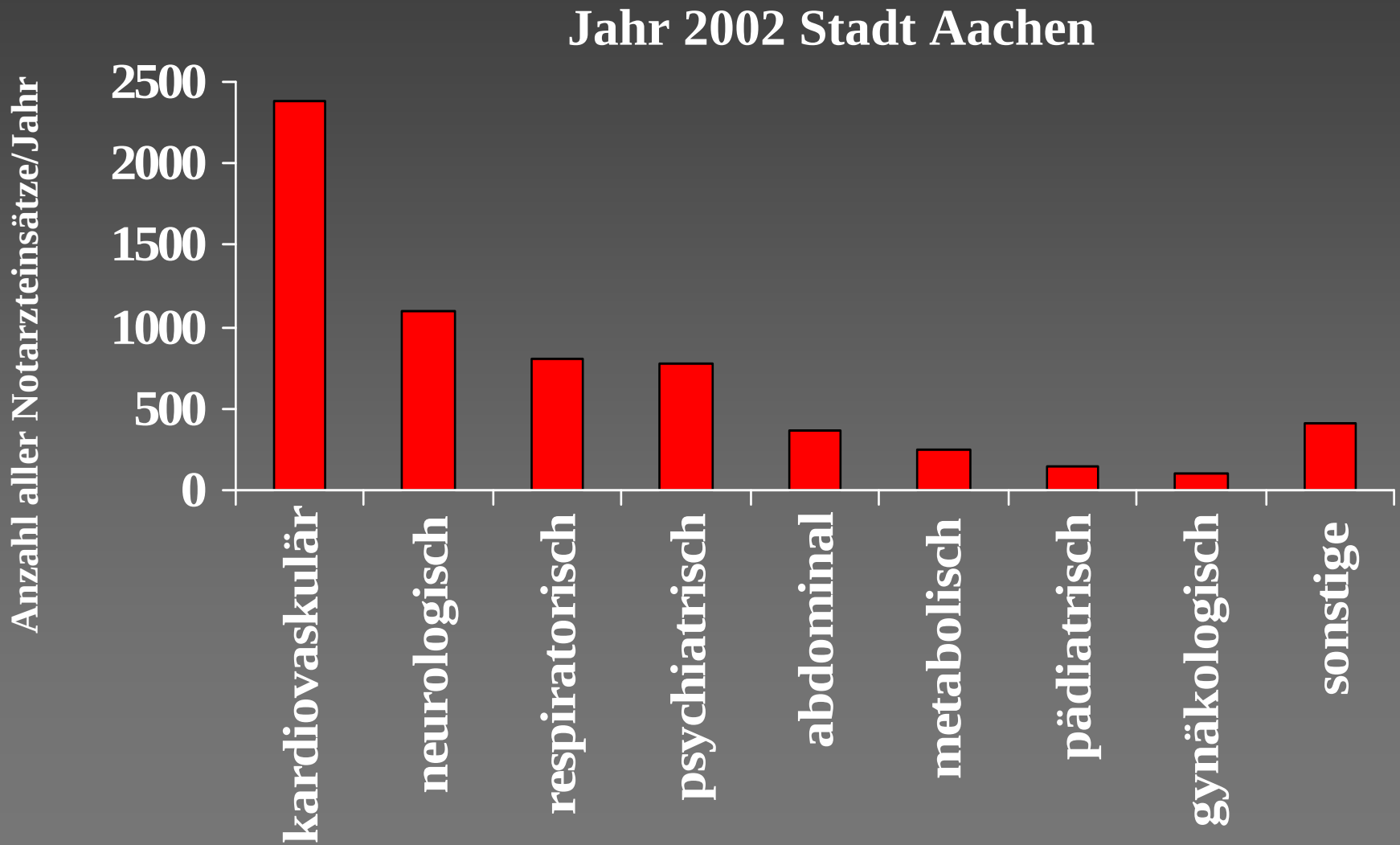


Akutes Koronarsyndrom

Medikamentöse Begleittherapie – Was ist neu und relevant für den Rettungsdienst?

Holger Thiele

Häufigkeit kardiovaskuläre Einsatzgründe im Notarztdienst



Präsentation

Ischämie-Symptomatik

Arbeits-Diagn.

