist die erhöhte Rate an Dyspnoe durch die vermehrte Konzentration von Adenosin im intrazellulären Raum (12). In solchen Fällen sollte einerseits zur Sicherung der Diagnose andererseits auch zur Erhöhung des Patienten-Komforts auf Prasugrel oder Clopidogrel gewechselt werden.

Die Vorbehandlung mit Prasugrel oder Ticagrelor beim ACS bringt keine Vorteile

Die Frage, ob eine Vorbehandlung mit einem P2Y12-Inhibitor bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) oder STEMI mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist, wurde in der ACCOAST-Studie (13) (Vorbehandlung mit Prasugrel bei NSTEMI) und in der ATLANTIC-Studie (14) (Vorbehandlung mit Ticagrelor bei STEMI) untersucht. Die Resultate beider Studien waren negativ. Allerdings wurde in der ATLANTIC-Studie die Rate der frühen Stent-Thrombosen signifikant reduziert (14).

Welche Antiplättchen-Therapie und für wie lange?

In den kürzlich publizierten Richtlinien der ESC wird bei St. n. Implantation eines medikamentös beschichteten Stents (DES) bei stabiler KHK eine doppelte Antiplättchen-Therapie von 6 Monaten empfohlen. Bei ACS werden grundsätzlich 12 Monate für eine doppelte Antiplättchen-Therapie empfohlen (15).

In der kürzlich publizierten DAPT-Studie wurden fast 10000 Patienten mit stabiler KHK oder ACS zu 30 vs. 12 Monaten doppelter Antiplättchen-Therapie randomisiert. Zwar konnten wichtige ischämische Endpunkte reduziert werden (Stent-Thrombose von 1.4 auf 0.4%, $p < 0.001$; Mortalität von 2.0 auf 1.5 %, $p = 0.05$), aber dies auf Kosten einer erhöhten Blutungsrate (2.5 vs. 1.6 %, $p = 0.001$) (16).

Während in der DAPT-Studie zusätzlich zum Aspirin Clopidogrel oder Prasugrel gegeben wurde, untersuchte die kürzlich publizierte PEGASUS-Studie den zusätzlichen Effekt von Ticagrelor 90 mg oder 60 mg zweimal täglich vs. Placebo bei Patienten 1–3 Jahre nach Myokardinfarkt. Auch in der PEGASUS-Studie wurden wichtige ischämische Endpunkte reduziert, allerdings betrug die Rate der TIMI-Major-Blutungen 1.06% bei Patienten mit Aspirin-Therapie und 2.6 % bei Patienten mit Aspirin plus Ticagrelor 90 mg zweimal täglich ($p < 0.001$) (17).

Längere doppelte Antiplättchen-Aggregation kann die Prognose verbessern, aber die Herausforderung in der Zukunft wird sein, die Patienten zu identifizieren, die von einer länger dauernden doppelten Antiplättchen-Therapie am meisten profitieren.

Triple-Therapie: Fluch oder Segen?

Die Triple-Therapie nach der Implantation eines Stents (Aspirin cardio, Clopidogrel und orale Antikoagulation) ist mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert (18). Die Blutungstendenz ist in den ersten Monaten am höchsten (> 20 %) und stabilisiert sich im Verlauf auf einem relativ hohen Niveau (19). Die randomisierte WOEST-Studie zeigte, dass man nach Stent-Implantation bei stabiler KHK auf eine Triple-Therapie verzichten und nur mit Marcoumar und Clopidogrel behandeln kann (20). Die ESC empfiehlt auch bei erhöhtem Blutungsrisiko eine Triple-Therapie von mindestens einem Monat (15). Wahrscheinlich ist die Behandlung mit einem (N)OAK und Clopidogrel eine sichere Alternative zur Triple-Therapie bei ACS, aber dies muss in einer prospektiv randomisierten Studie noch untersucht werden.

Bioresorbierbare Stents

Die interventionelle Kardiologie hat die Behandlung der koronaren Herzkrankheit revolutioniert. Mit der Entwicklung der Stent-Technologie ist auch das Spektrum der Patienten, die mit einer PCI behandelt werden können, breiter geworden. Die Stents der neues-

ten Generation sind sicher und ermöglichen die Behandlung fast aller Patienten mit akuter oder chronischer KHK. Was aber bedacht werden muss, sind die langfristigen Auswirkungen eines permanenten Fremdkörpers in der Koronararterie. Einerseits bleibt das Risiko einer Stent-Thrombose auch mit der neuesten Generation an DES bestehen. Andererseits ist gut bekannt, dass die Vasomotrik durch den Stent gestört ist.

