Akutes Koronarsyndrom – ASS, Heparin und „?“: Leitliniengerechte Therapie

Notfalltag Leipzig

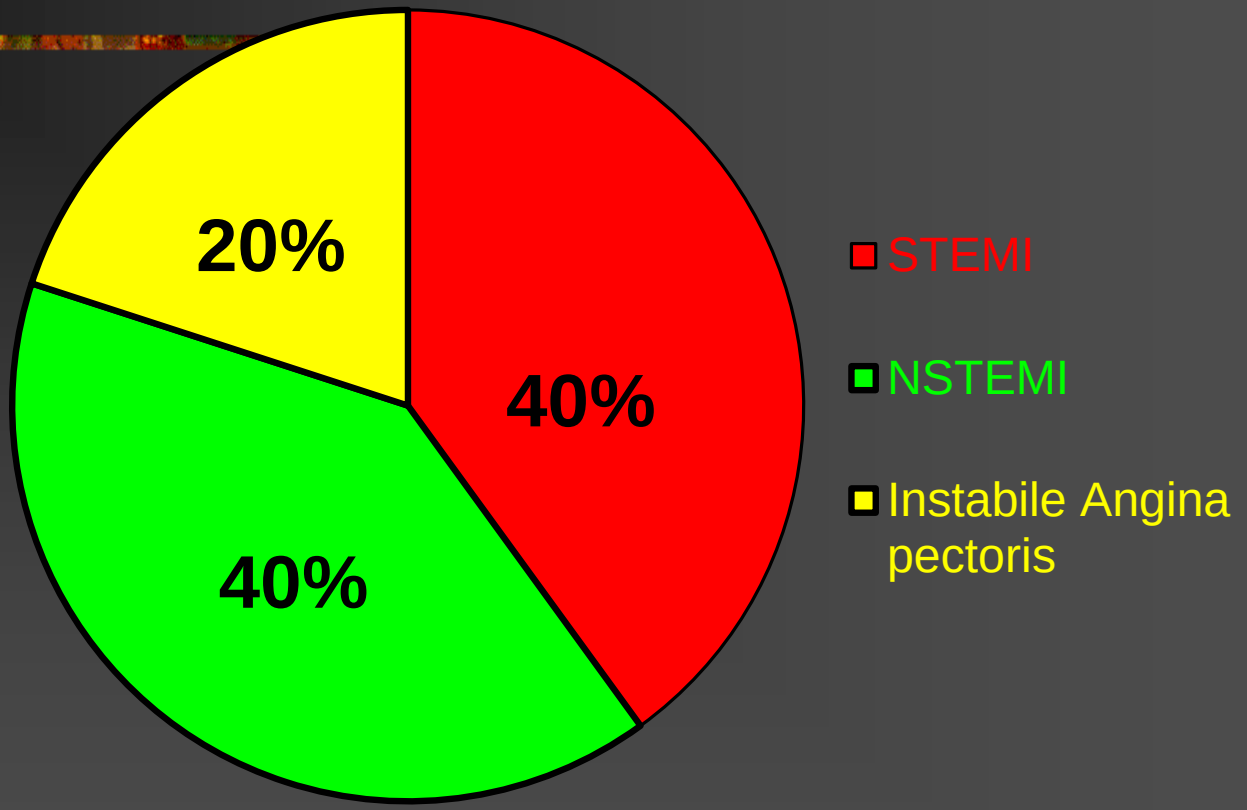
03.05.2014

Georg Fürnau

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Akutes Koronarsyndrom
Klinische Relevanz

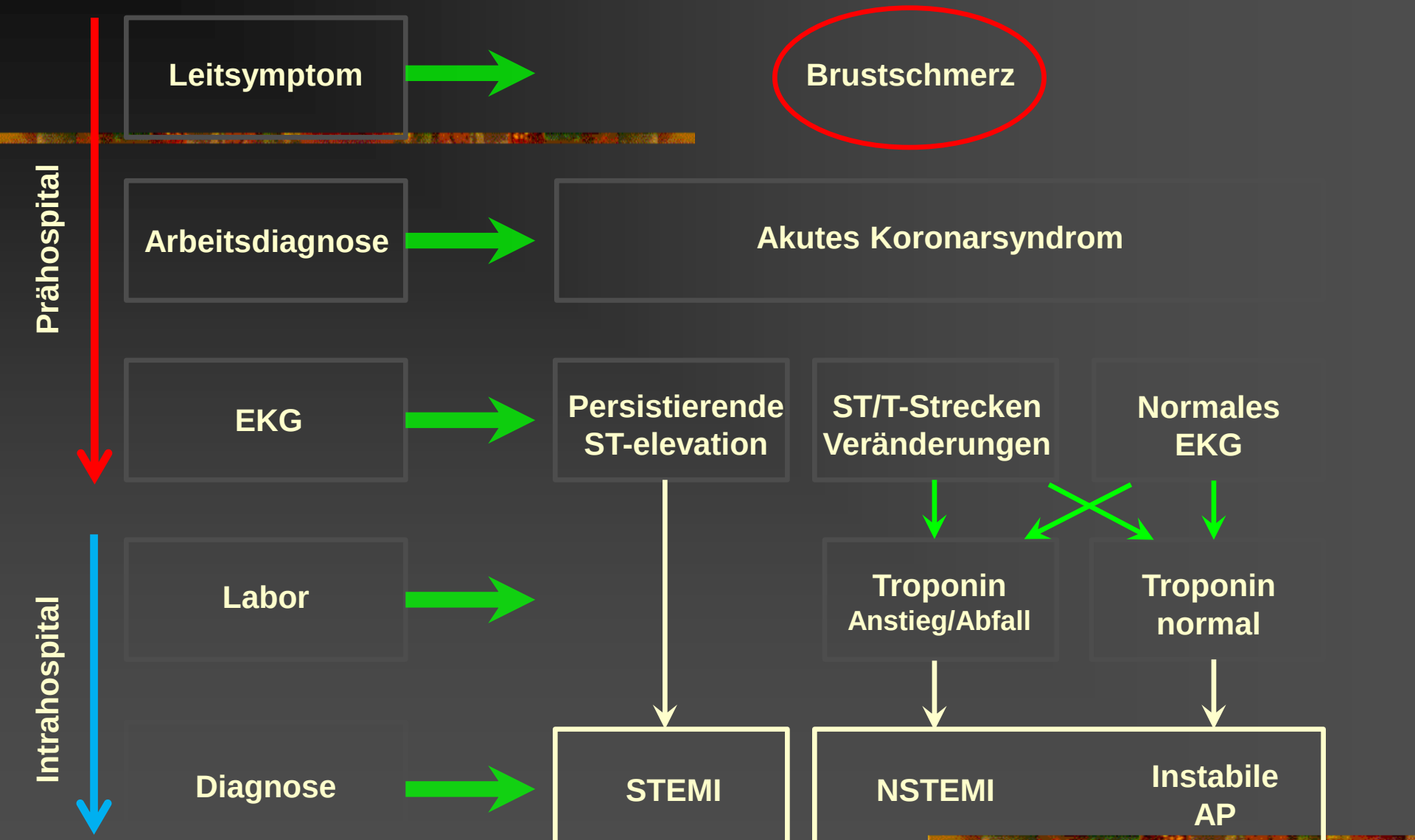
Ca. 400.000 Krankenhaus-Aufnahmen pro Jahr wegen ACS