Akutes Koronarsyndrom

EKG

Keine ST-Hebung

ST-Hebung

Biochem. Marker

NSTEMI

STEMI

End-Dg

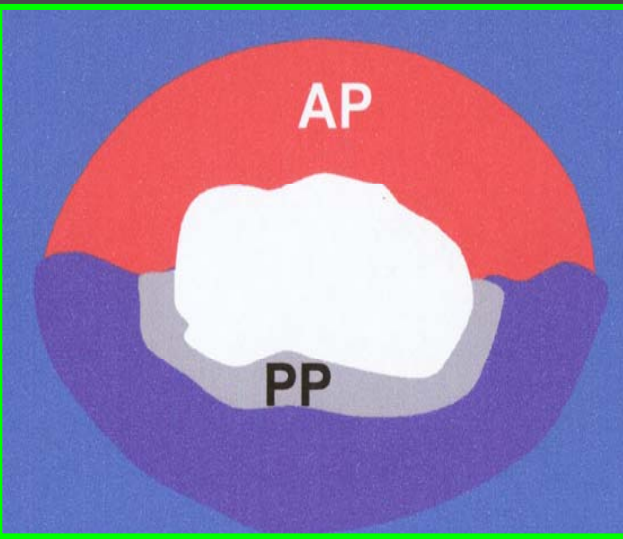
Instabile Angina

NQ-MI

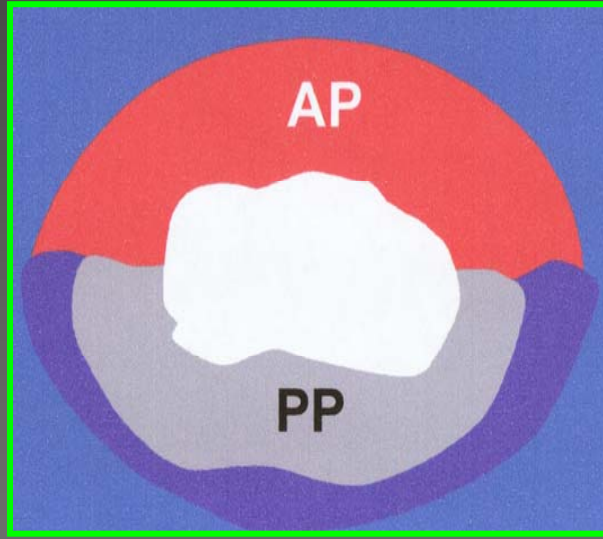
Myokardinfarkt

Qw-MI

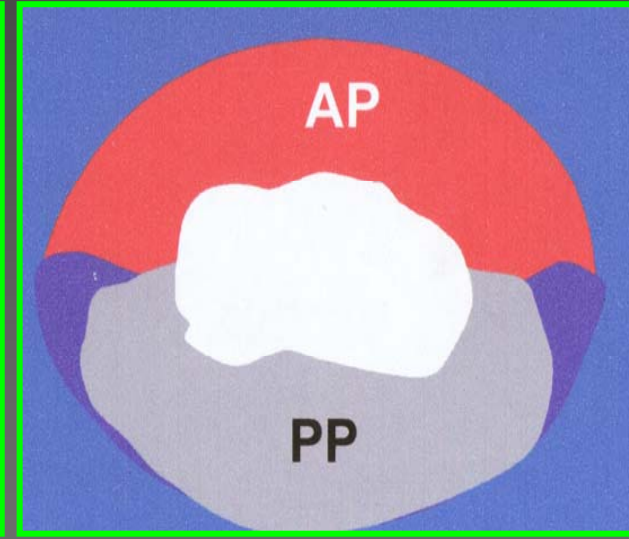
Wellenfrontphänomenen - Tierversuch



40 Min.
ca. 25% Nekrose

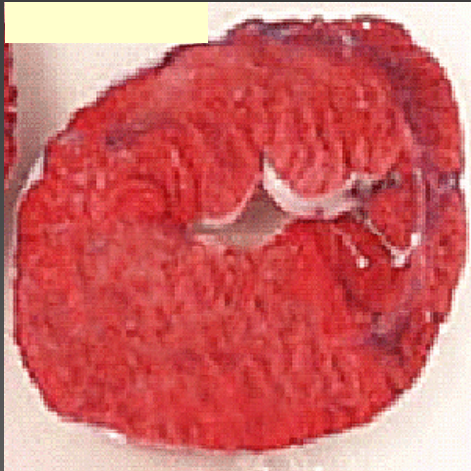


3 h
ca. 60% Nekrose

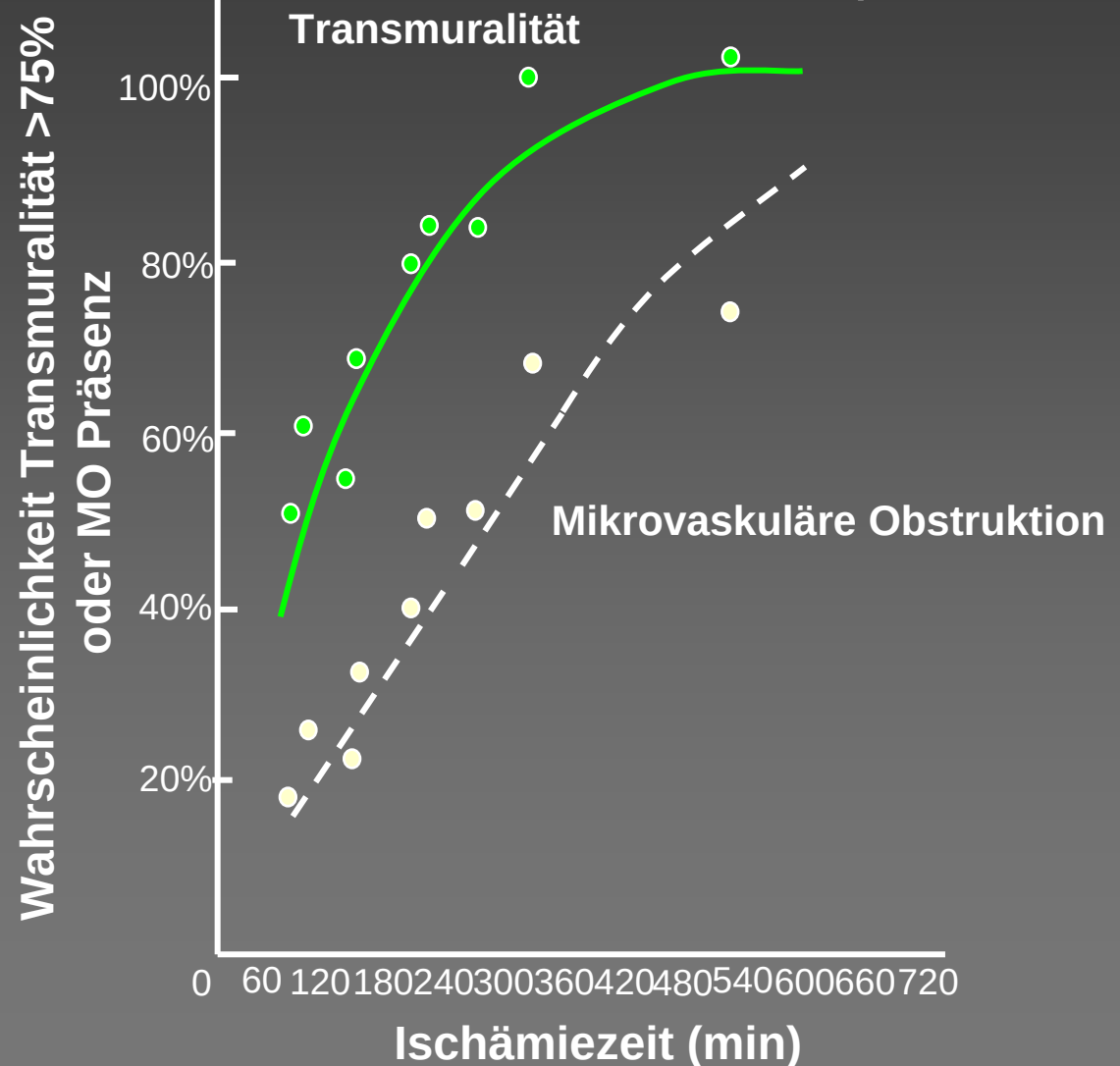


24 h
>90% Nekrose

Wellenfrontphänomen – Humane Daten

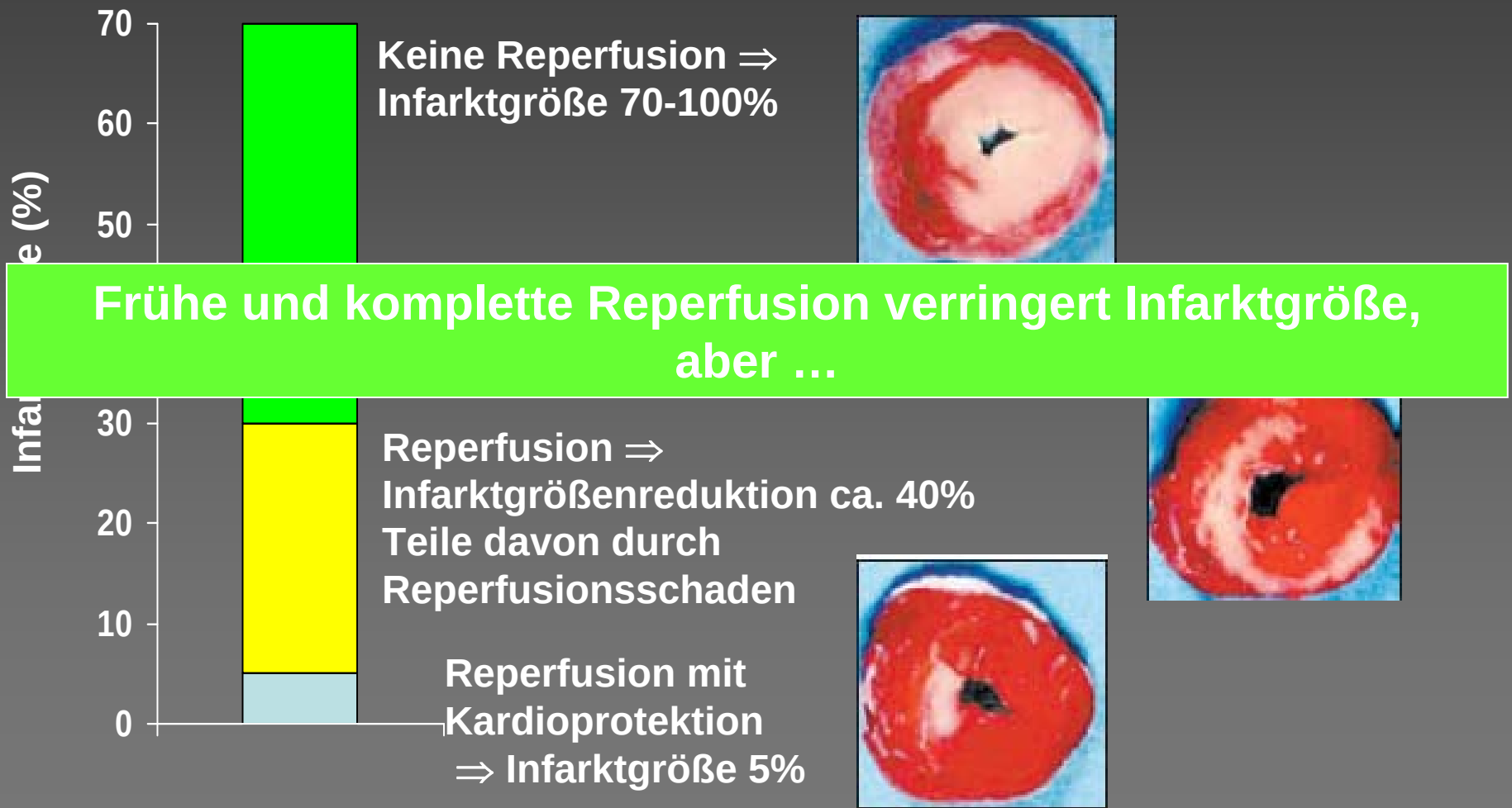


MRT bei 77 STEMI-Patienten mit primärer PCI

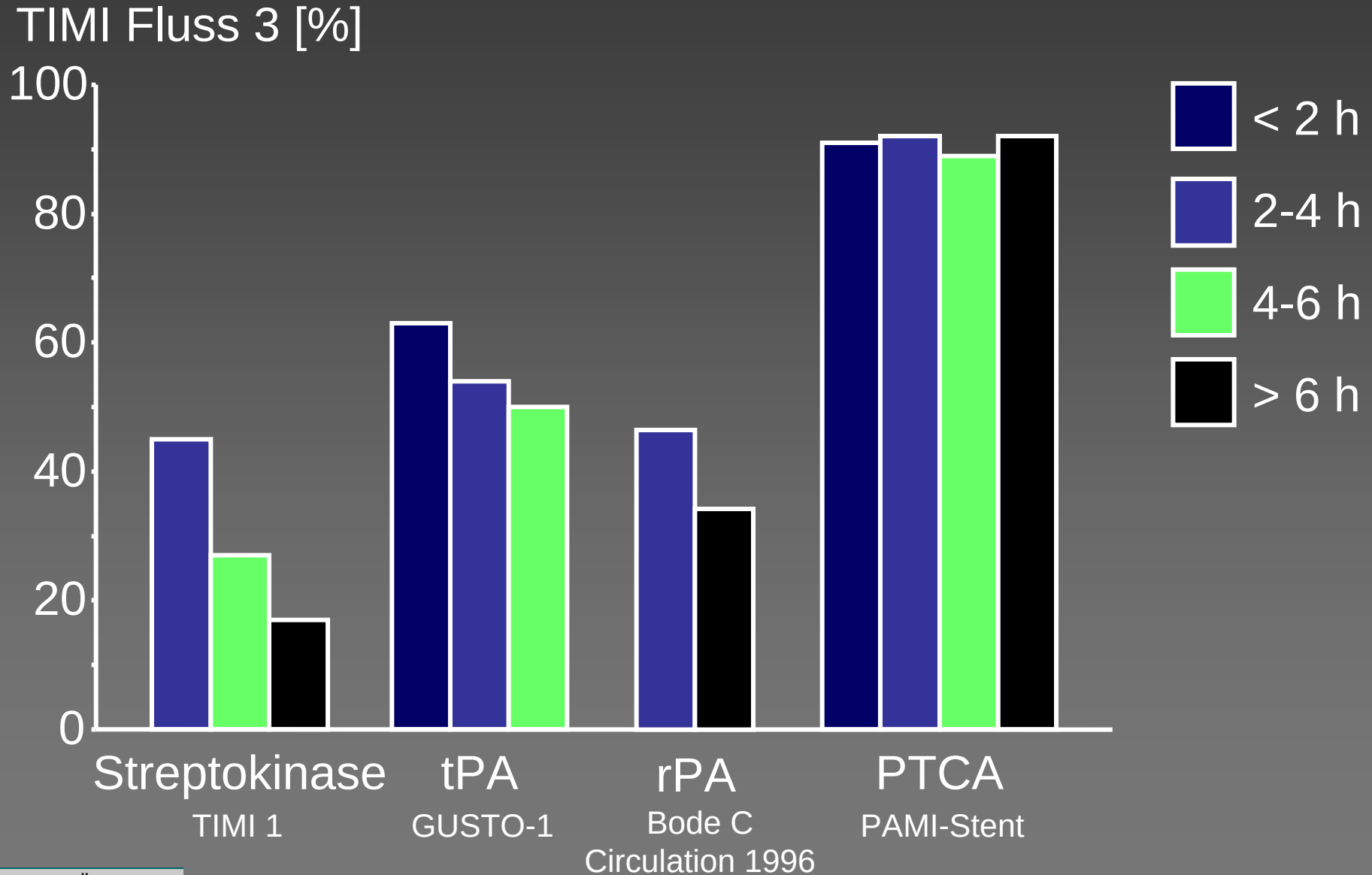


Tarantini JACC 2005;46:1129-1235

Effekte der Reperfusion

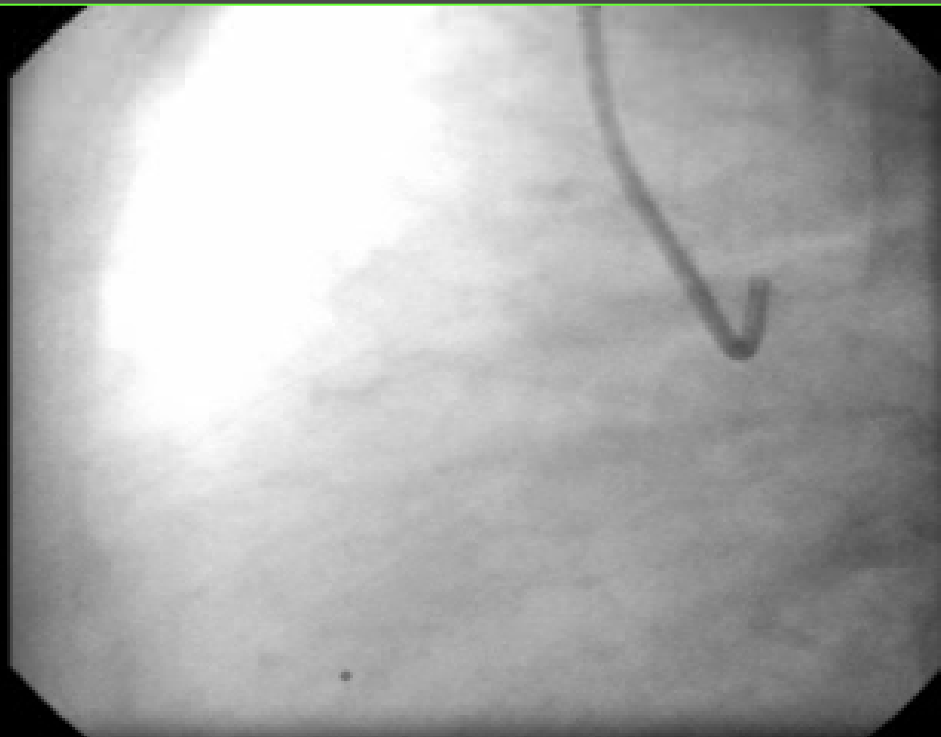


Zeitverzögerung und Offenheit IRA

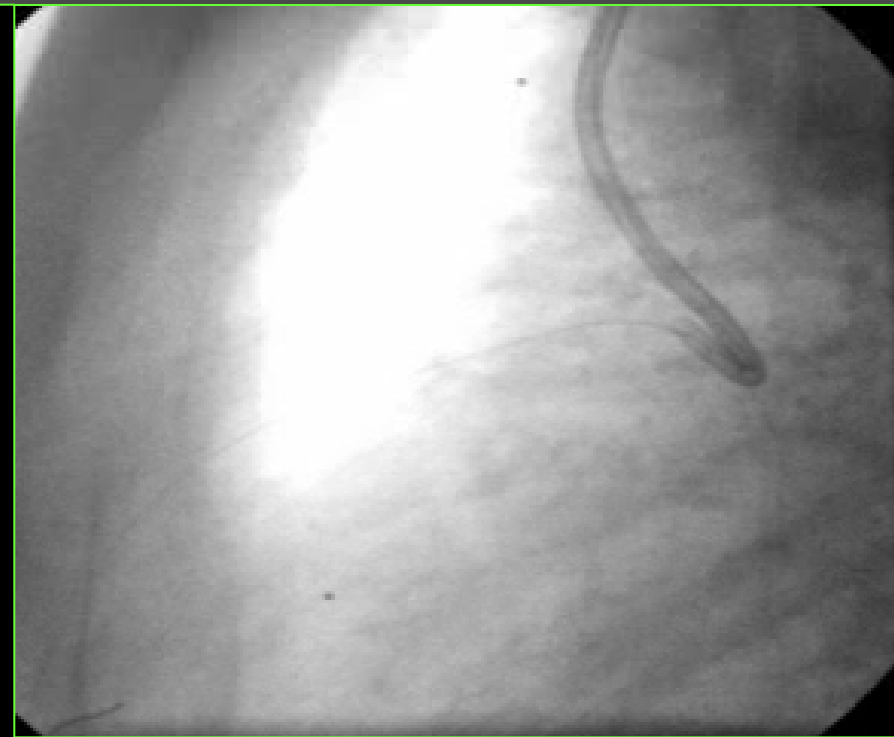


Akuter Vorderwandinfarkt - TIMI-Fluss

Prä-PCI

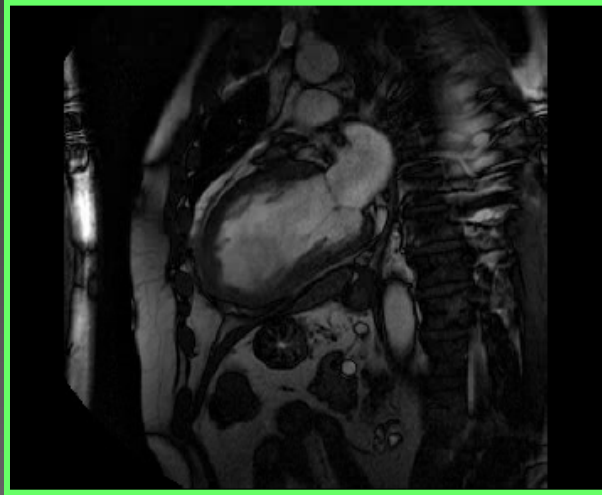


Post-PCI

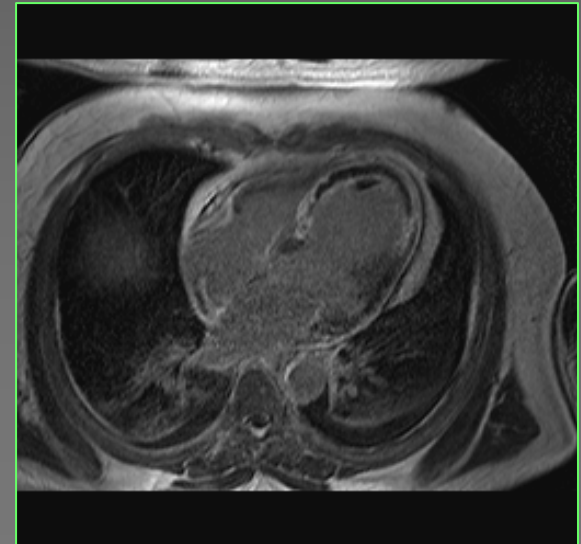
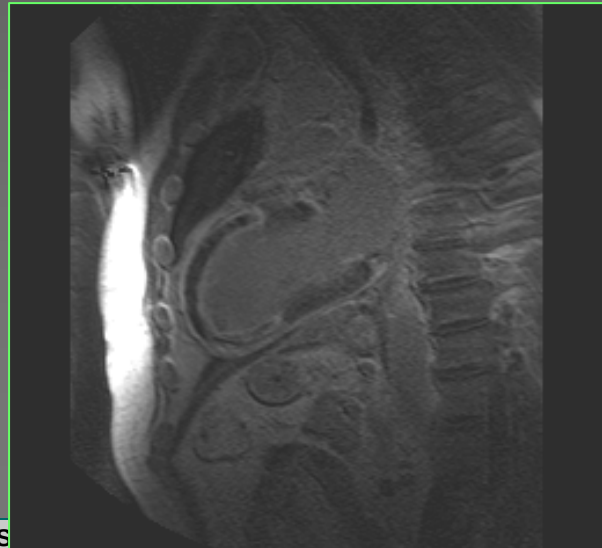
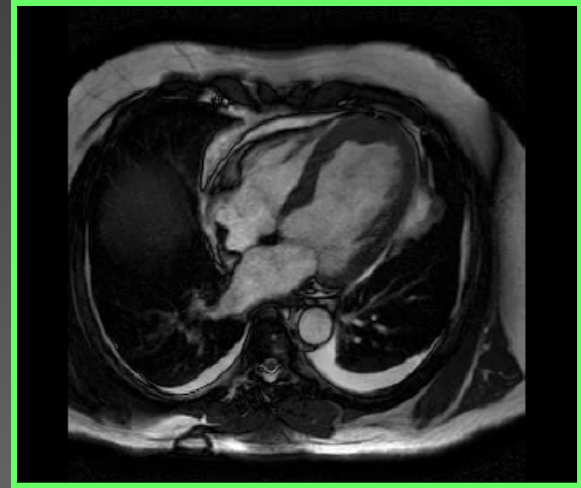


MRT - Mikrovaskuläre Obstruktion

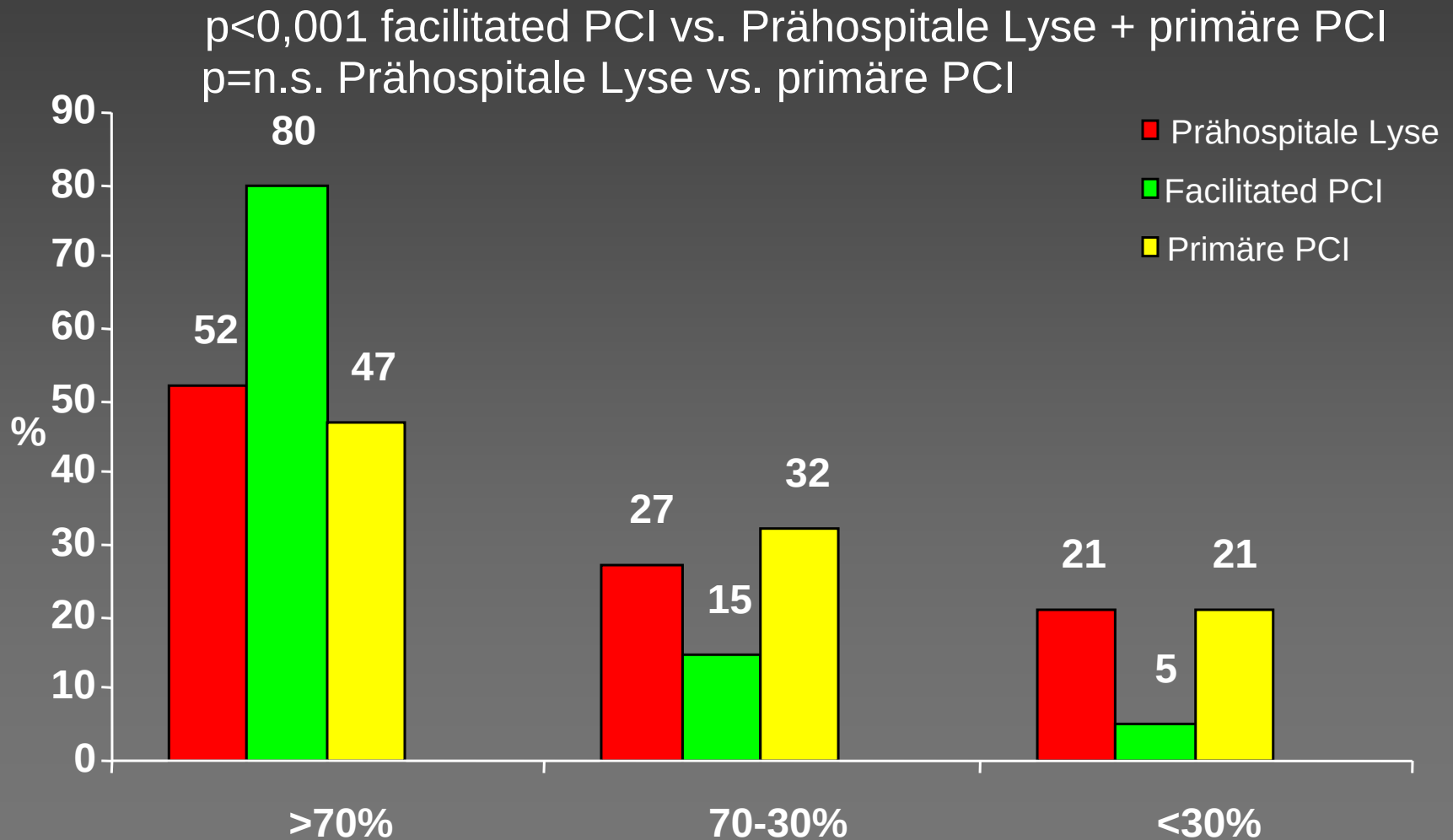
2-Kammer-Blick



4-Kammer-Blick

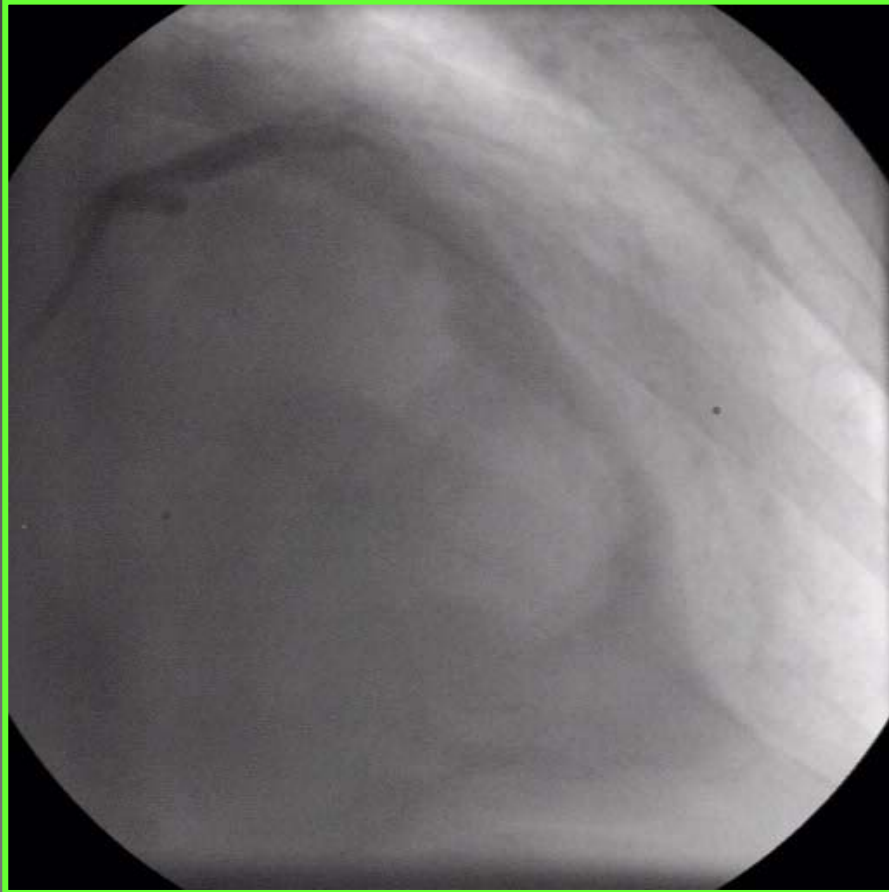


Inkomplette Reperfusion trotz TIMI-3-Fluss

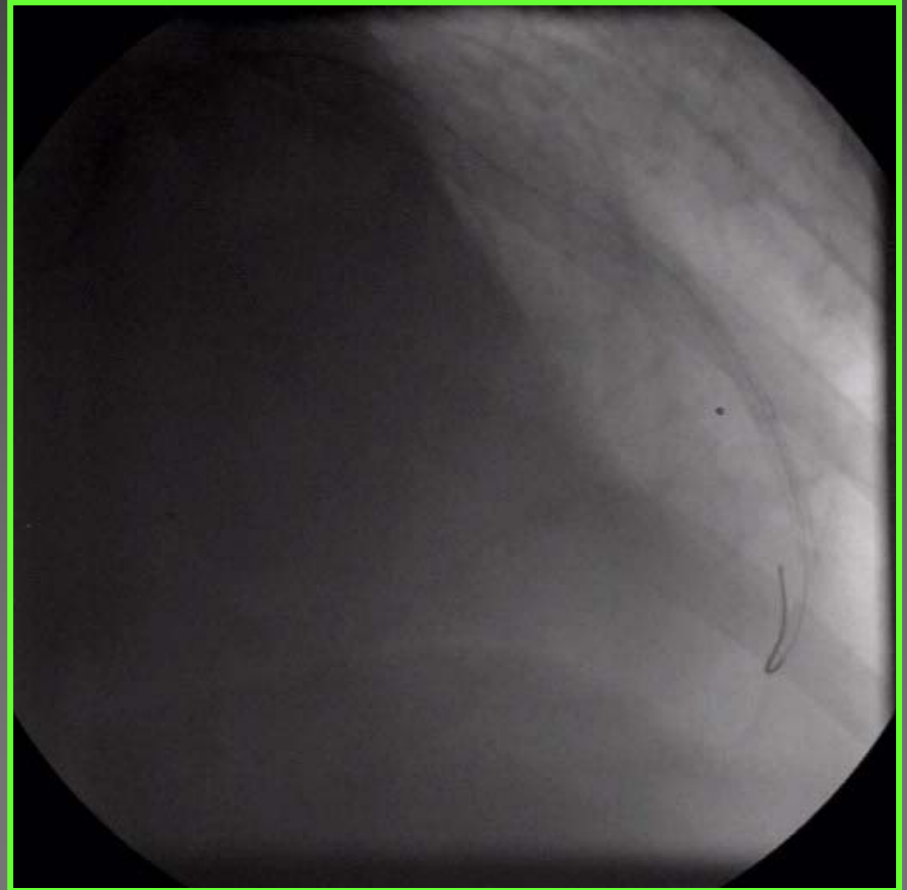


Akuter Vorderwandinfarkt - TIMI-Fluss

Prä-PCI



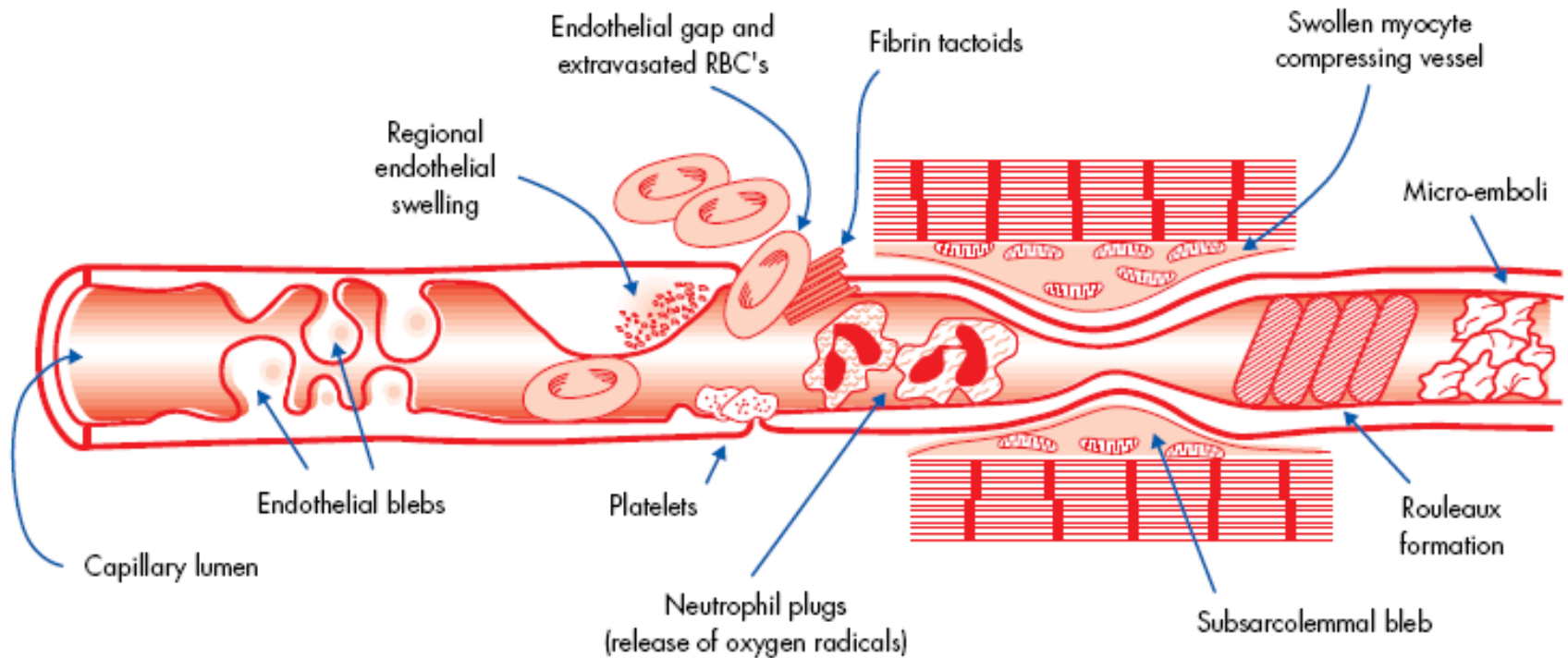
Post-PCI



Reperfusionsschaden + No-Reflow

- Endotheliale Schwellung
- Mikrovaskuläre Spasmen
- Gewebsödem
- Oxidativer Stress
- Ca^{2+} -Überladung
- pH-Paradox
- Inflammation
- Distale Embolisation Atherome und Thromben
- Mikrovaskuläres Plugging Plättchen + Leukos