Die bioresorbierbaren Scaffolds wurden vor wenigen Jahren in die interventionelle Kardiologie eingeführt und erste Studien haben vielversprechende Resultate gezeigt (21). Der theoretische Vorteil der Scaffolds ist deren komplette Auflösung nach wenigen Jahren, sodass die Hoffnung besteht, langfristige Probleme umgehen zu können.

Dr. med. Florim Cuculi
PD Dr. med. Richard Kobza
 Herzzentrum Luzern
 Luzerner Kantonsspital
 richard.kobza@luks.ch

Literatur:

1. Boden WE et al. and Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16
2. Group BDS et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503-15
3. Henderson RA et al. and Second Randomized Intervention Treatment of Angina Trial P. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42:1161-70
4. Genders TS et al. and Consortium CAD. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. Eur Heart J 2011;32:1316-30
5. Task Force M, Montalescot G et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003
6. Douglas PS et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2015
7. Chmiel C et al. Appropriateness of diagnostic coronary angiography as a measure of cardiac ischemia testing in non-emergency patients - a retrospective cross-sectional analysis. PloS one 2015;10:e0117172
8. Romagnoli E et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. J Am Coll Cardiol 2012;60:2481-9
9. Hamon M et al. European Association of Percutaneous Cardiovascular I, Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of C and Working Group on Thrombosis on the European Society of C. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care** and Thrombosis of the European Society of Cardiology. EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2013;8:1242-51
10. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15
11. Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57
12. Praxmarer V et al. Dyspnoe nach akutem Koronarsyndrom: ein Ticagrelor denken. Med Forum 2015;15:186-7
13. Montalescot G et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:999-1010
14. Montalescot G et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2014;371:1016-27
15. Windecker S, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619
16. Mauri L et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155-66
17. Bonaca MP et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015
18. Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Int Med. 2010;170:1433-41
19. Lamberts M et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation 2012;126:1185-93
20. Dewilde WJ et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107-15
21. Serruys PW et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. Lancet.2015;385:43-54

Take-Home Message

- ◆ Patienten mit stabiler KHK haben eine gute Prognose mit einer jährlichen kardialen Mortalität von 0.6–1.4%
- ◆ Ein Herz-CT macht vor allem bei Patienten mit niedriger Vortest-Wahrscheinlichkeit zum Ausschluss der KHK Sinn
- ◆ Patienten mit mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit sollten eine funktionelle Abklärung, bspw. Ergometrie und Stressechokardiographie, erhalten
- ◆ Eine Echokardiographie hilft in der Abklärung und schliesst andere Ursachen für die Symptome des Patienten (Klappenvitien, Kardiomyopathien) aus
- ◆ Eine invasive Abklärung und Behandlung sollte entweder aus prognostischen Gründen erfolgen bei Hinweisen für eine kritische KHK mit grosser Ischämie-Zone oder zur Behandlung der Symptome, falls sich diese nicht medikamentös beherrschen lassen
- ◆ Die Durchführung der Koronarangiographie und PTCA über die Arteria radialis verhindert Komplikationen, bedeutet mehr Komfort für den Patienten und ist beim akuten STEMI mit einem Überlebensvorteil assoziiert
- ◆ Komplett bioresorbierbare Stents (Scaffolds) eröffnen ein neues Kapitel in der interventionellen Kardiologie, aber ihre Überlegenheit muss noch in prospektiven Studien nachgewiesen werden

Message à retenir

- ◆ Les patients atteints de maladie coronarienne stable ont un bon pronostic avec une mortalité cardiaque annuelle de 0,6 à 1,4%
- ◆ Un CT cardiaque fait du sens pour l'exclusion d'une CHD particulièrement chez les patients avec une faible probabilité pré-test
- ◆ Les patients avec probabilité pré-test intermédiaire devraient avoir une clarification fonctionnelle, par exemple par ergométrie et échocardiographie de stress
- ◆ L'échocardiographie aide dans le diagnostic et exclut les autres causes des symptômes du patient (maladie valvulaire, cardiomyopathies)
- ◆ Une évaluation et un traitement invasif devraient être faits soit pour des raisons pronostiques lors de signes d'une maladie coronarienne critique avec grande zone ischémique ou pour le traitement des symptômes, quand ceux-ci ne peuvent pas être traités de façon médicamenteuse
- ◆ L'exécution de la coronarographie et de la PTCA par l'artère radialis empêche les complications et signifie plus de confort pour le patient et est associée avec un avantage de survie lors de STEMI aiguë
- ◆ Les stents totalement biorésorbables (échafaudages) ouvrent un nouveau chapitre en cardiologie interventionnelle, mais leur supériorité doit encore être démontrée dans des études prospectives