300.000 Herzinfarkte pro Jahr

Zeymer et al Kardiologe 2010

Akutes Koronarsyndrom - Einteilung



UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Akutes Koronarsyndrom

- Diagnostik
- Triage
- Sauerstoff
- Medikation
- Kardiogener Schock
- Zusammenfassung

Akutes Koronarsyndrom

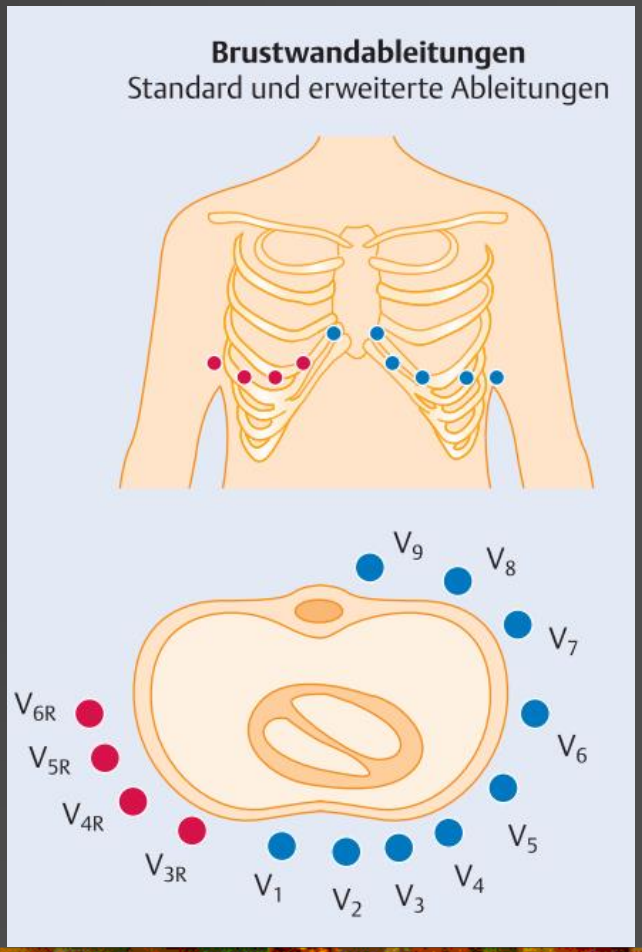
- Diagnostik
- Triage
- Sauerstoff
- Medikation
- Kardiogener Schock
- Zusammenfassung

Akutes Koronarsyndrom

Zwingend bei allen thorakalen Beschwerden bzw. Vd.a. kardiales Geschehen

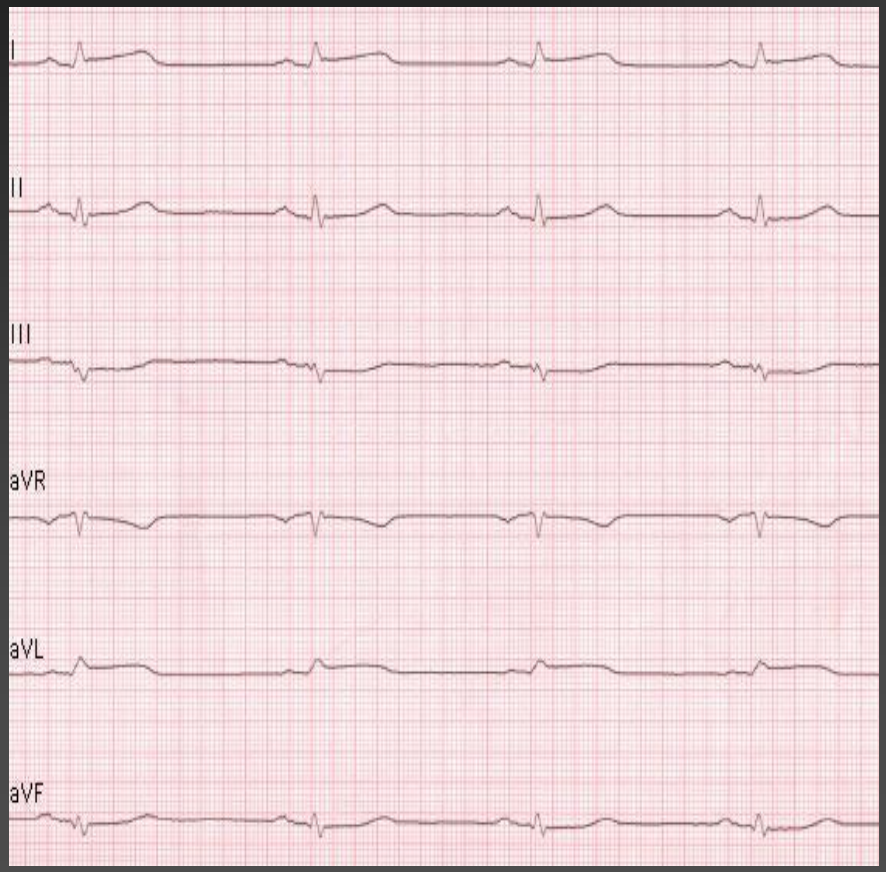
→ 12-Kanal-EKG
(ggf. mit V7-V9)

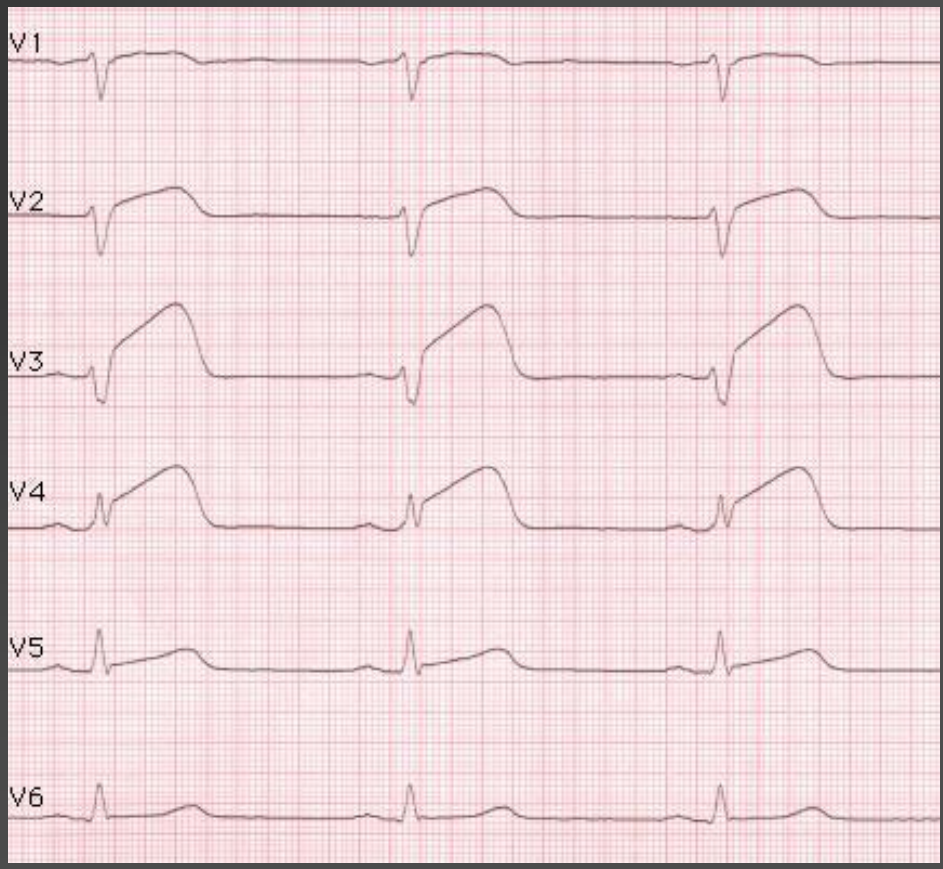
→ Ggf. EKG wiederholen



Sommer, Fuernau et al. Notfallmed. up2date. 2012;33;2569–619.