No-Reflow



Studien zur Reduktion Reperfusionsschaden

Antioxidantien

Superoxiddismutase
Trimetazidine
Allopurinol
Edavarone

Metabolische Modulation

Glukose-Insulin-Kalium

Reduktion Ca²⁺-Überladung

Diltiazem
Na⁺-H⁺-Austausch-Hemmer
(Cariporide, Eniporide)
MCC-135

Antiinflammatorische Agenzien

Anti-CD-18-AK
Anti-CD-11

**Teilweise positive Effekte im Tierversuch bzw. Pilot-Studien –
Keine große Studie mit positivem Ergebnis**

Santoro et al
Antman et al

Nicorandil (KATP-Kanal-Öffner)

Ono et al
Ishii et al
Kitakaze et al

Adenosin
Antibiotika

Hyperoxygenierung

AMI-HOT

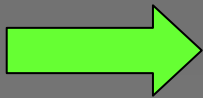
Therapeutische Hypothermie

Dixon et al
O'Neill et al
Ly et al

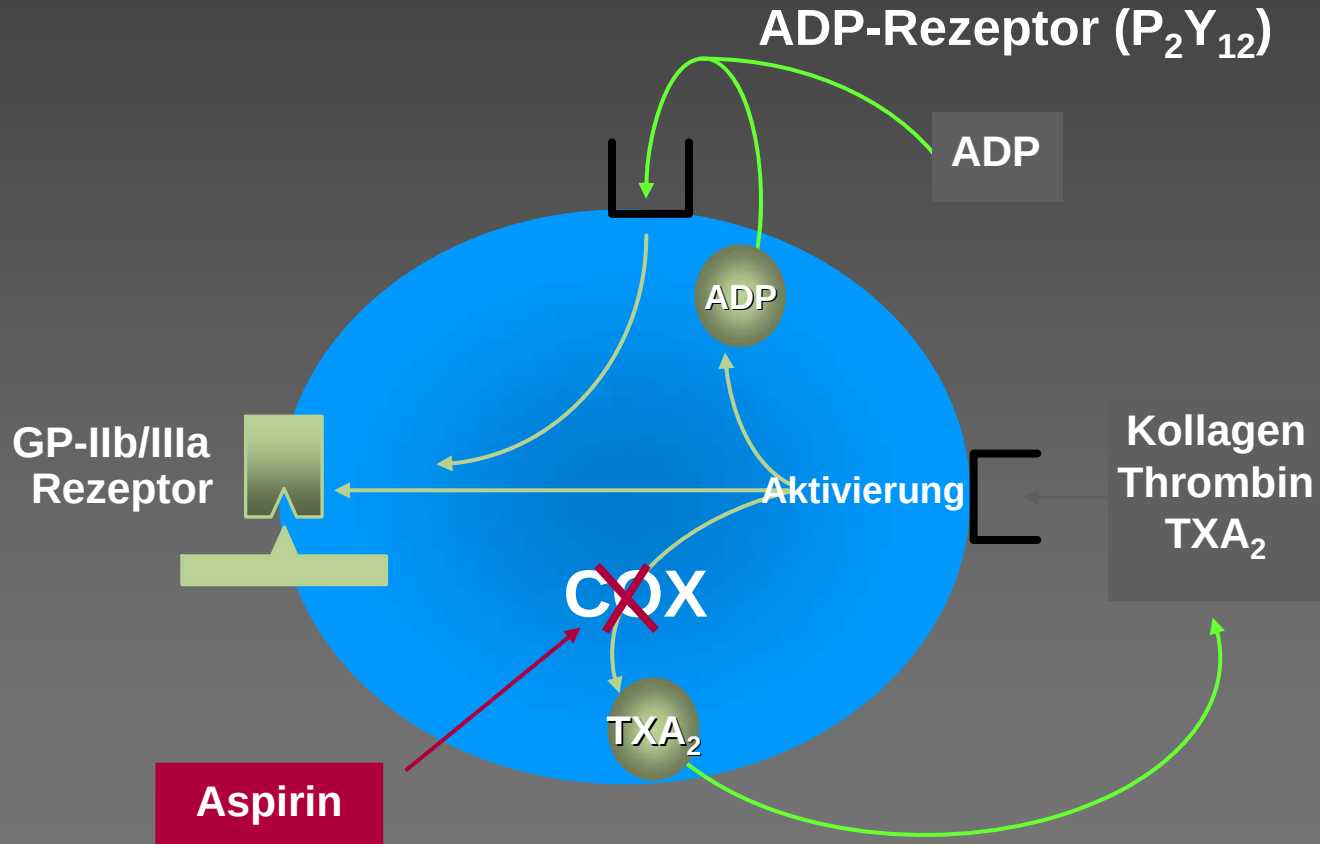
Yellon et al. NEJM 2007;357:1121-1135

Reperfusionsschaden

- Endotheliale Schwellung
- Mikrovaskuläre Spasmen
- Gewebsödem
- Oxidativer Stress
- Ca^{2+} -Überladung
- pH-Paradox
- Inflammation
- Distale Embolisation Atherome und Thromben
- Mikrovaskuläres Plugging Plättchen + Leukos

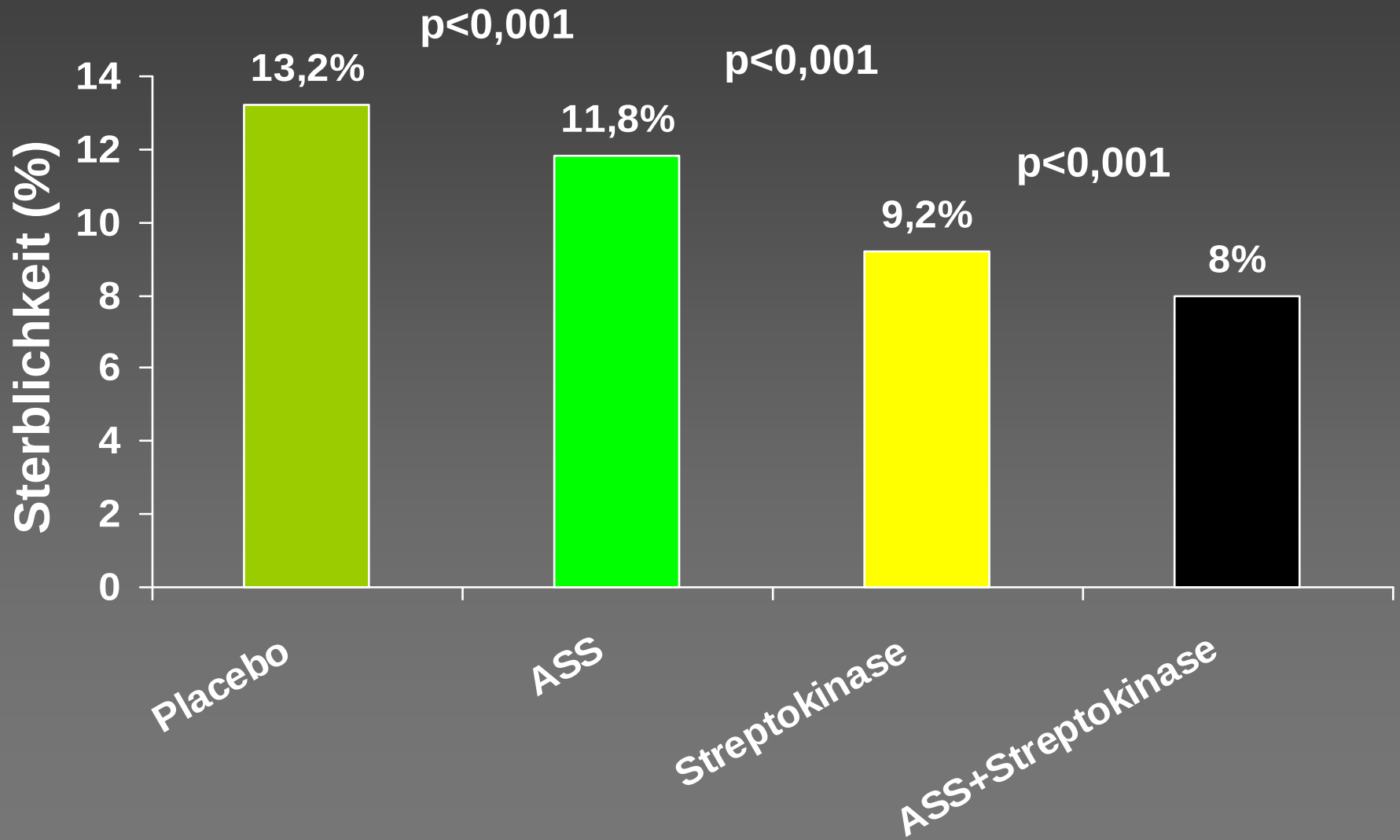


Antiplättchen-Therapie

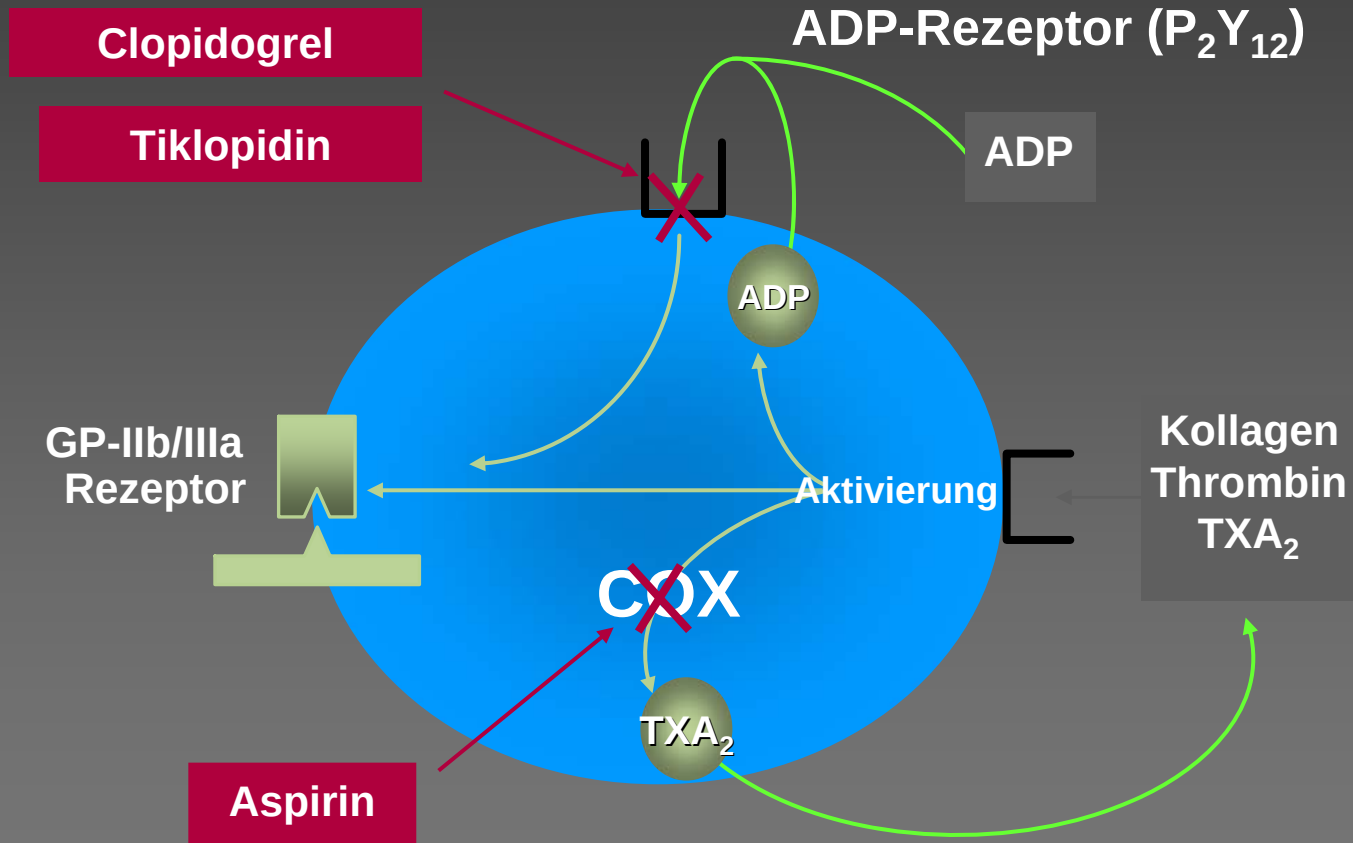


ADP = Adenosindiphosphat, TXA₂ = Thromboxan A₂, COX = Cyclooxygenase.

Mortalitätsreduktion durch Lyse + ASS

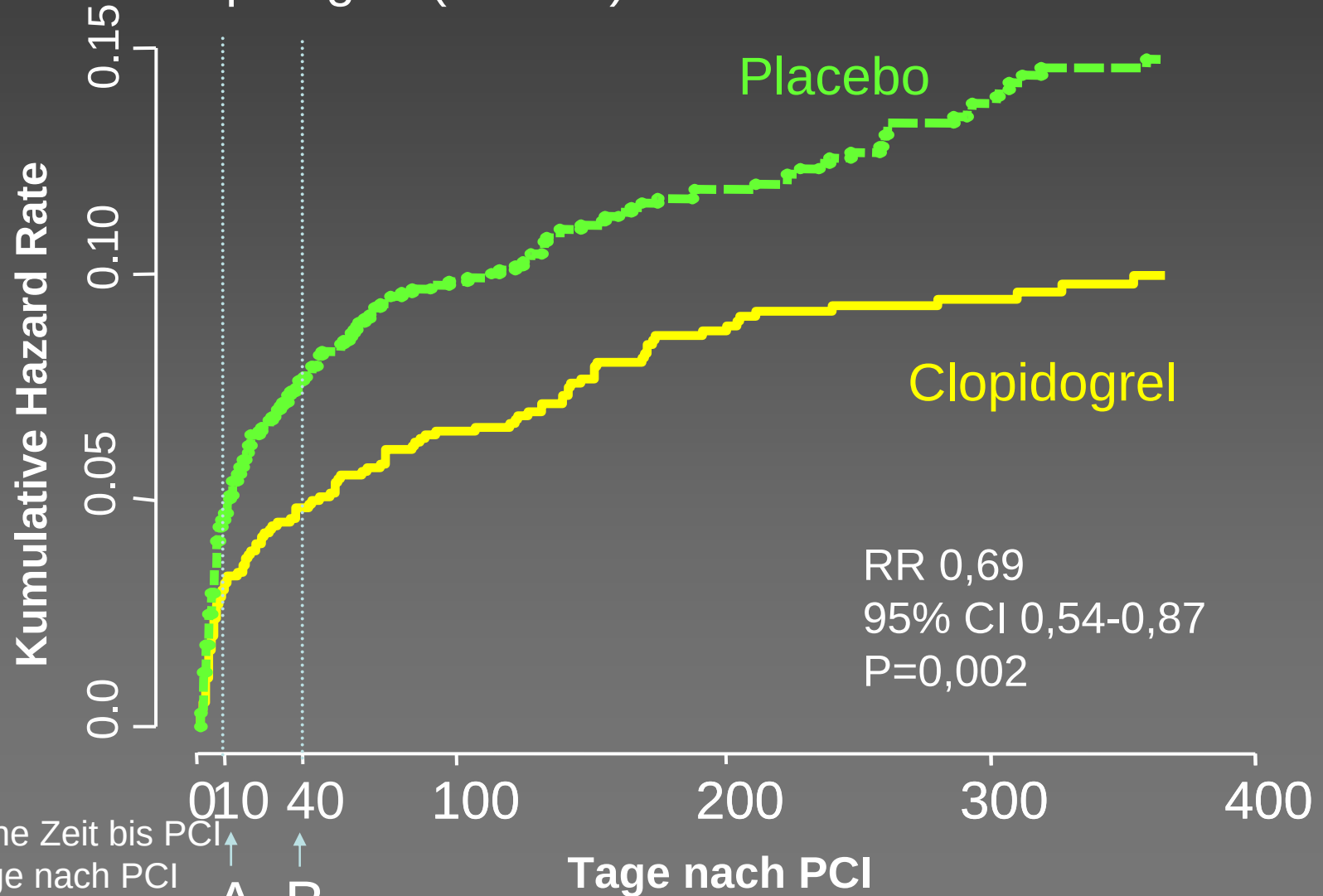


Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat, TXA₂ = Thromboxan A₂, COX = Cyclooxygenase.