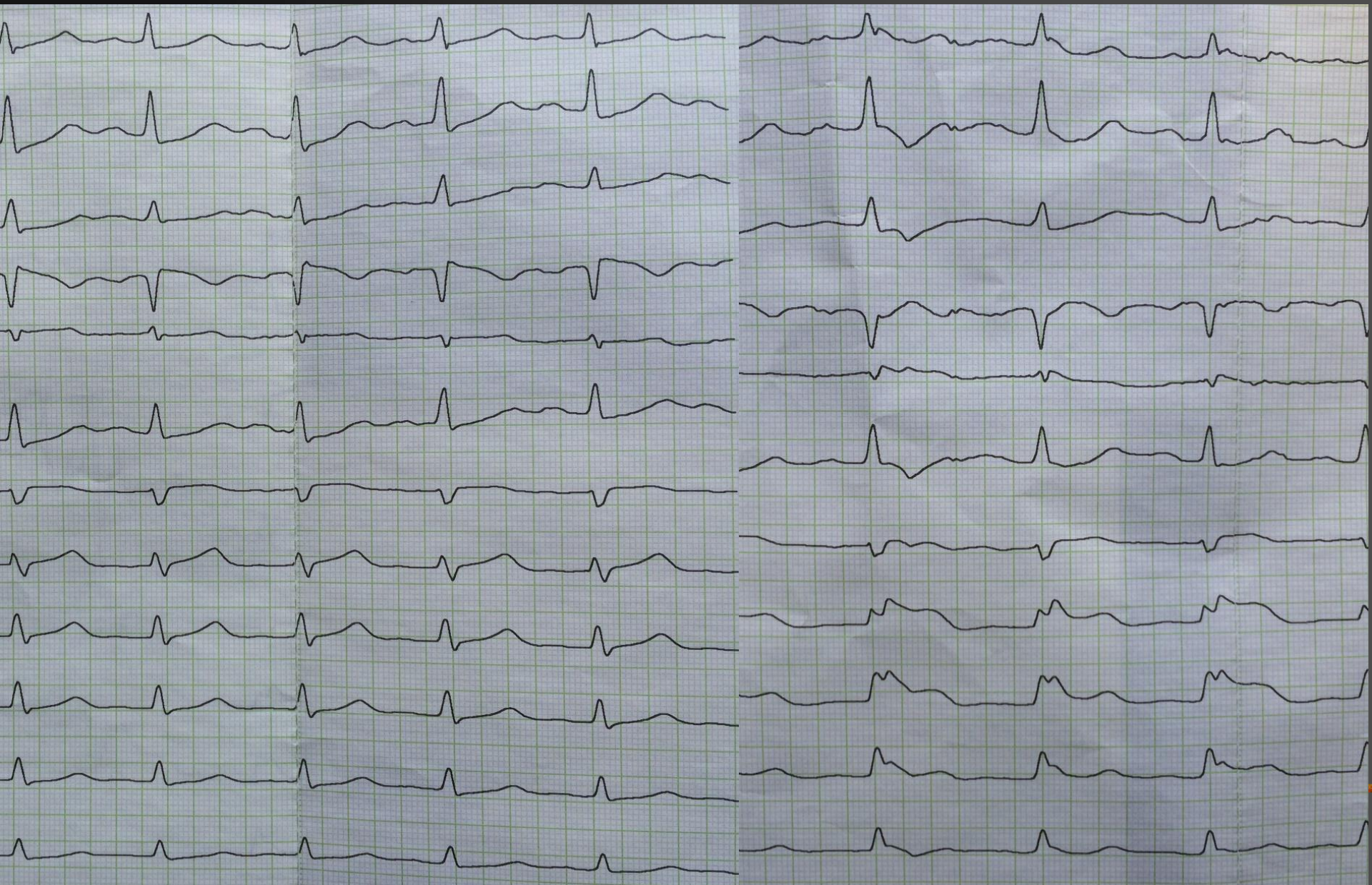
STEMI





STEMI

10 Minuten



STEMI

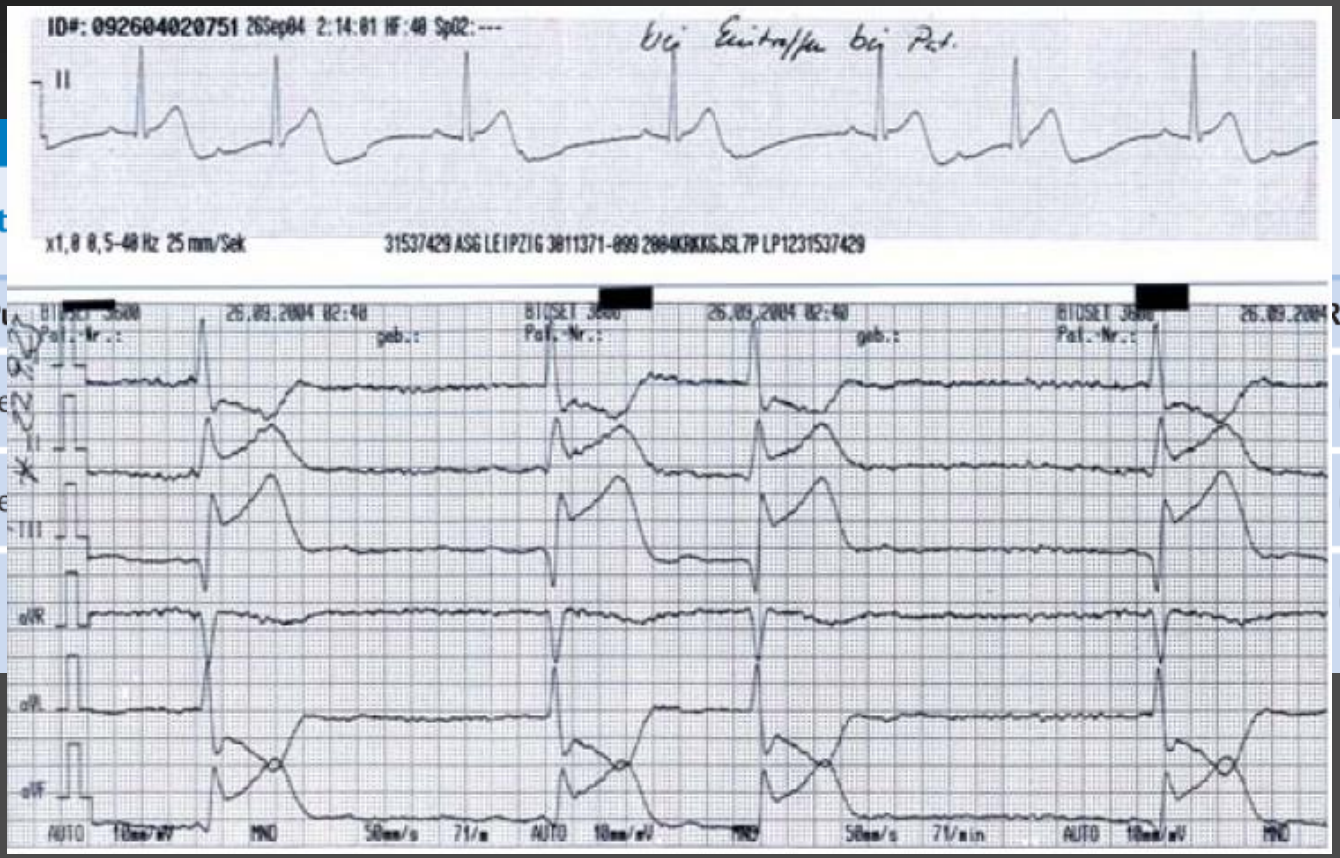


Tabelle 1

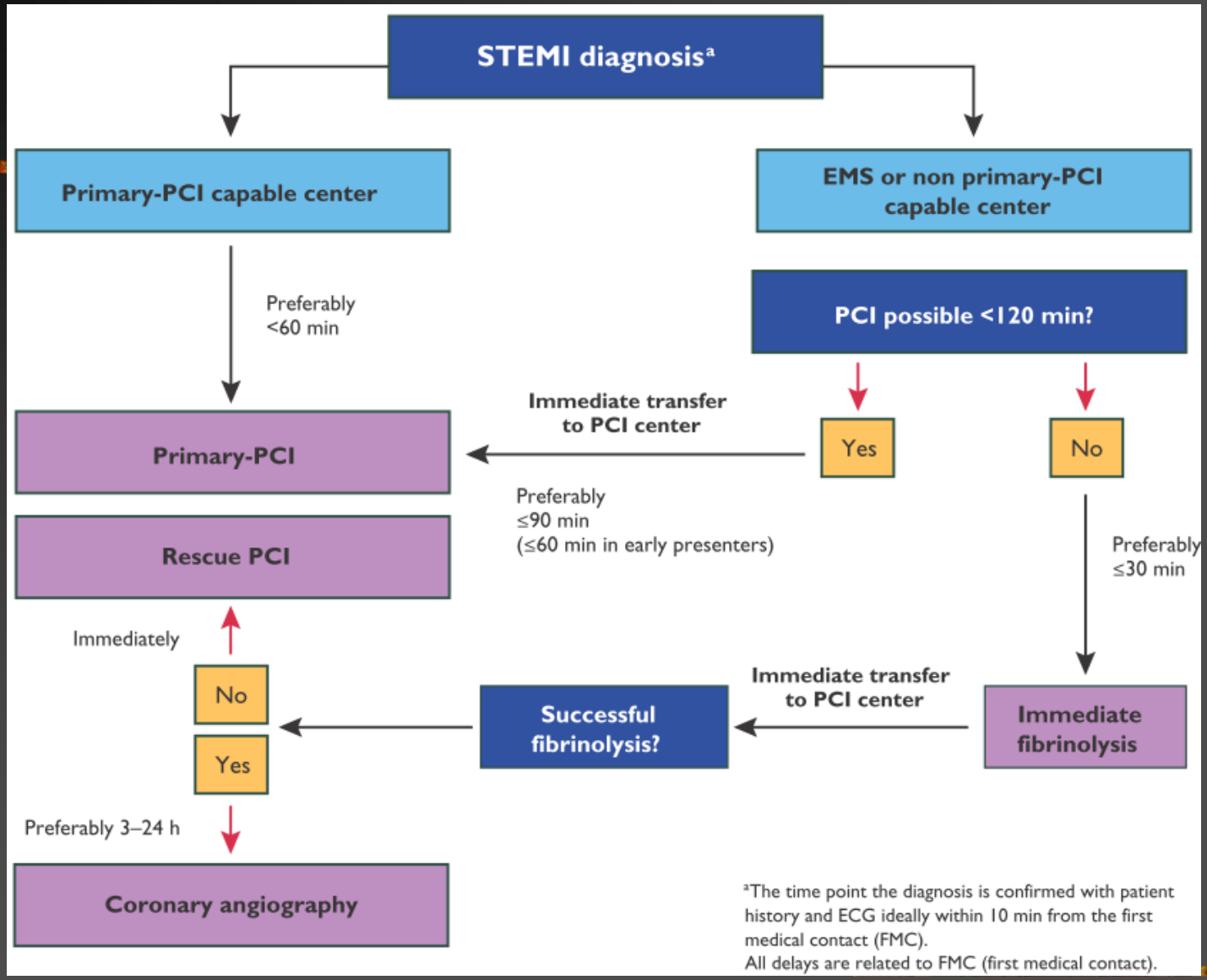
Schwellenwert	Elevation des J-P…	…R, V_4R
Männer > 40 Jahre		(0,5 mm)
Männer < 40 Jahre		(0,5 mm)
Frauen		(0,5 mm)

Sommer, Fuernau et al. Notfallmed. up2date. 2010.

Akutes Koronarsyndrom

- Diagnostik
- Triage
- Sauerstoff
- Medikation
- Kardiogener Schock
- Zusammenfassung

STEMI



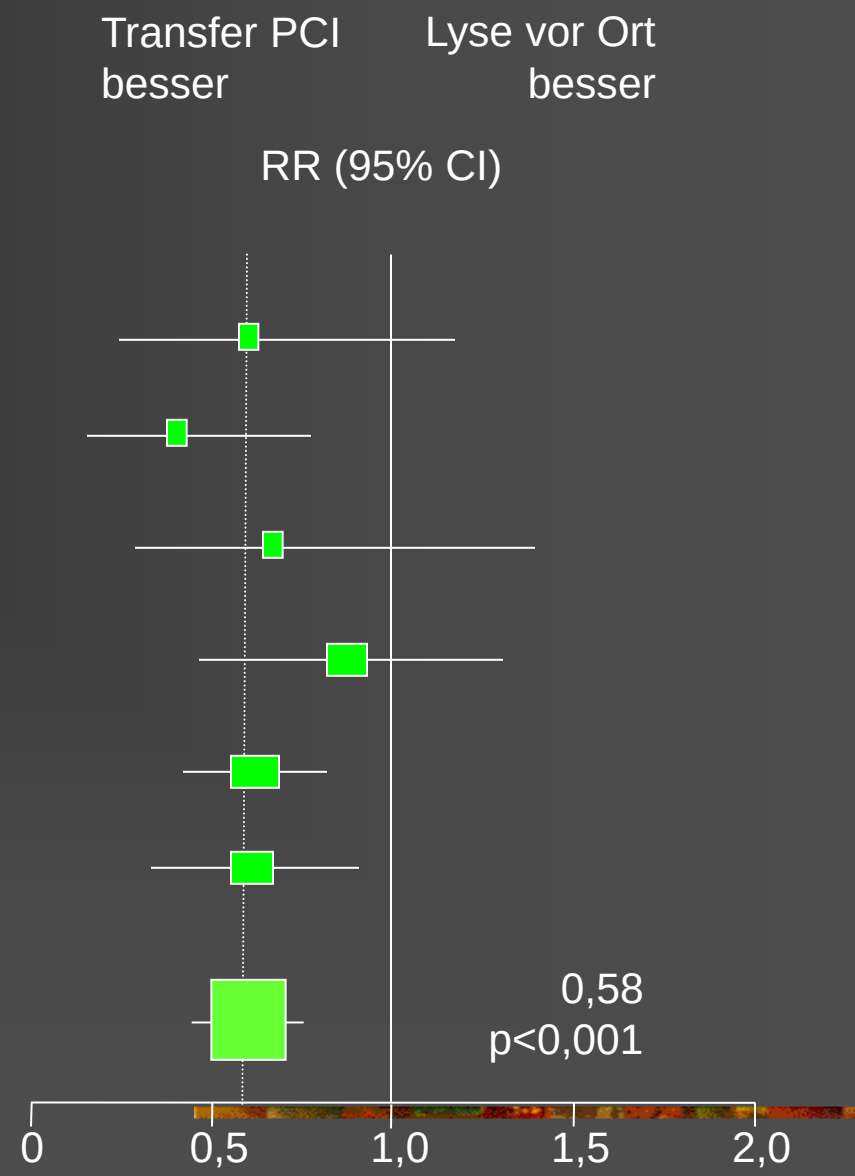
UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Ranchord et al. Am Heart J 2012;163:168-75.
Steg et al. Eur. Heart J. 2012;33;2569–619.

Lyse vs. PCI-Transfer

Tod, Re-AMI, Apoplex

Studie	PCI N	PCI Tod (%)	Lyse N	Lyse Tod (%)
LIMI	75	8 (10,7)	75	14 (13,3)
PRAGUE	101	8 (7,9)	99	23 (23,2)
Air-PAMI	71	6 (8,5)	66	9 (13,6)
CAPTIM	421	26 (6,2)	419	34 (8,1)
DANAMI 2	790	63 (7,9)	782	107 (13,7)
PRAGUE 2	429	36 (8,4)	421	64 (15,2)
Gesamt	1887	147 (7,8)	1863	251 (13,5)



Dalby et al., Circulation 2003; 108: 1809-1814

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Lyse vs. PCI
Symptome < 3 h; PCI > 1 h