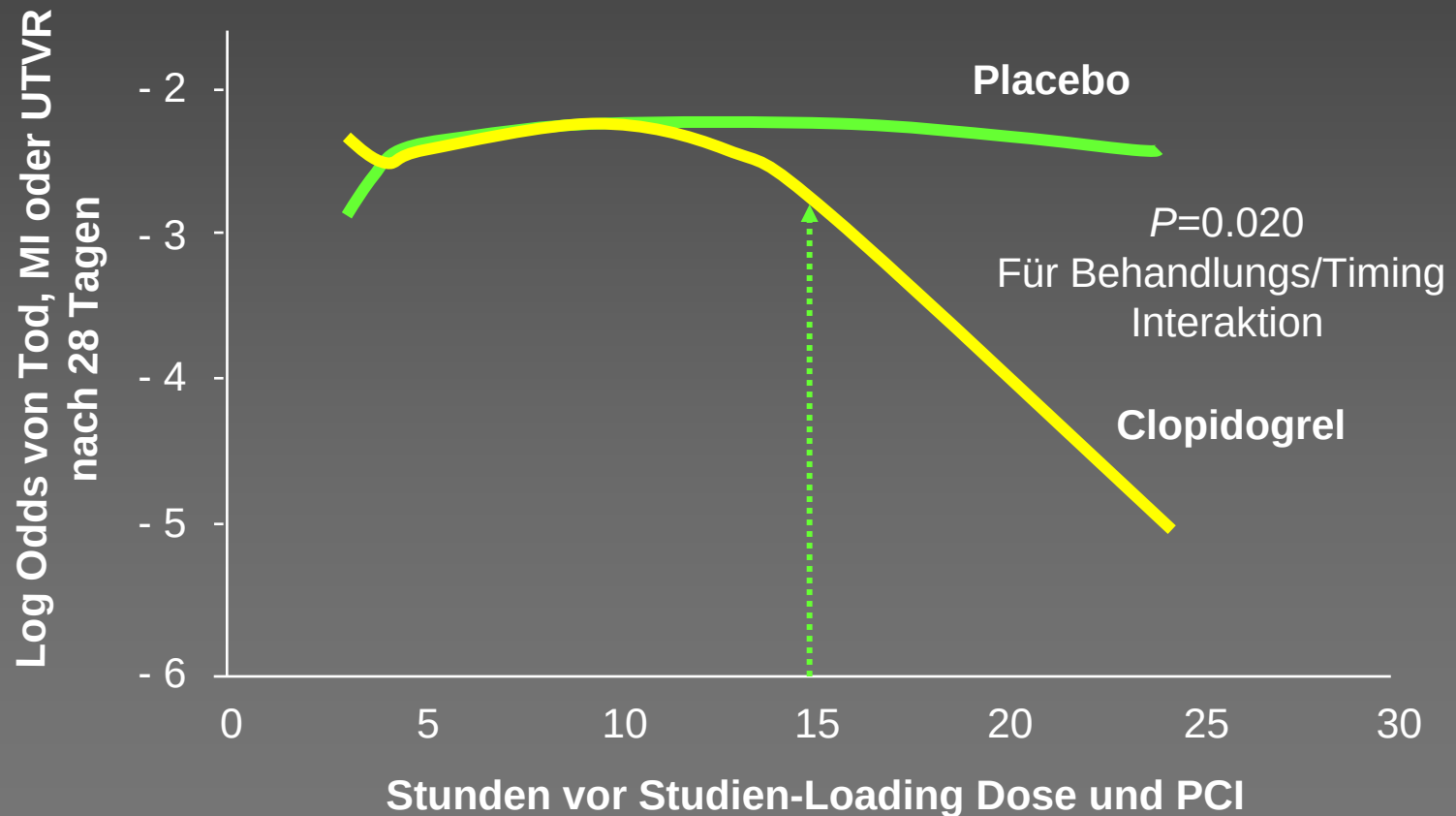
NSTEACS: Clopidogrel (300/75) vs Placebo



RR 0,69
95% CI 0,54-0,87
P=0,002

A=mediane Zeit bis PCI
B=30 Tage nach PCI

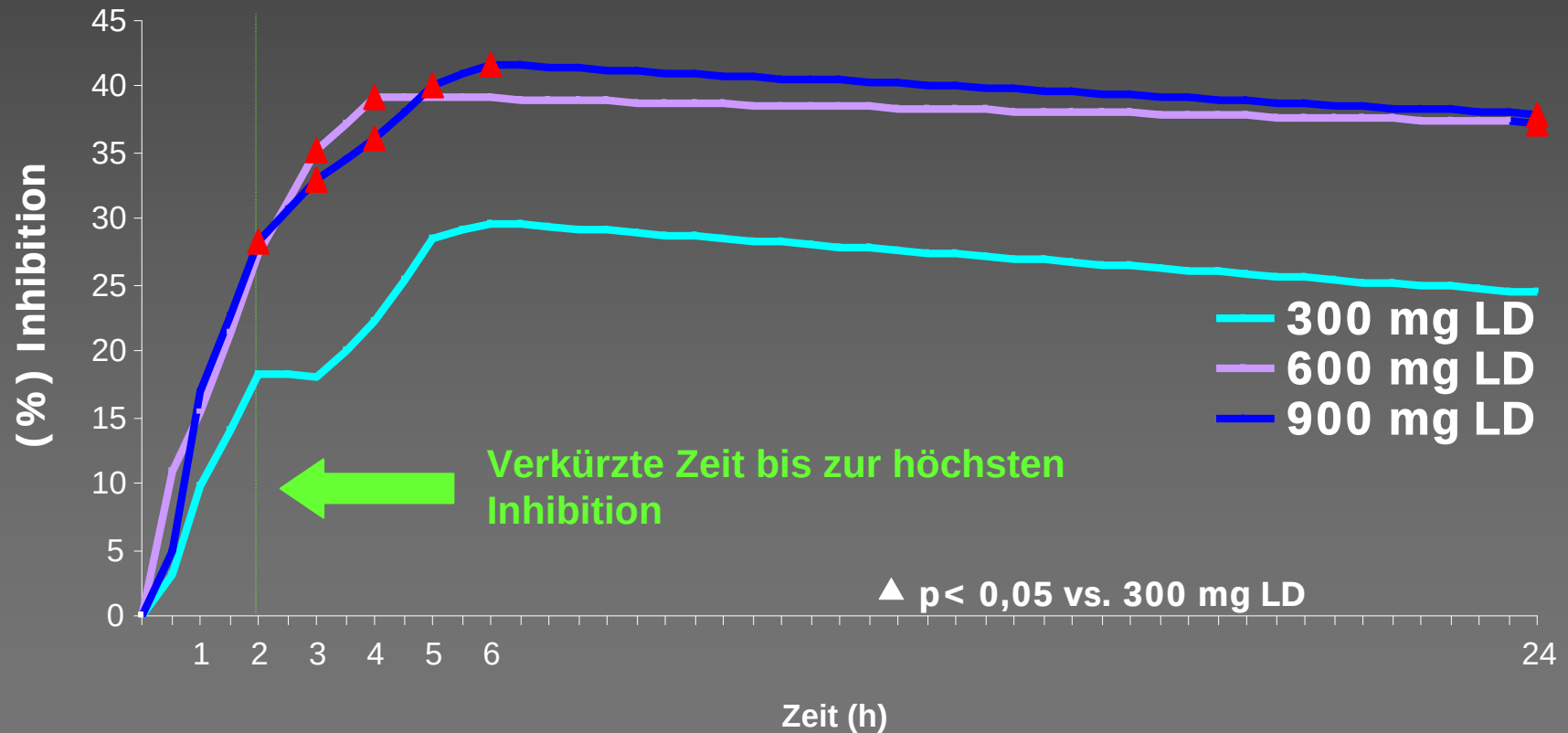
CREDO: Clopidogrel Loading Dosis Timing und Risiko für MACE



ALBION-Studie

Optimale Clopidogrel Loading Dosierungen

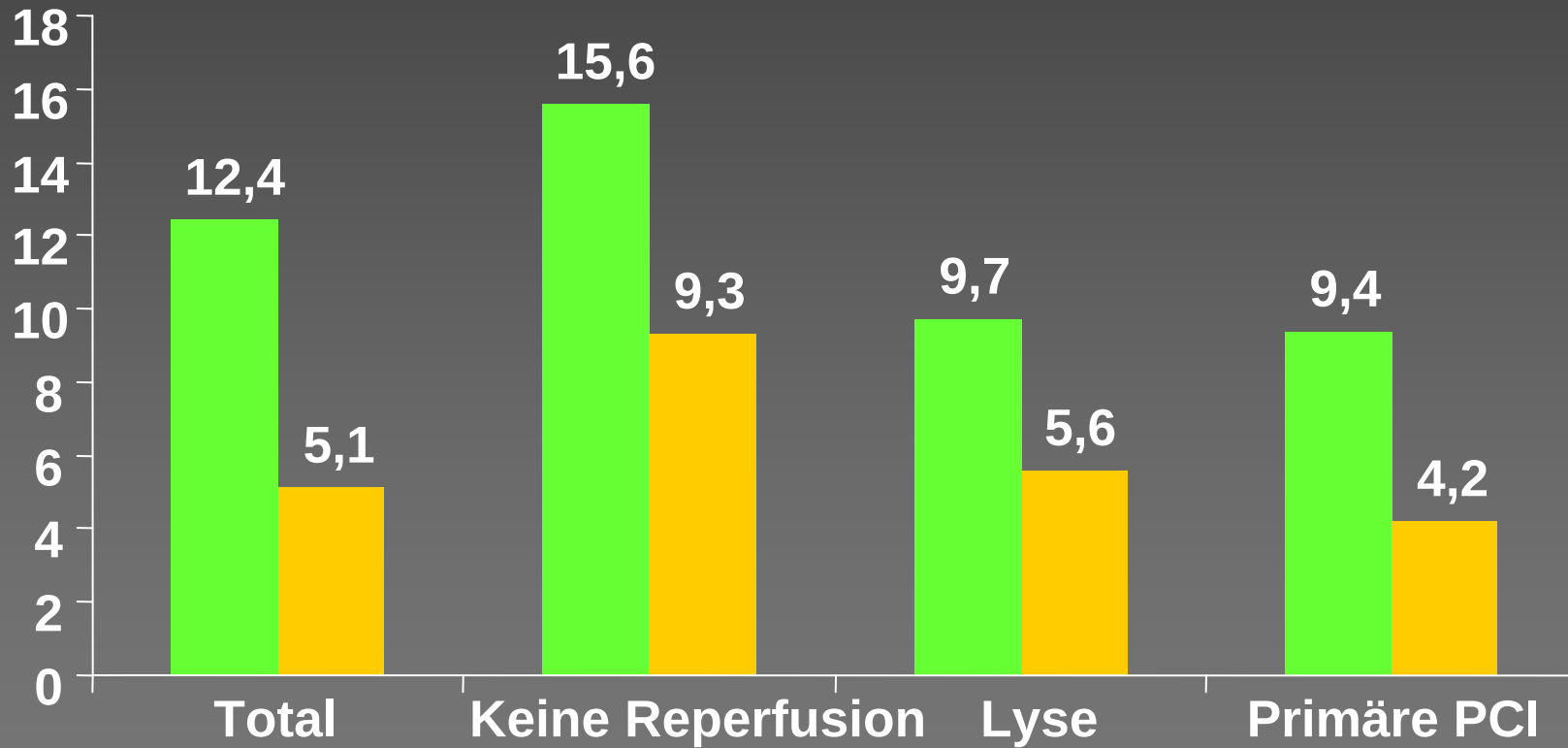
Maximale Inhibition der Plättchen-Aggregation (5 μ M/L ADP)



Frühe Clopidogrel-Gabe – Inhospitale Mortalität bei STEMI

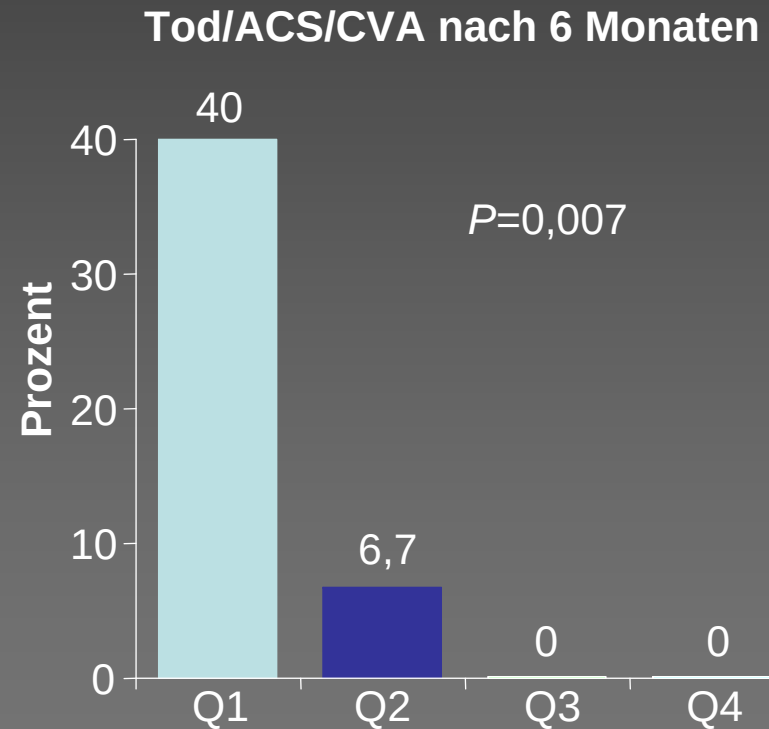
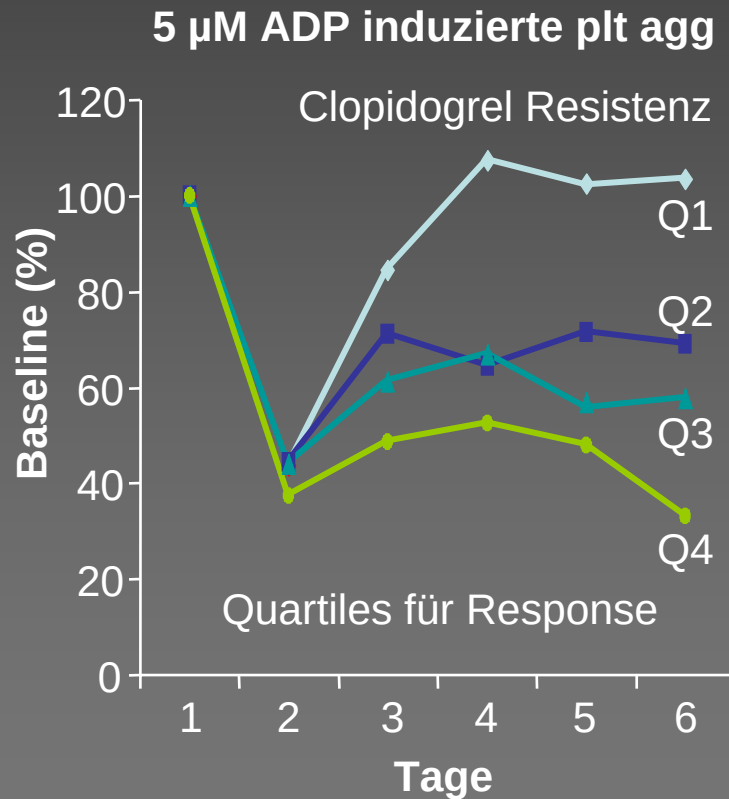
ACOS-Register

■ Aspirin ■ Aspirin + Clopidogrel



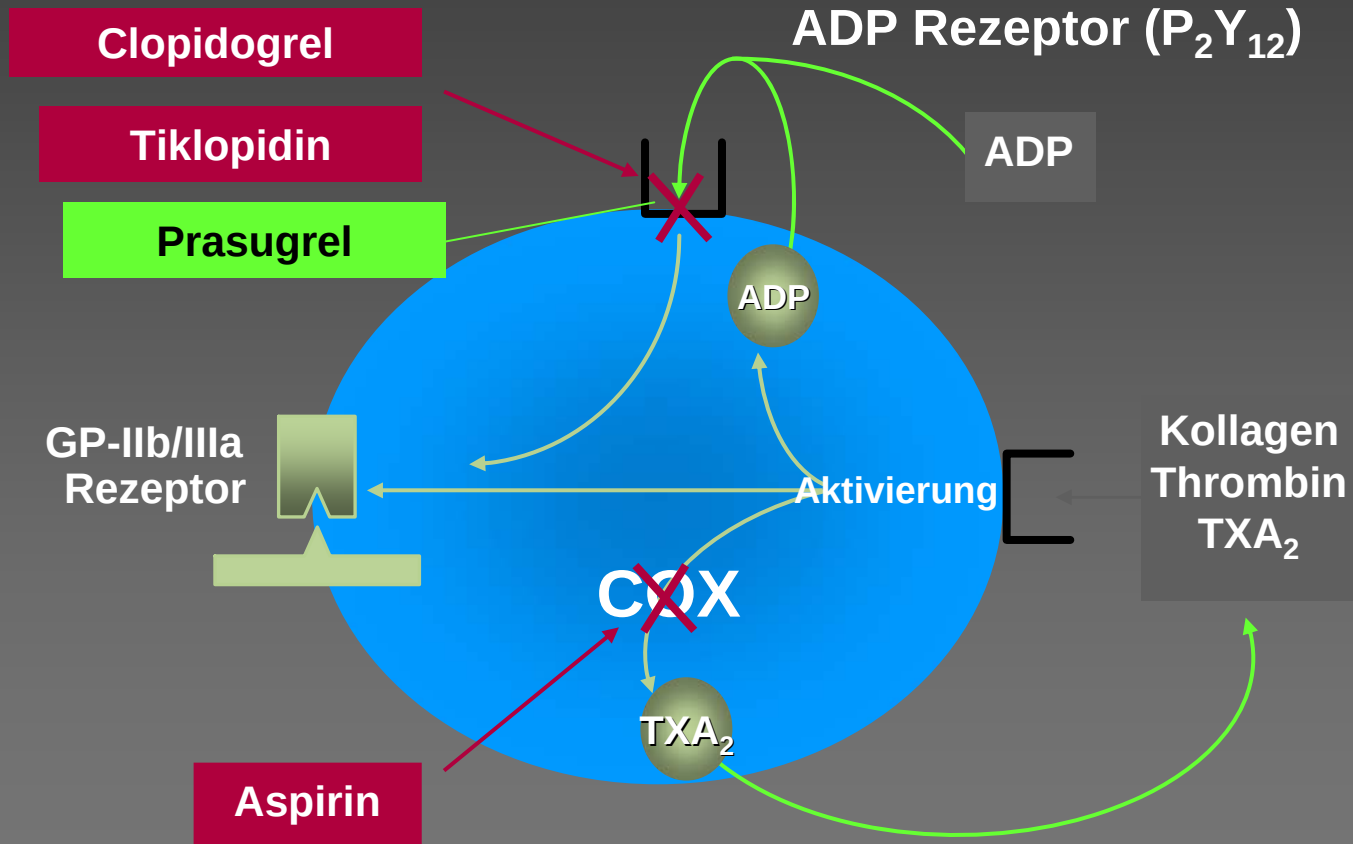
Clopidogrel-Resistenz – Risiko für ischämische Ereignisse

N = 60 Primäre PCI bei STEMI



Matetzky S, et al. *Circulation*. 2004;109:3171-3175.
Wiviott SD, Antman EM. *Circulation*. 2004 109:3064-3067.

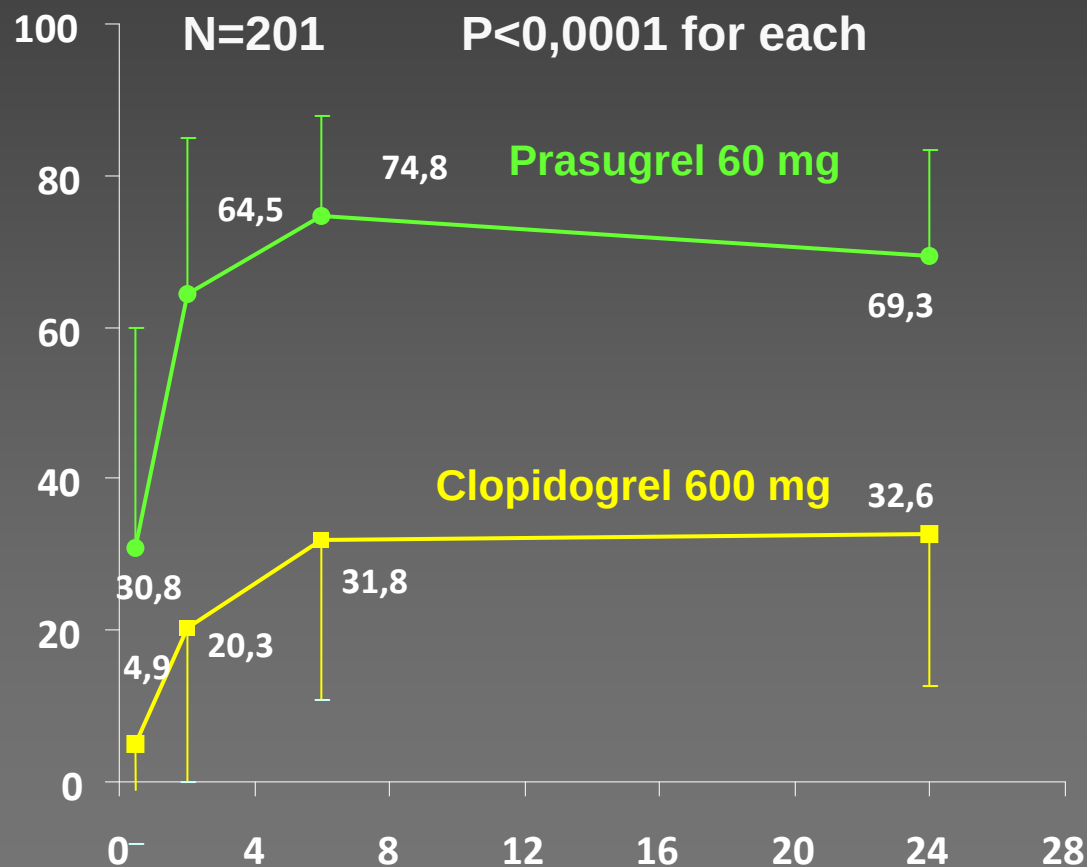
Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat, TXA_2 = Thromboxan A₂, COX = Cyclooxygenase.

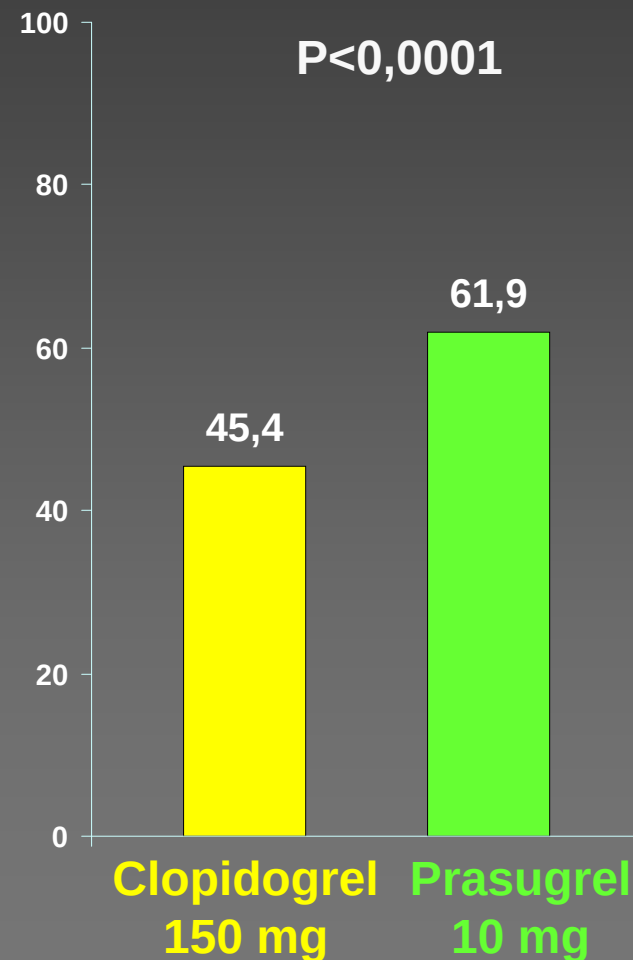
Prasugrel vs. Hoch-Dosis Clopidogrel - geplante PCI

IPA (%; 20 μ M ADP)



Stunden

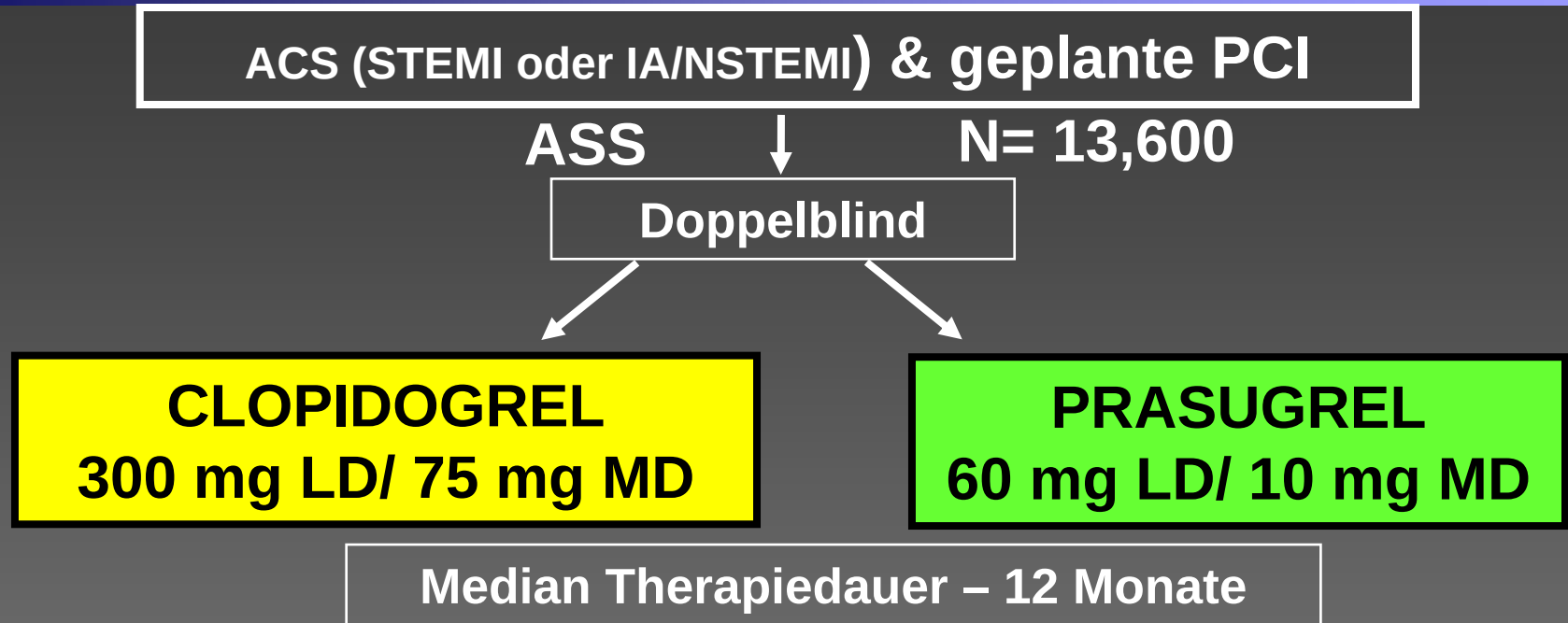
IPA (%; 20 μ M ADP)



14 Tage

Wiviott et al. Circulation 2008

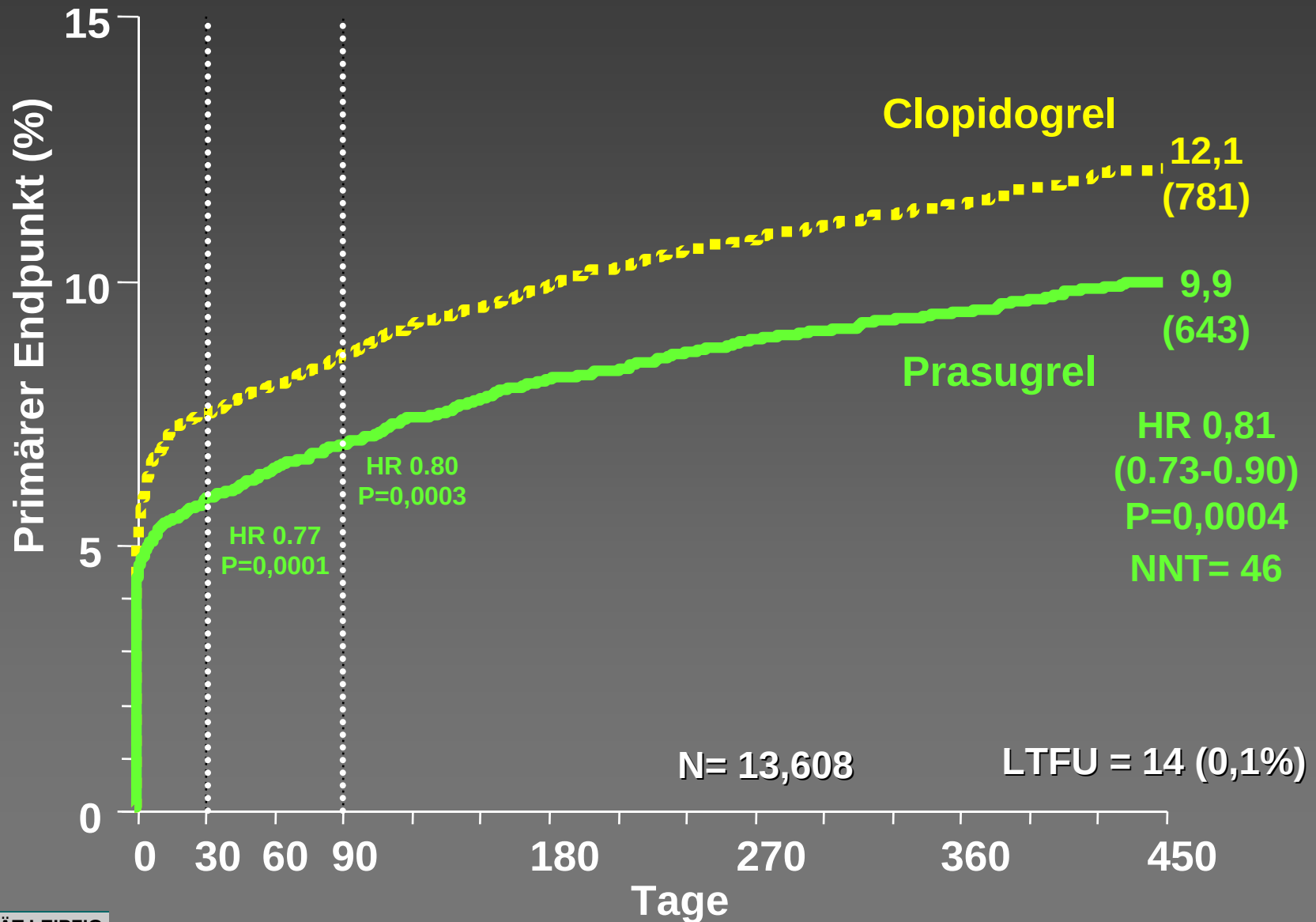
Studien-Design TRITON-TIMI 38



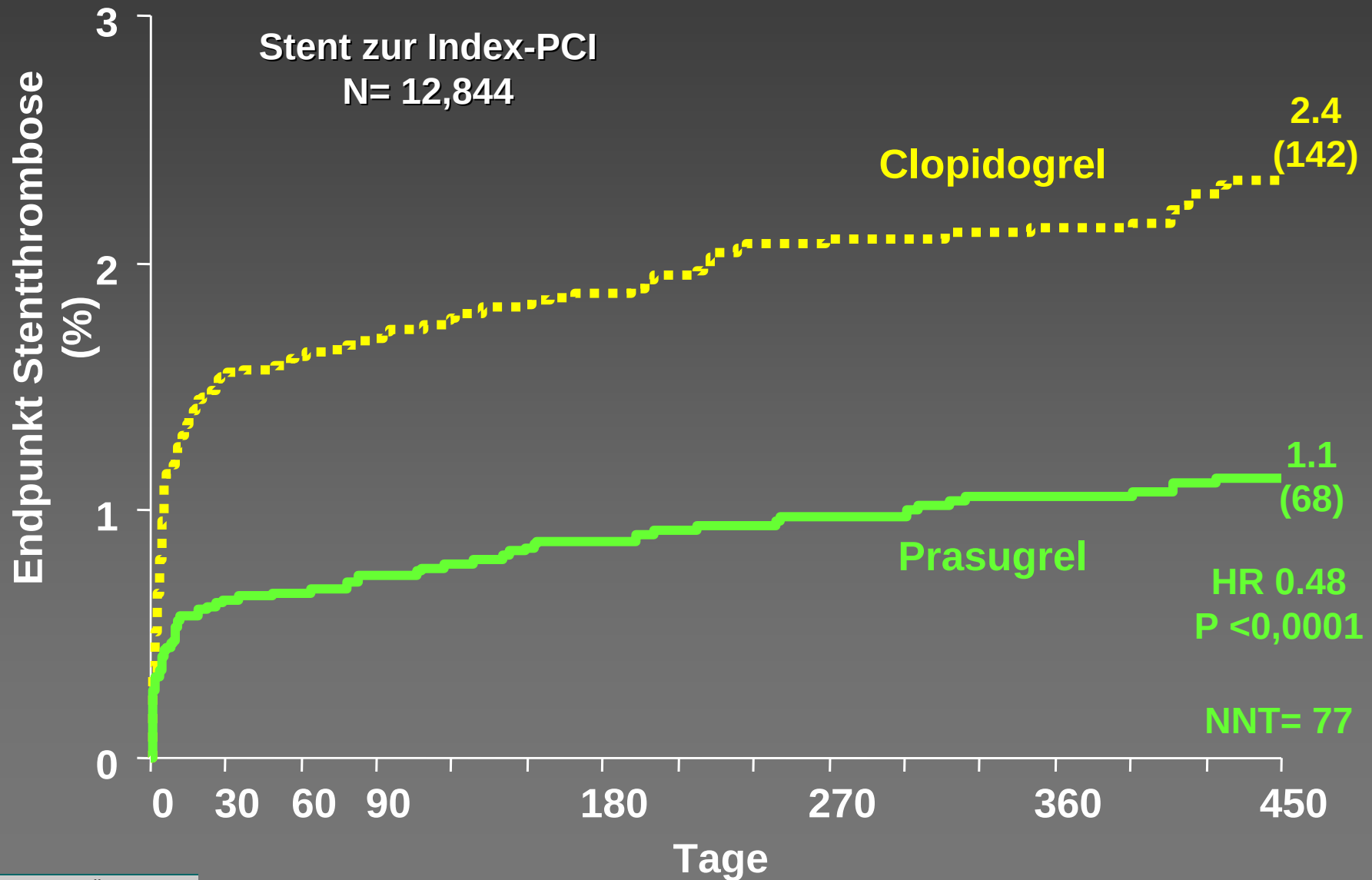
Median Therapiedauer – 12 Monate

- 1° Endpunkt:** CV Tod, MI, Apoplex
- 2° Endpunkte:** CV Tod, MI, Apoplex, erneute Ischämie
CV Tod, MI, dringende TVR
Stentthrombose (ARC definitiv/wahrscheinlich)
- Sicherheit:** TIMI Major + Lebensbedrohliche Blutung,
- Substudien:** Pharmakokinetik