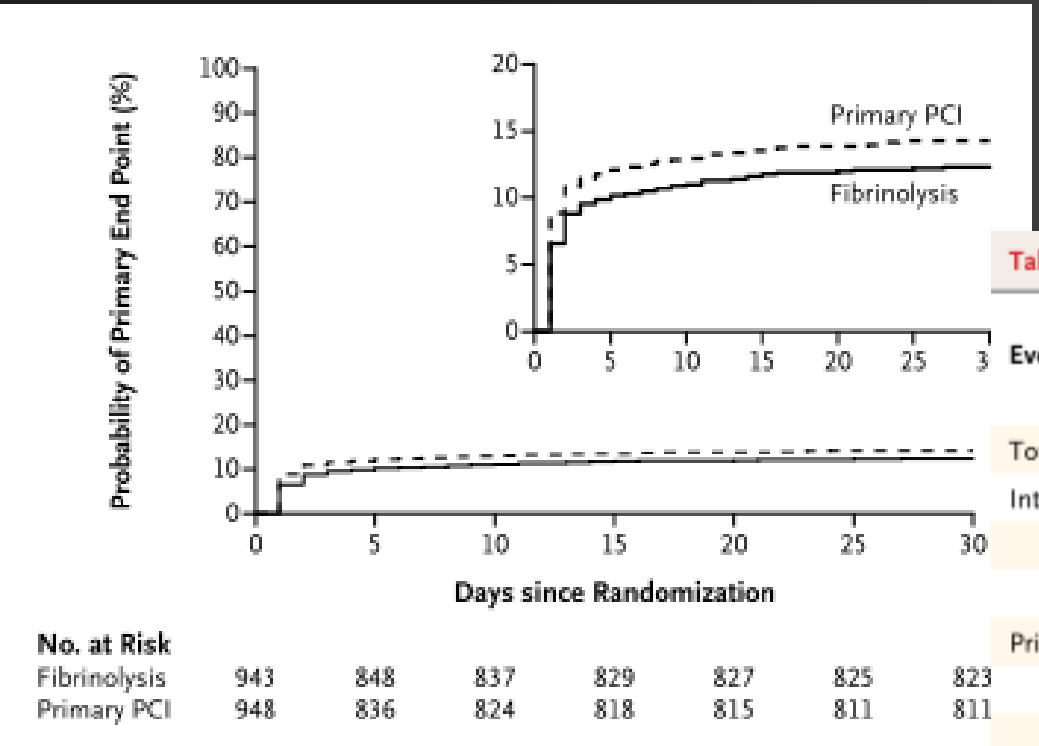


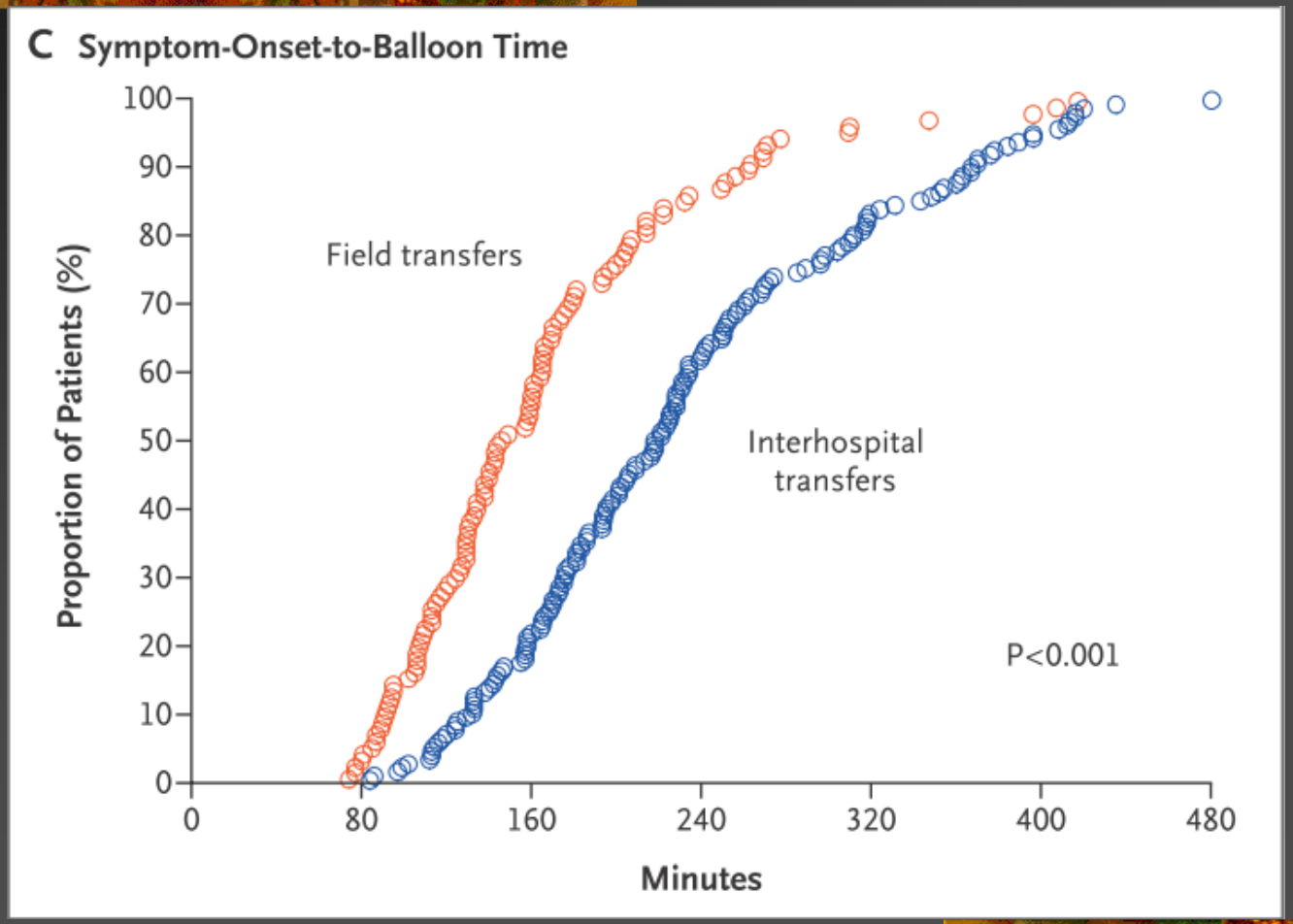
Table 3. Strokes and Nonintracranial Bleeding Events within 30 Days.

Event	Fibrinolysis (N=944)	Primary PCI (N=948)	P Value
	no./total no. (%)		
Total strokes	15/939 (1.6)	5/946 (0.5)	0.03
Intracranial hemorrhage			
Any	9/939 (1.0)	2/946 (0.2)	0.04
After protocol amendment*	4/747 (0.5)	2/758 (0.3)	0.45
Primary ischemic stroke			
Without hemorrhagic conversion	5/939 (0.5)	3/946 (0.3)	0.51
With hemorrhagic conversion	1/939 (0.1)	0/946	0.50
Nonintracranial bleeding			
Major	61/939 (6.5)	45/944 (4.8)	0.11
Minor	205/939 (21.8)	191/944 (20.2)	0.40
Blood transfusion	27/937 (2.9)	22/943 (2.3)	0.47

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

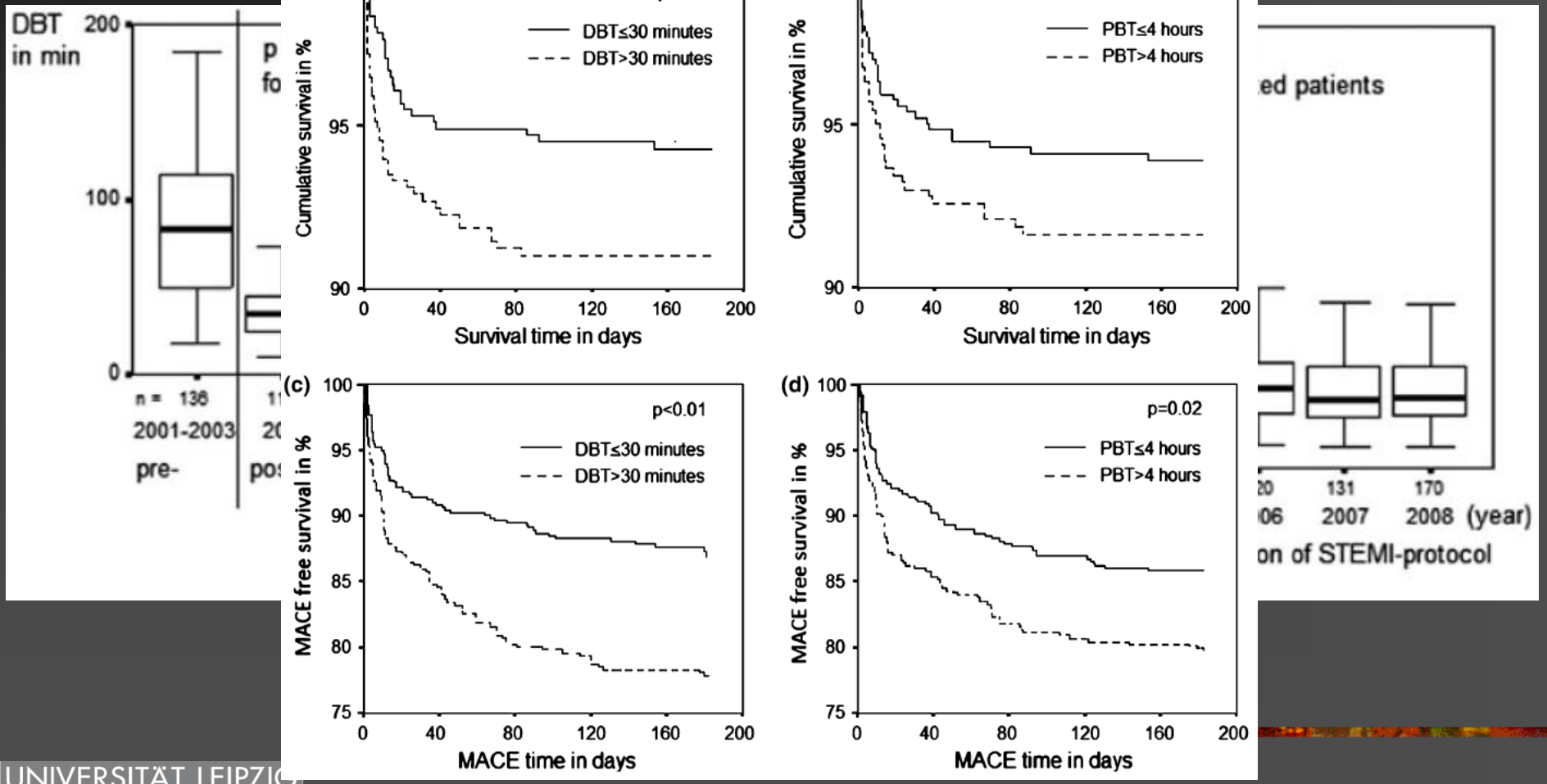
Armstrong et al., N Engl J Med. 2013;368:1379-87.