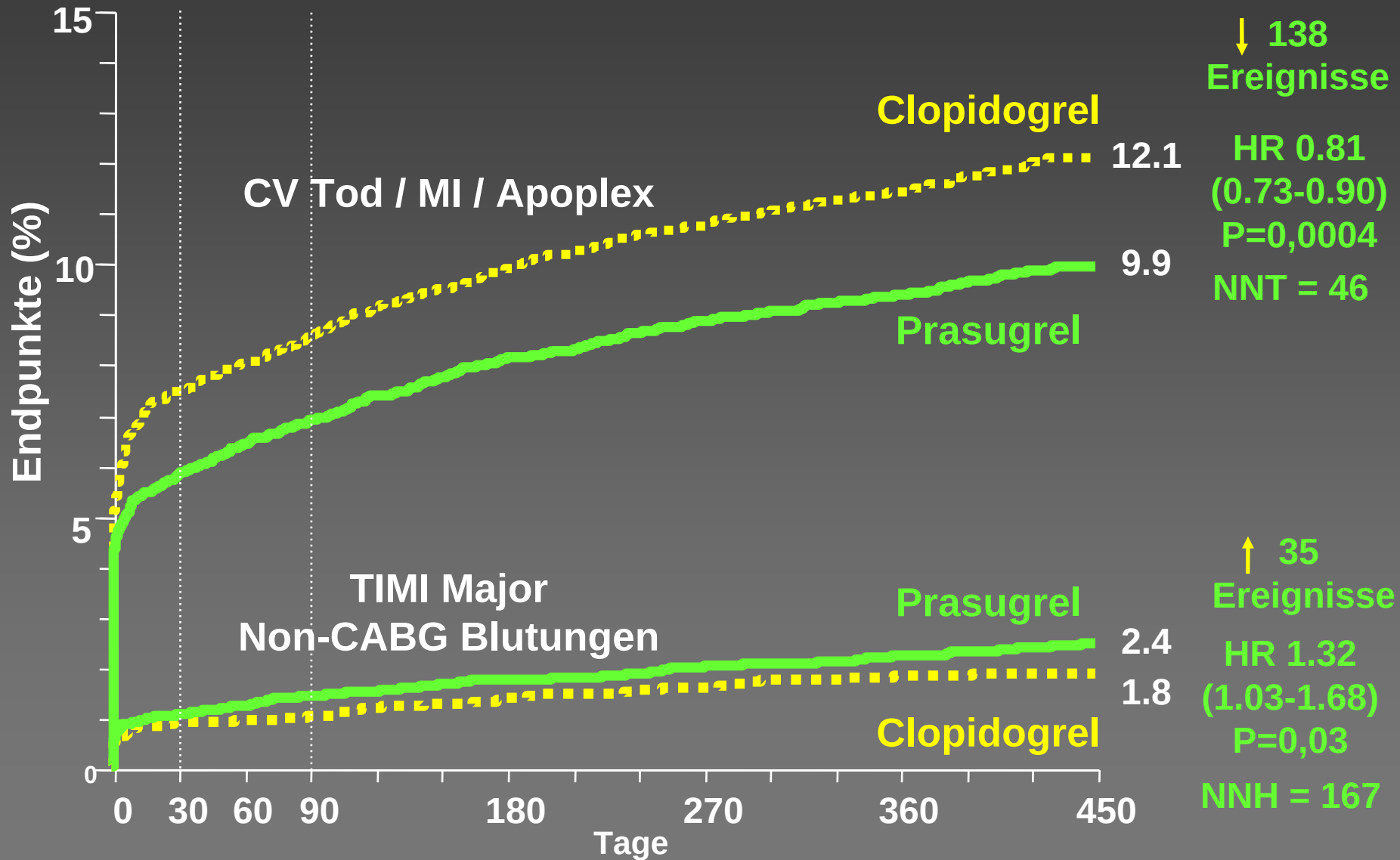
Primärer Endpunkt - CV Tod, MI, Apoplex



Stentthrombosen

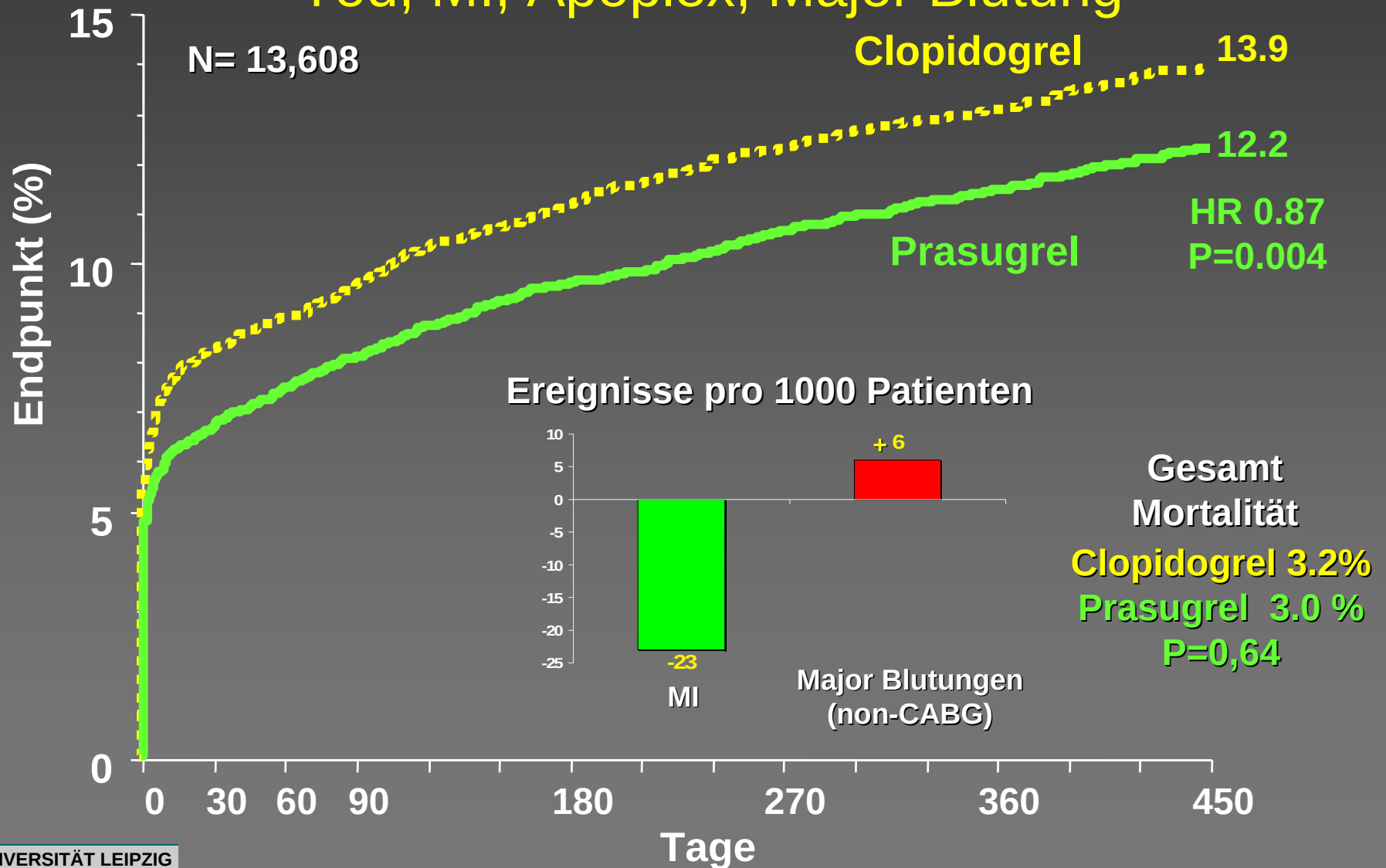


Effektivität und Sicherheit



Netto klinischer Benefit

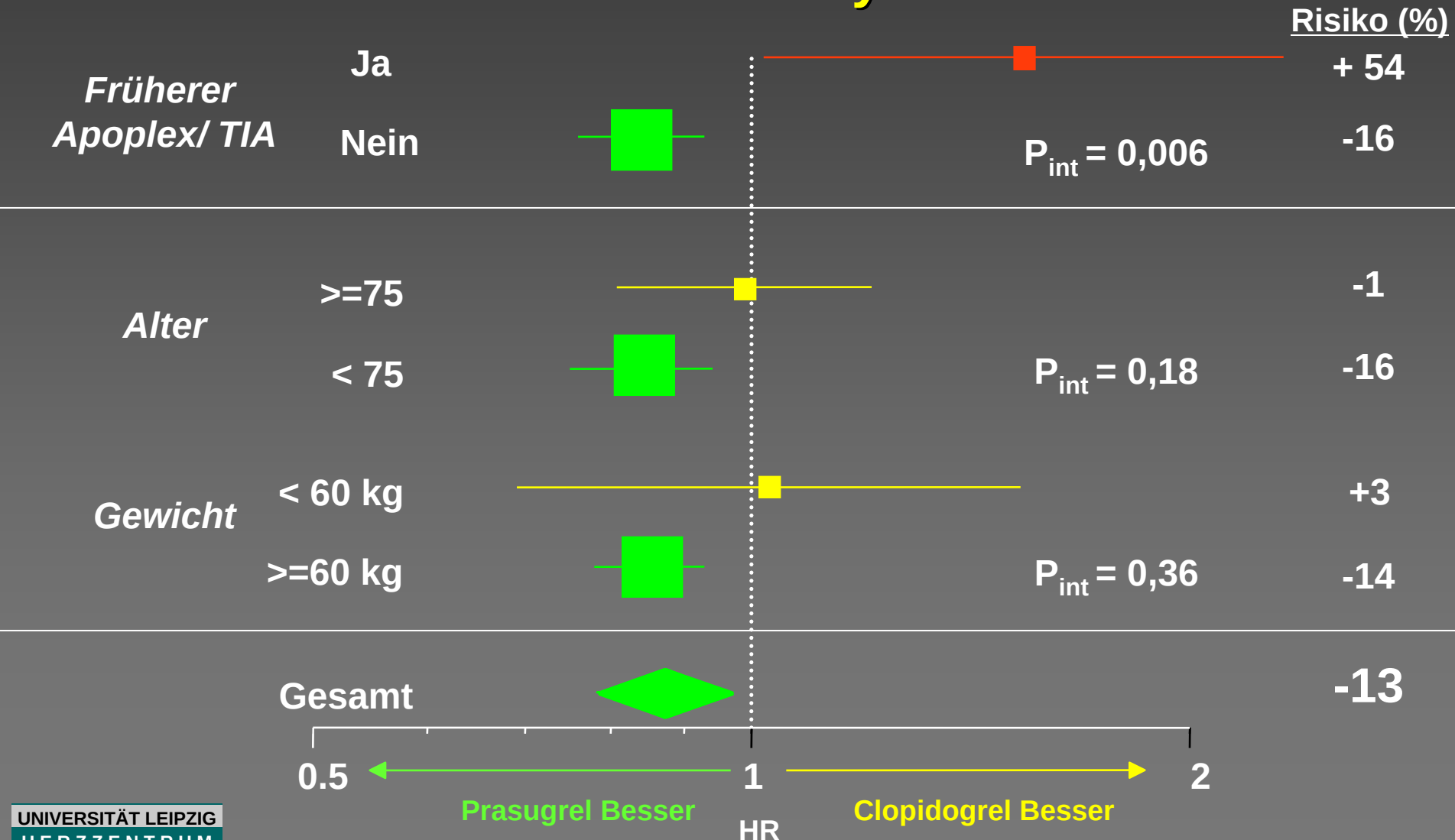
Tod, MI, Apoplex, Major Blutung



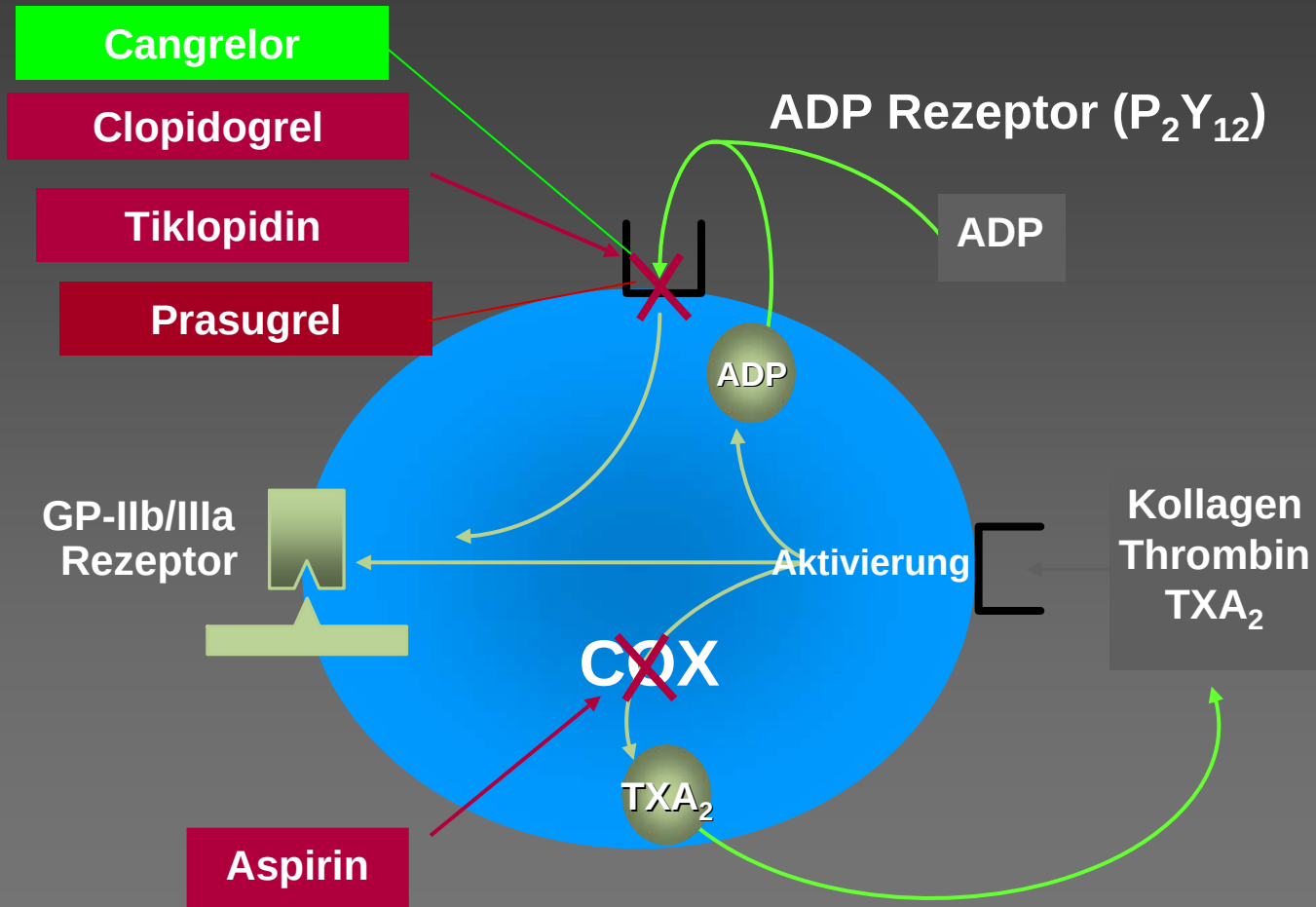
Netto klinischer Benefit

Blutungs-Risiko Subgruppen

Post-hoc Analyse



Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat, TXA₂ = Thromboxan A₂, COX = Cyclooxygenase.

CHAMPION PCI (Phase III)

Instabile Angina, MI, oder ACS



n=9,000

Doppel-blind



CLOPIDOGREL oral



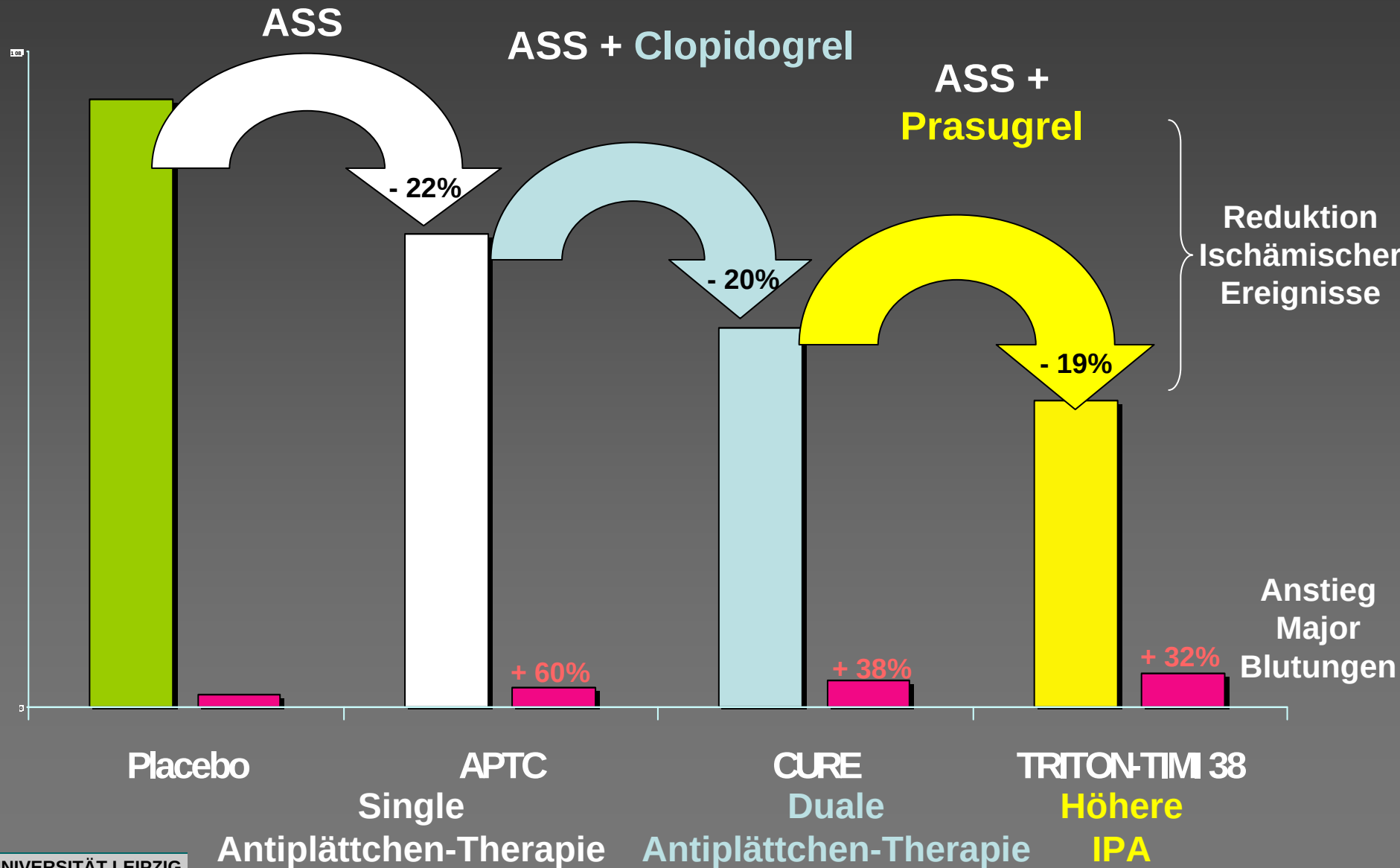
CANGRELOR i.v.

Primäres Ziel: Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von Cangrelor versus Clopidogrel bei PCI

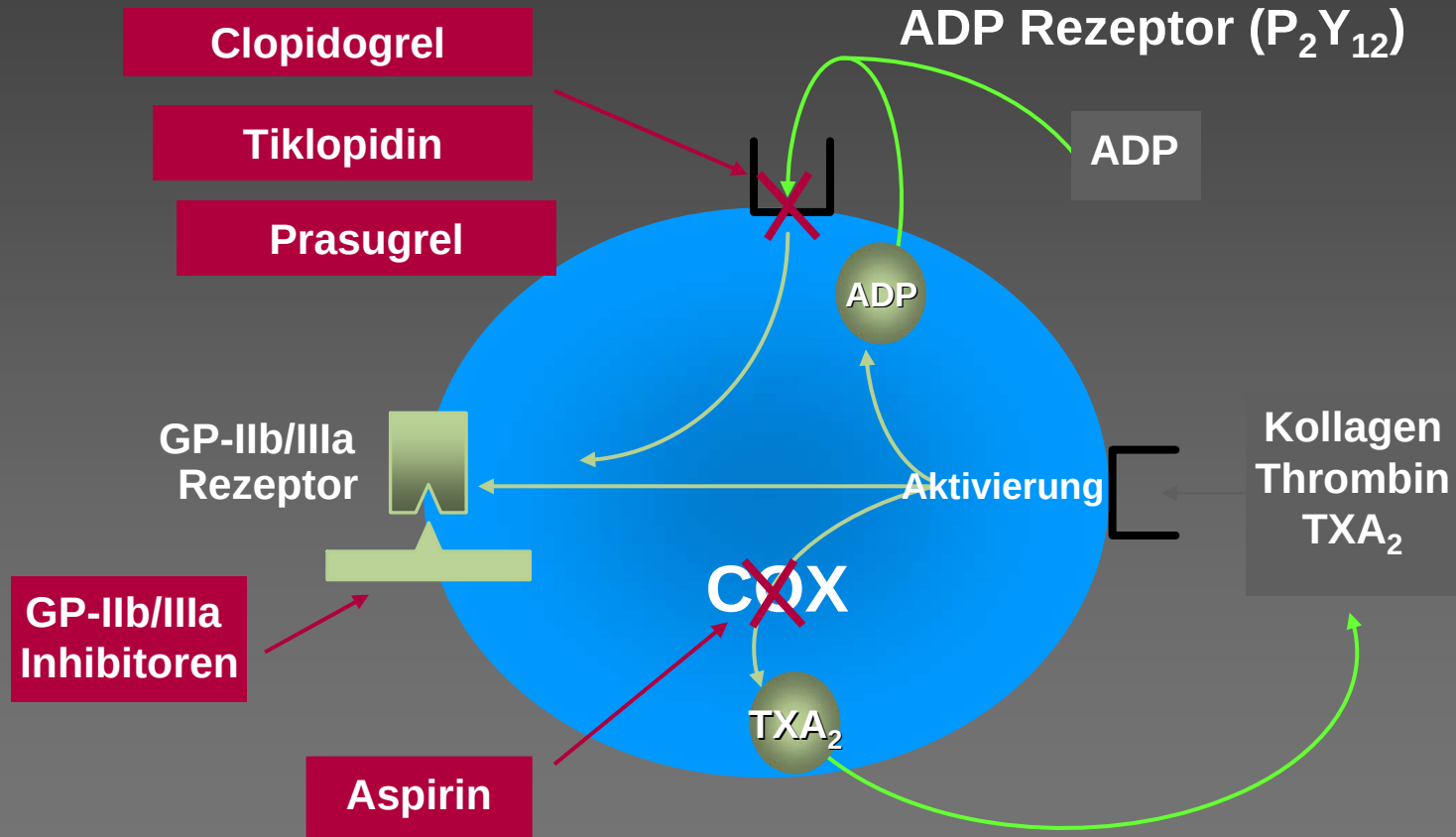
1° Endpunkt: Mortalität, MI, und ZTVR 48 h nach Randomization