STEMI – direkt zu PCI

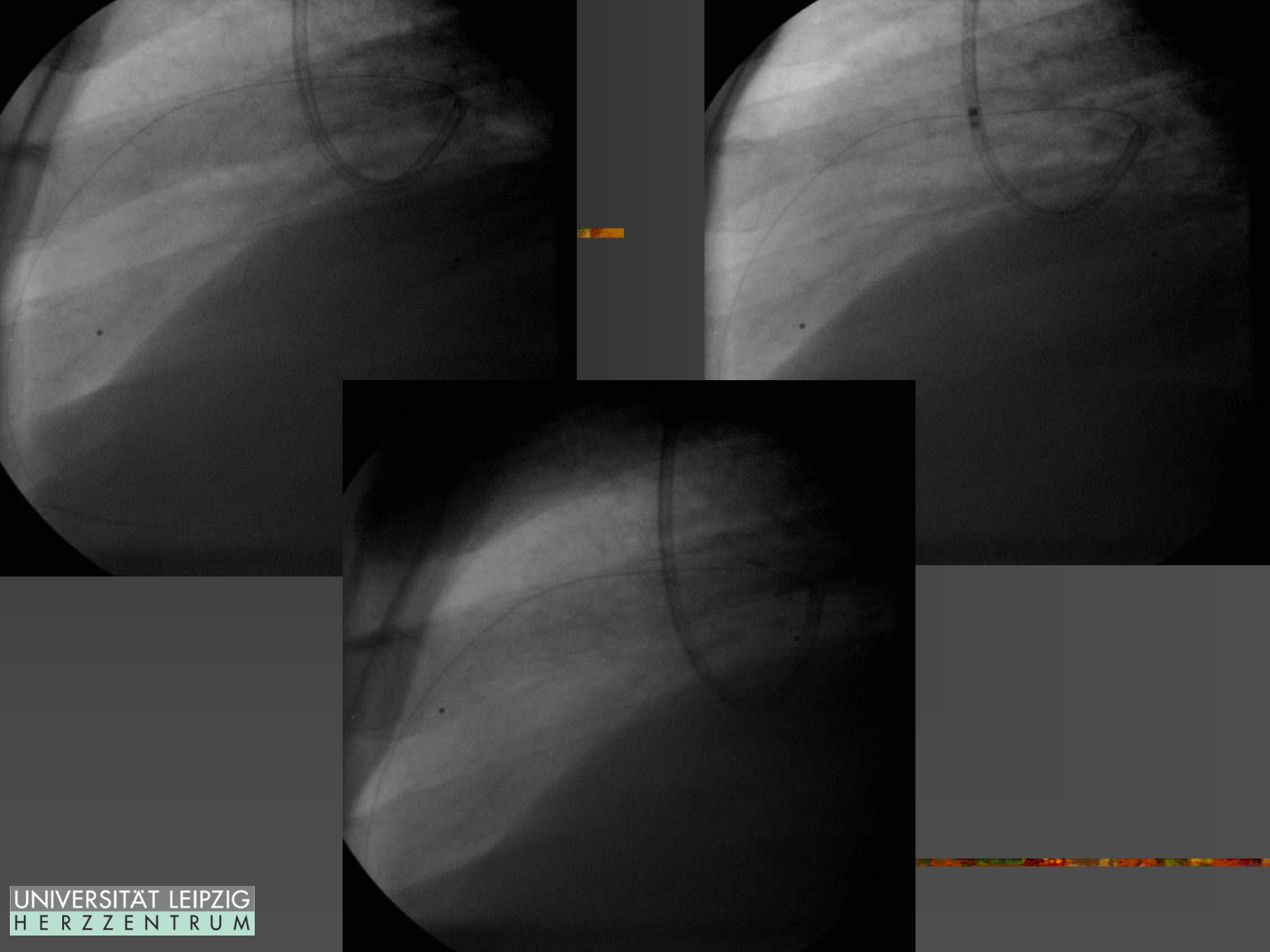


Le May et al. N Engl J Med 2008;358:231-40.

Door-to-Balloon-Time HZL seit 07.11.03



Müller et al. Clin Res Cardiol. 2011;100:297-309.



UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

www.uni-leipzig.de/~kard/d2bt/

www.uni-leipzig.de/~kard/d2bt/

Klinik für Innere Medizin / Kardiologie

***door to balloon* Zeiten bei akutem Myokardinfarkt**

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM
01.05.2014 17:54

Ergebnisse unserer Patienten

Aufnahme am / um	Patient	*door to balloon* [min]	Kommentar
29.04.2014 20:25	B.F. 61j m	36	STEMI (kein Saal frei)
29.04.2014 09:29	S.D. 53j m	23	STEMI der Vorderwand
27.04.2014 23:26	K.F. 73j m	21	akuter Vorderwandinfarkt
26.04.2014 22:53	F.C. 76j m	26	akuter Vorderwandinfarkt
26.04.2014 11:38	B.H. 59j m	26	STEMI der Hinterwand
26.04.2014 09:56	F.K. 66j m	47	akuter Vorderwandinfarkt (nicht als STEMI angekündigt)
26.04.2014 07:29	B.H. 82j w	35	akuter Hinterwandinfarkt (schwierige Untersuchung)
24.04.2014 22:05	R.M. 74j w	21	STEMI der Vorderwand
23.04.2014 17:25	L.G. 84j m	21	akuter STEMI der Vorderwand
21.04.2014 15:58	K.S. 56j m	25	akuter STEMI der Vorderwand
21.04.2014 14:42	S.F. 52j m	31	akuter STEMI der Vorderwand (Kammerflimmern mit Defi bei Diagnostik,Wechsel auf Leistenzugang bei Spasmus Arteria radialis)
21.04.2014 02:18	D.G. 72j m	37	STEMI (schwierige Untersuchung)
20.04.2014 08:34	H.U. 57j m	20	STEMI der Vorderwand
18.04.2014 05:44	L.U. 70j w	44	akuter STEMI der Vorderwand (Patient 20min früher als angekündigt angekommen,Wechsel auf Leiste bei Spasmus A. radialis)
17.04.2014 04:35	K.B. 60j w	21	akuter STEMI der Vorderwand
14.04.2014 15:18	D.R. 89j w	29	akuter STEMI der Hinterwand
11.04.2014 00:46	W.U. 82j w	52	STEMI posterolateral (nicht als STEMI angekündigt)
10.04.2014 18:51	K.H. 61j m	22	STEMI der Vorderwand
10.04.2014 14:03	K.G. 45j w	62	akuter Hinterwandinfarkt (nicht als STEMI angekündigt)