2° Endpunkt: Mortalität und MI nach 48 h

Antiplättchen-Therapie bei ACS



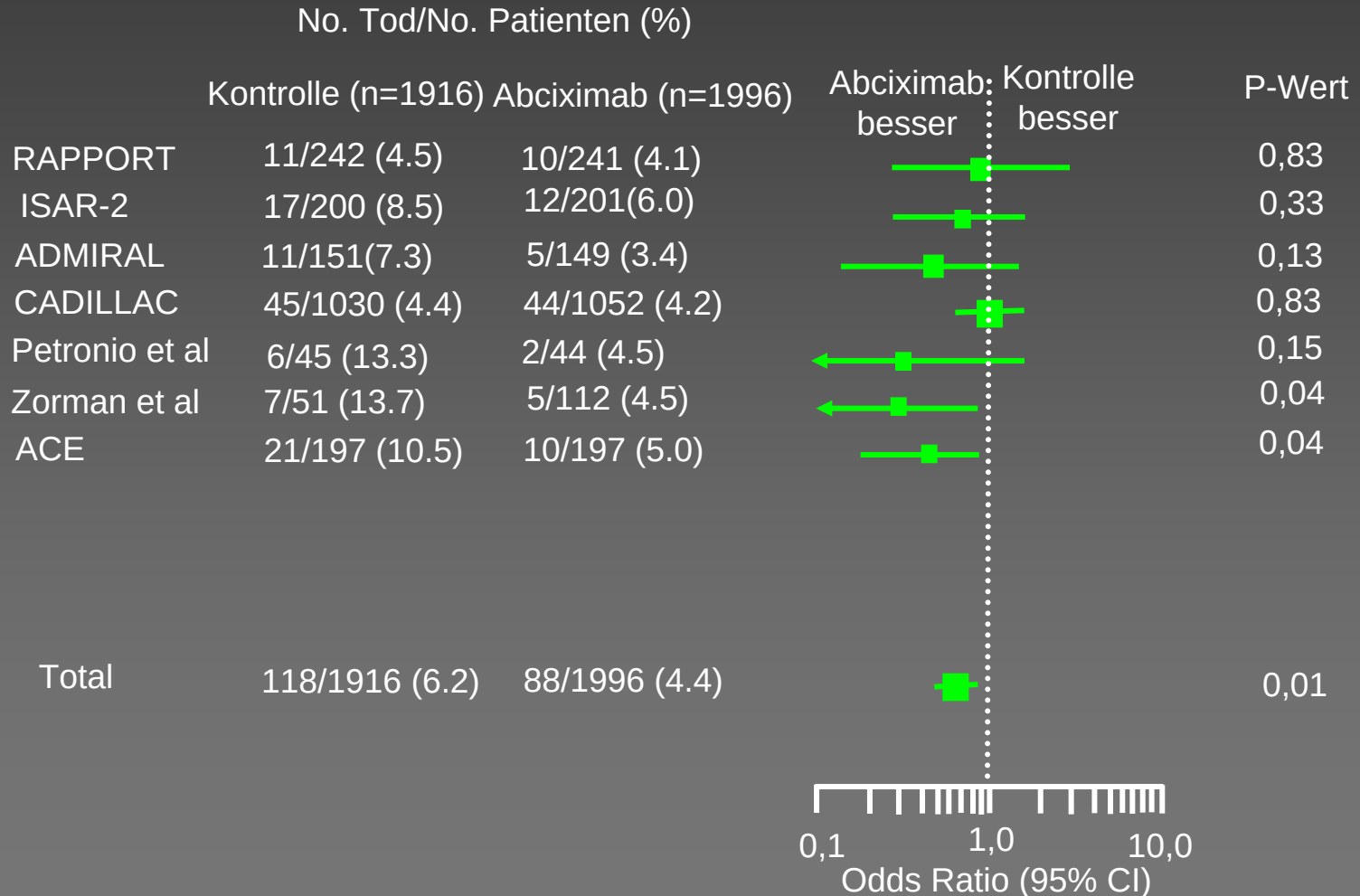
Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat, TXA_2 = Thromboxan A₂, COX = Cyclooxygenase.

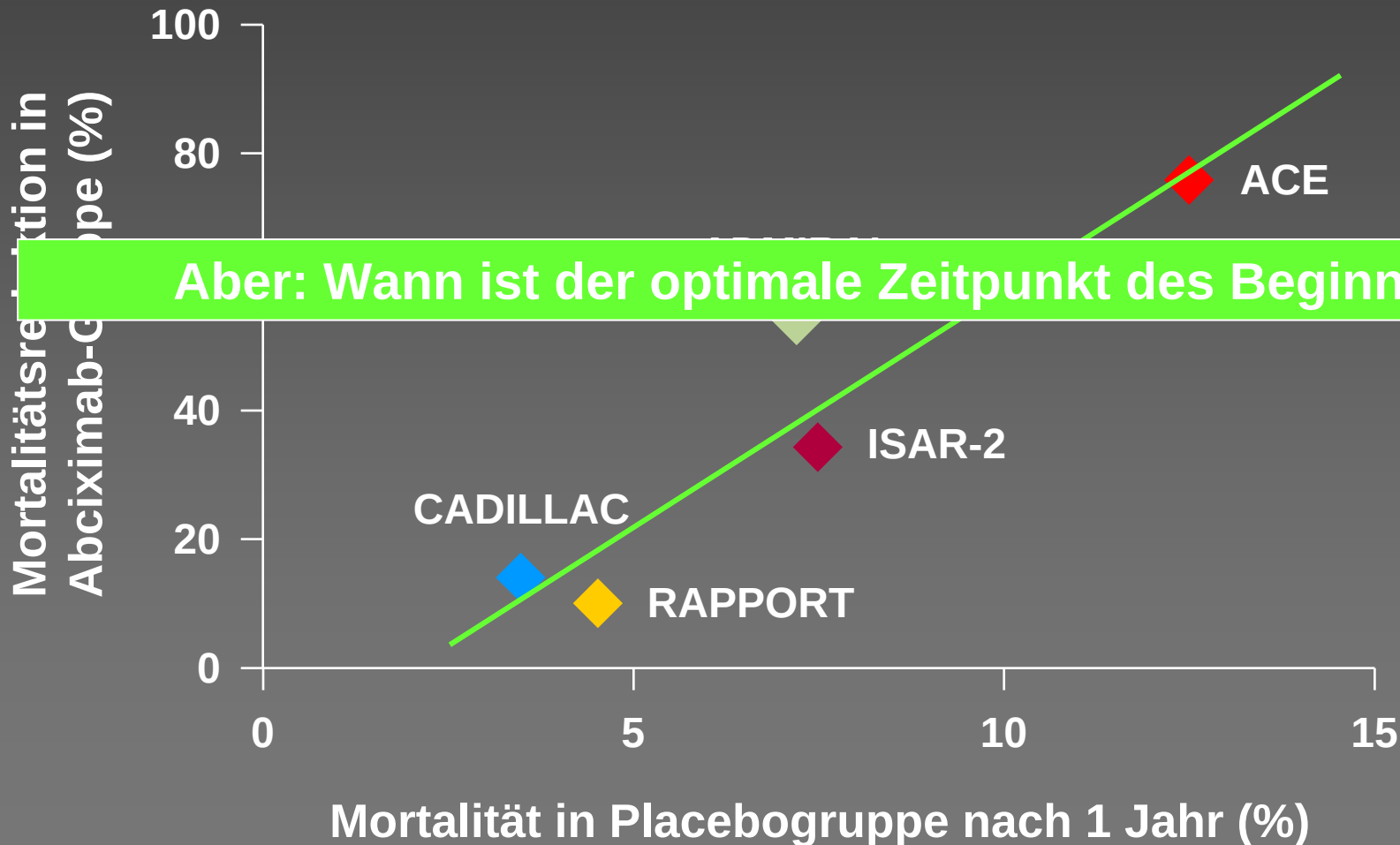
Abciximab i.v. + PCI

- Mortalität 6 Monate Meta-analyse -



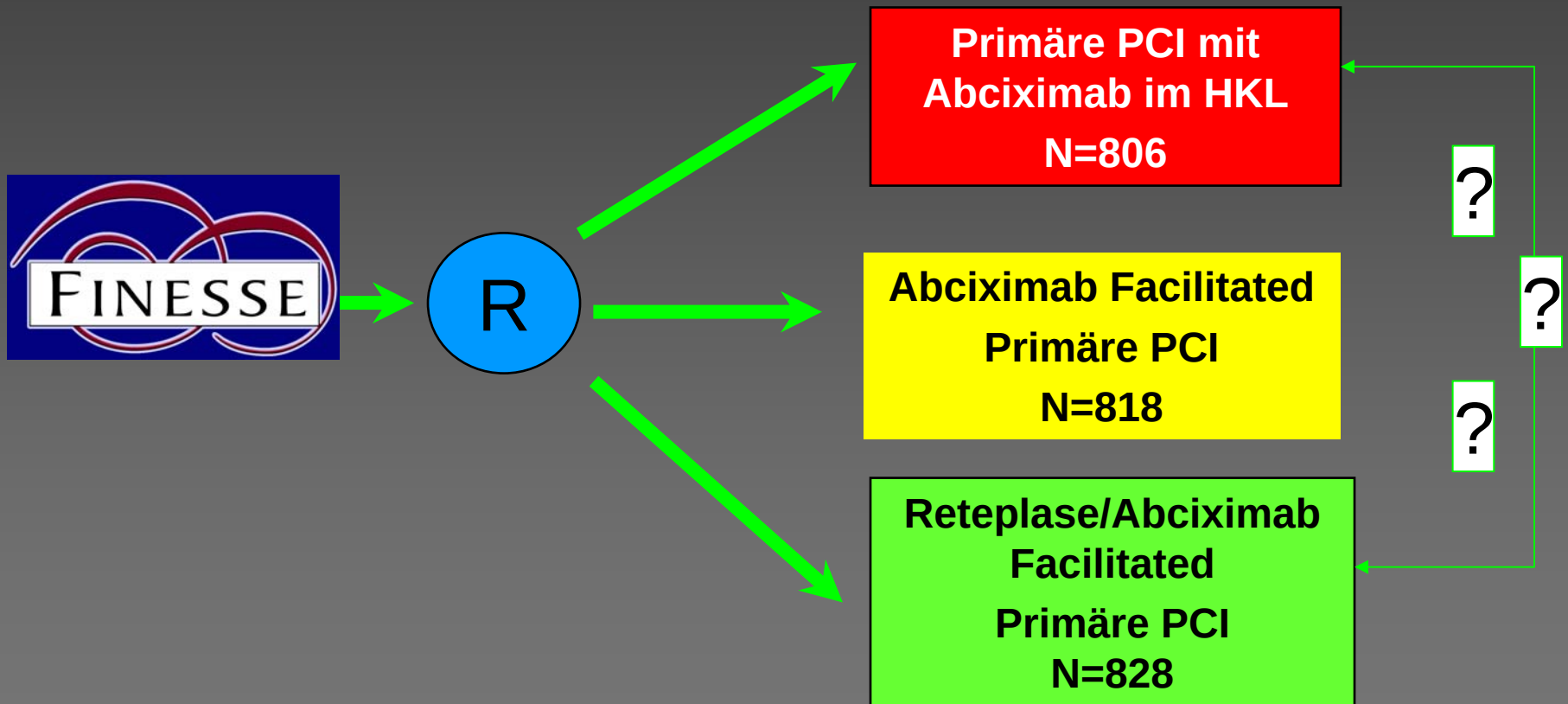
GP IIb/IIIa-Inhibitoren zur PCI

Größeres Benefit bei höherem Risiko

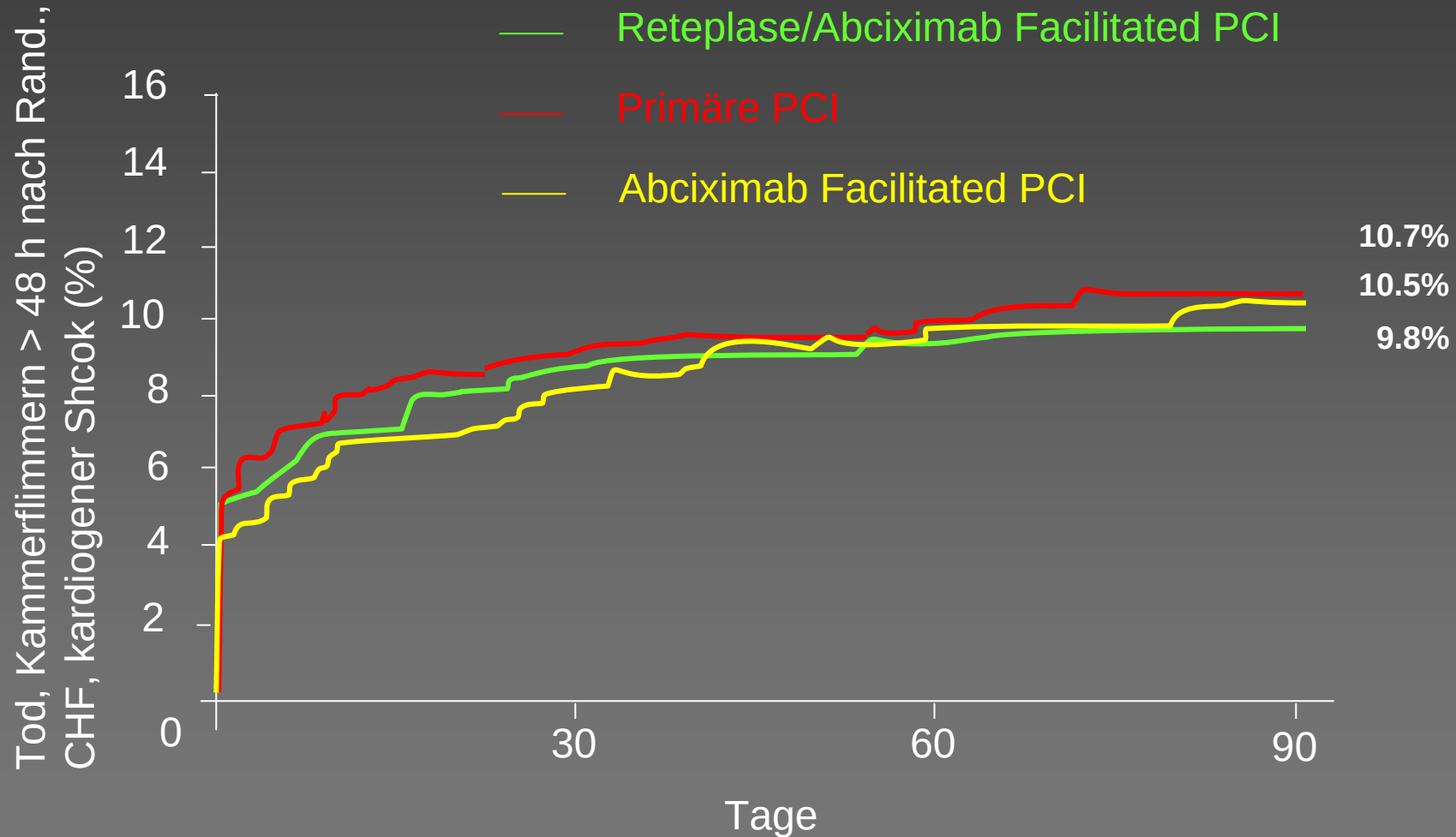


FINESSE Studie

HK-Labor antizipierte Verzögerung 1-4 h



Primärer kombinierter Endpunkt



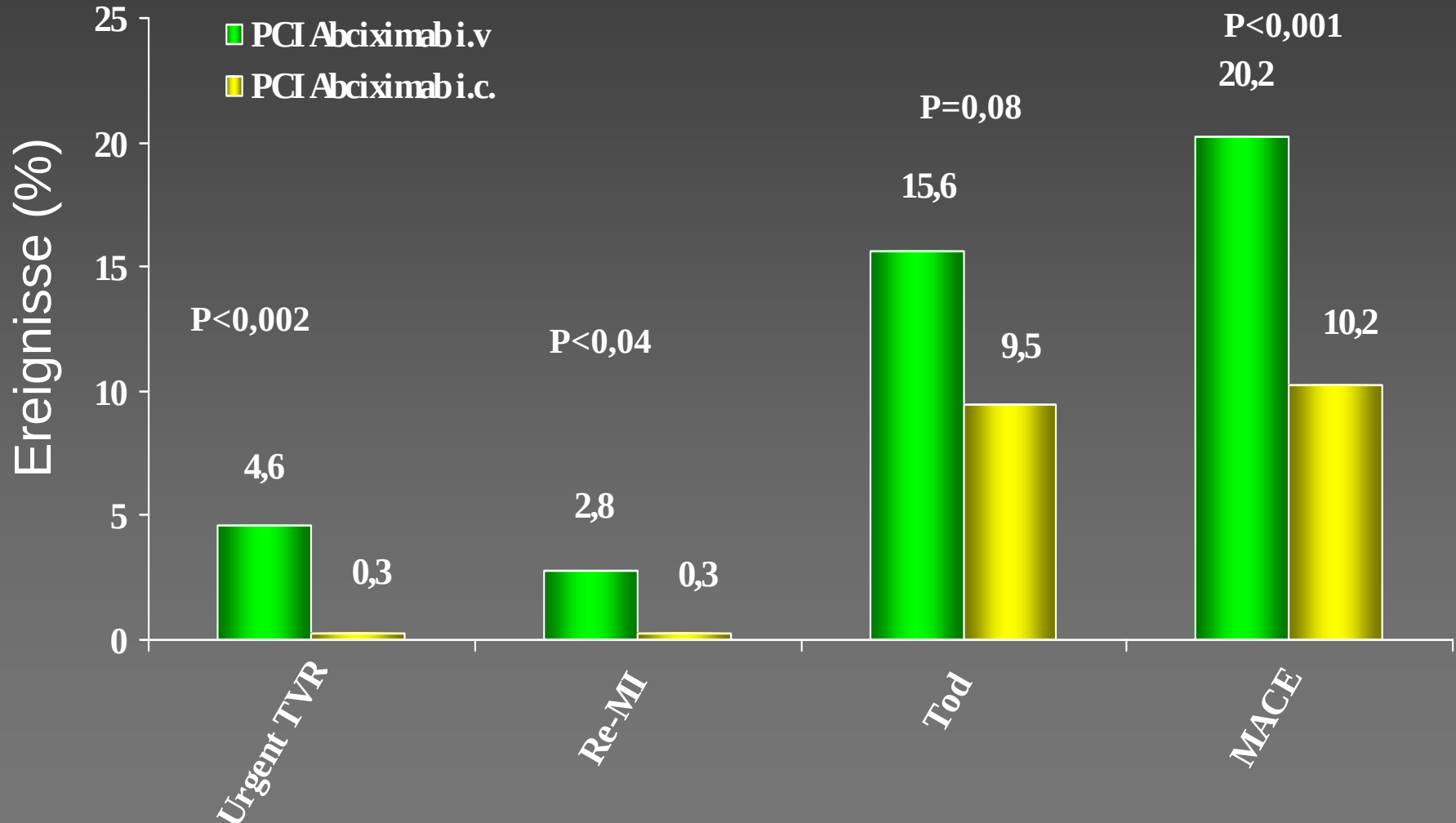
Abciximab Bolus i.c. versus i.v.

Potentielle Vorteile:

- **Höhere Wirkstoffkonzentration**
- **Schnellere Reduktion Thrombuslast**
- **Besserer TIMI-Fluss**
- **No-Reflow ↓↓**
- **Infarktgröße ↓↓**
- **Outcome ↑↑**

Abciximab i.v. versus i.c.

N=403; retrospektives Register



Studienprofil

07.02.-23.11.2006

Randomisiert (n=154)

Abciximab i.v. (n=77)

Abciximab i.c. (n=77)

Kein MRI (n=6)

Klaustrophobie (n=2)

Tod (n=2)

Ablehnung (n=1)

PM (n=1)

Kein MRI (n=10)

Klaustrophobie (n=1)

Tod (n=2)

Ablehnung (n=2)

PM (n=1)

Adipositas (n=2)

Technische Gründe (n=2)

Kein 30-Tages Follow-up
(n=0)

Kein 30-Tages Follow-up
(n=0)

Primärer Endpunkt (n=71)
Sekundäre Endpunkte (n=77)

Primärer Endpunkt (n=67)
Sekundäre Endpunkte (n=77)

Endpunkte

➤ Primärer Studienendpunkt:

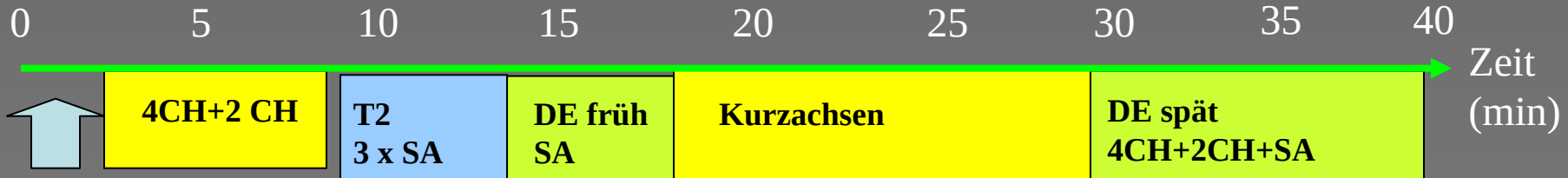
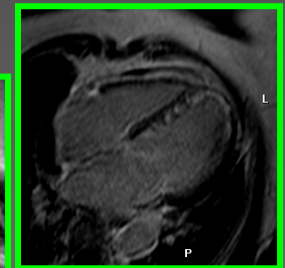
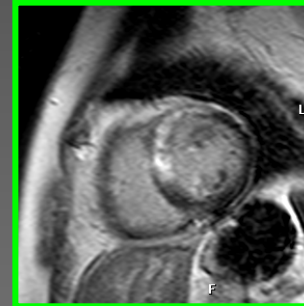
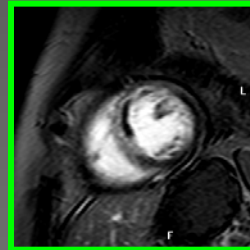
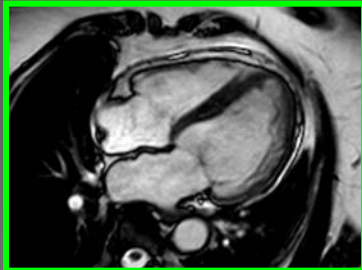
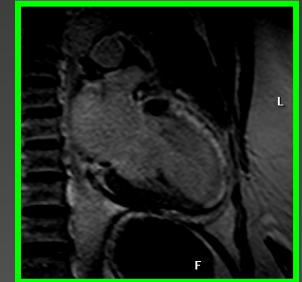
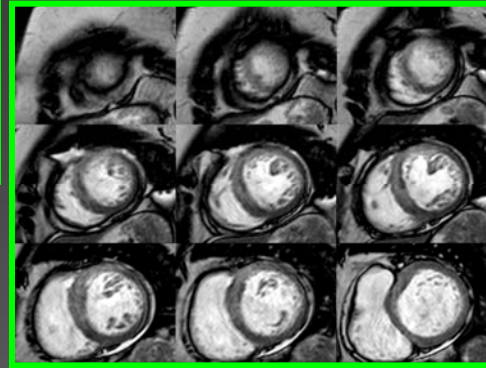
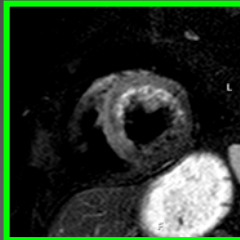
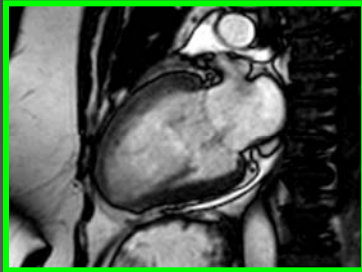
- Infarktgröße delayed enhancement MRT (Tag 1-4)
- Ausmaß mikrovaskuläre Obstruktion

➤ Sekundäre Studienendpunkte:

- EF, LV-EDV, LV-ESV akut + 6 Monate
- Infarktgröße de MRT (6 Monate)
- ST-Strecken-Resolution 90 min.
- TIMI-Fluss prä + post PCI
- TMPG prä + post PCI
- Infarktgröße [CK als AUC (2 Tage)]
- Kombiniertes klinischer Endpunkt:
Mortalität, Re-AMI, Neue CHF, TVR

MR-Bildakquisition

KM-Injektion
2
mmol/kg/KG
Bolus Gd i.v.



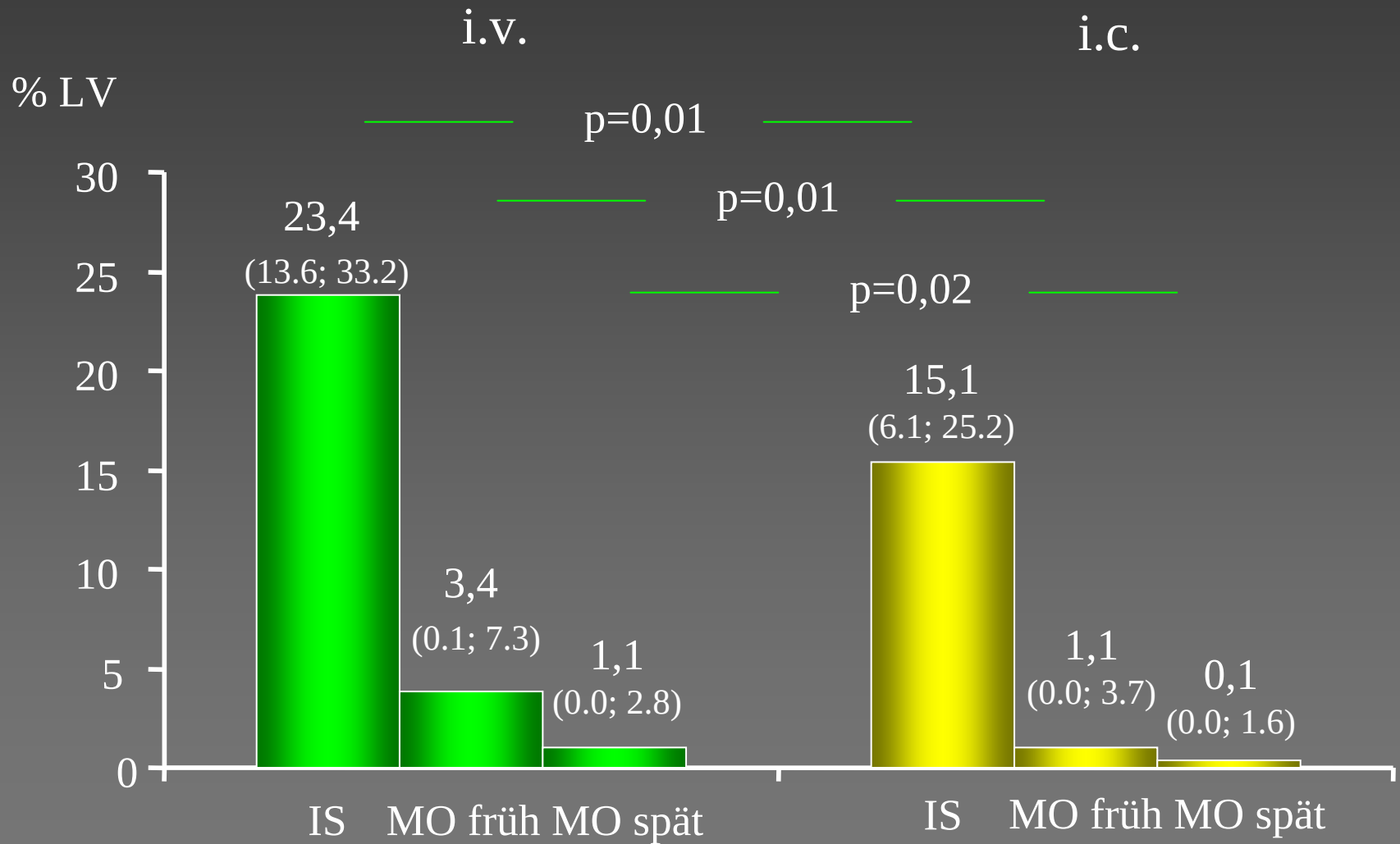
Survey

SSFP Sequenz
(TR/TE/flip = 3,2/1,2/60°)

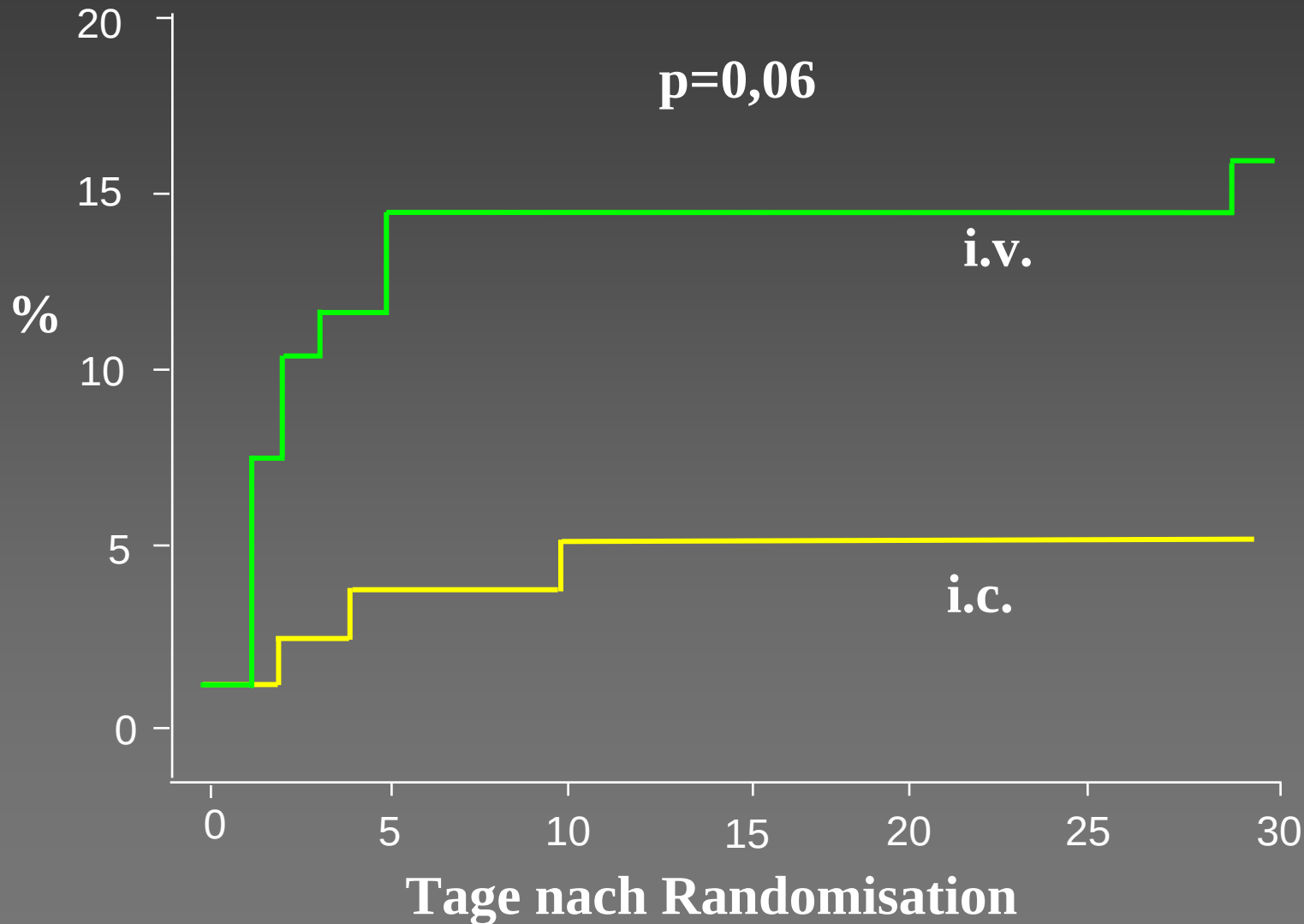
3D IR – GRE Sequenz
(TR/TE/flip 2,8/1,1/15°)

LIPSIAbciximab

Primärer Studienendpunkt DE-MRI



Ereignisrate (Tod, Re-MI, neue CHF, TVR) 30 Tage



Studiendesign Abciximab-STEMI

Kontrolliert, randomisiert, Multicenter, open-label

1) Angina > 30 min, < 12 h; 2) 12-Kanal-EKG: STEMI; 3) Einwilligung

Randomisation (n=1868)

Abciximab i.v. (n=934)

Primäre PCI
Nach Drahtpassage Abciximab-Bolus i.v.

Abciximab i.v. kontinuierlich

TIMI-Fluss prä + post PCI

EKG 90 min + 24 h nach PCI

CK + CK-MB alle 8 h für 48 h

Postinfarktmobilisierung

Entlassung bzw. AHB

90 Tage Follow-up: Primärer Endpunkt

12 Monate Follow-up (telefonisch)

Abciximab i.c. (n=934)

Primäre PCI
Nach Drahtpassage Abciximab-Bolus i.c.

Abciximab i.v. kontinuierlich

TIMI-Fluss prä + post PCI

EKG 90 min + 24 h nach PCI

CK + CK-MB alle 8 h für 48 h

EKG 90 min + 24 h nach PCI

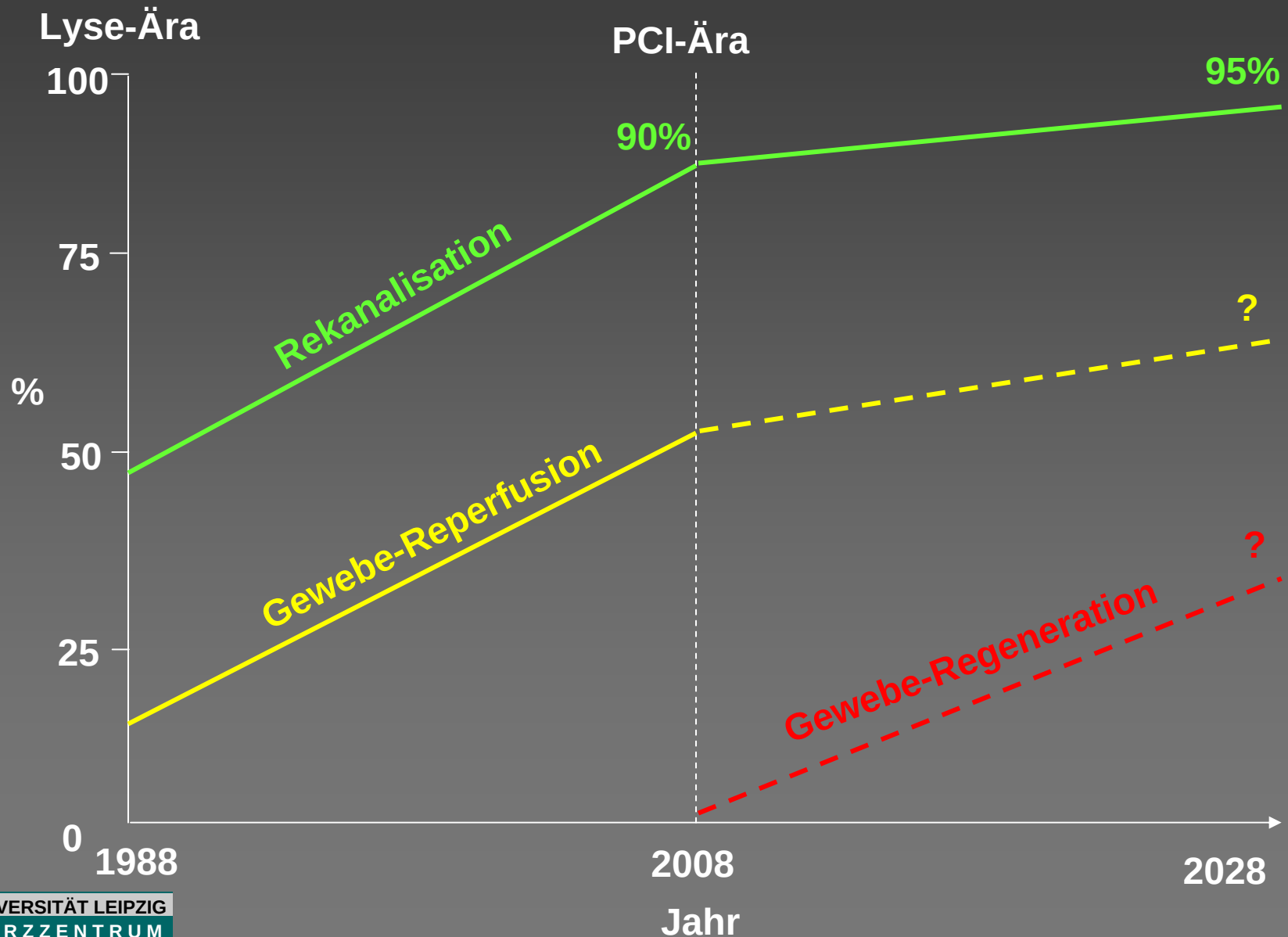
Entlassung bzw. AHB

90 Tage Follow-up: Primärer Endpunkt

12 Monate Follow-up (telefonisch)

Core-Lab

Reperfusion bei STEMI – Zukunft?



Medikamentöse Begleittherapie ACS

Was ist für den Rettungsdienst relevant?

- **ASS 250-500 mg i.v. oder oral**
- **Heparin 60 IE/kg Bolus (bei Lyse max 4.000 IE)**
- **Enoxaparin 30 mg i.v. (alternativ)**
- **Clopidogrel 300 – 600 mg p.o.**
- **Gp IIb/IIIa-Inhibitoren i.v. oder i.c. (in Klinik)**