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Monitoring

→ EKG

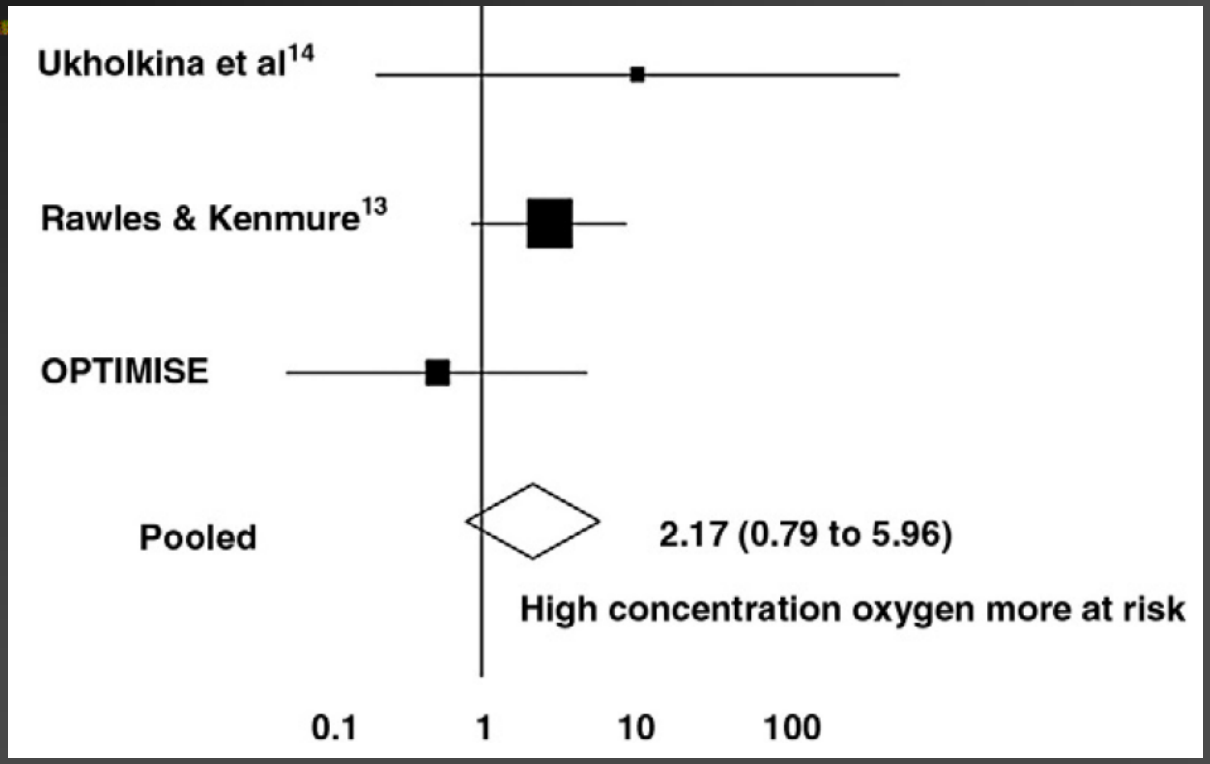
→ Blutdruck

→ Pulsoxymetrie

Akutes Koronarsyndrom

- Diagnostik
- Triage
- Sauerstoff
- Medikation
- Kardiogener Schock
- Zusammenfassung

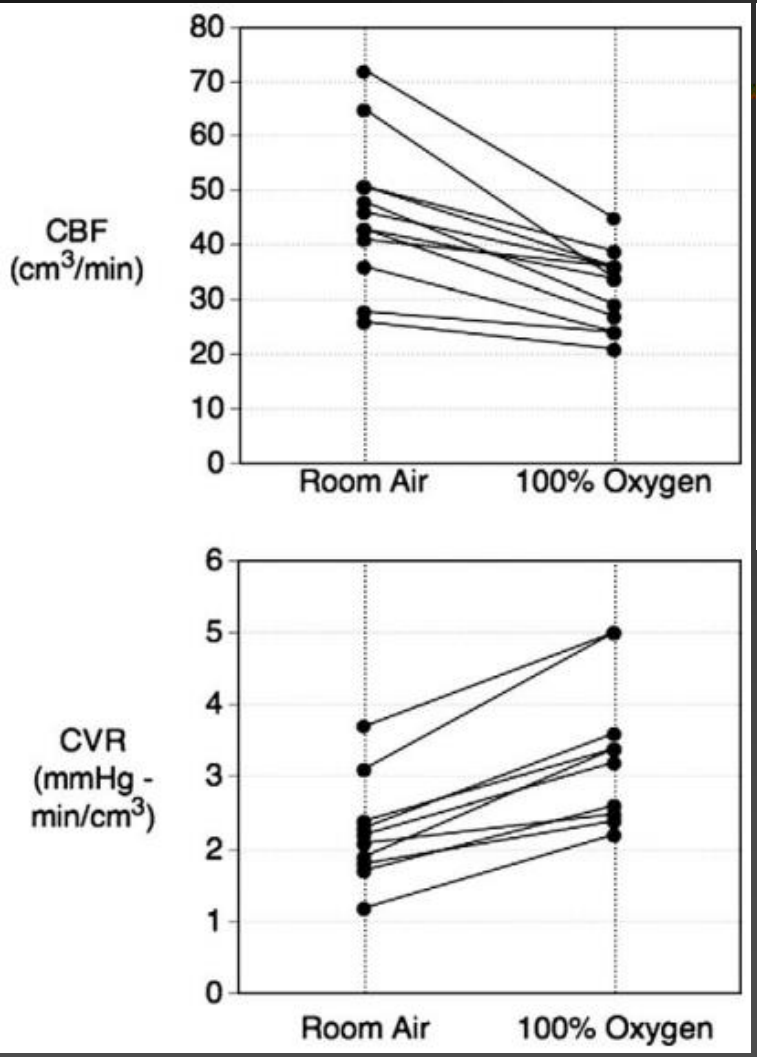
O2 beim STEMI



Oxygen is indicated in patients with hypoxia (SaO_2 <95%), breathlessness, or acute heart failure.	I	C

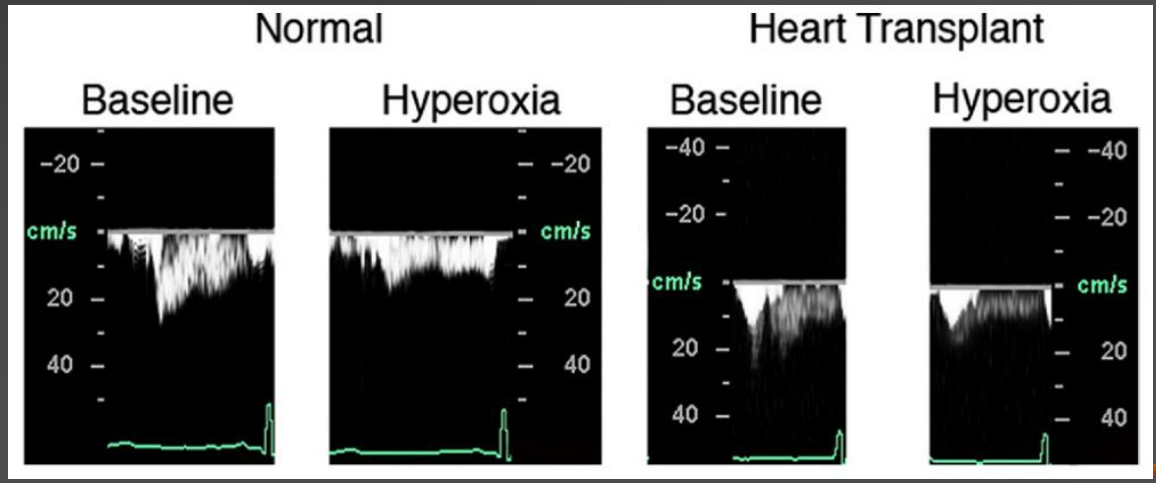
Ranchord et al. Am Heart J 2012;163:168-75.
Steg et al. Eur. Heart J. 2012;33;2569–619.

O2 beim STEMI



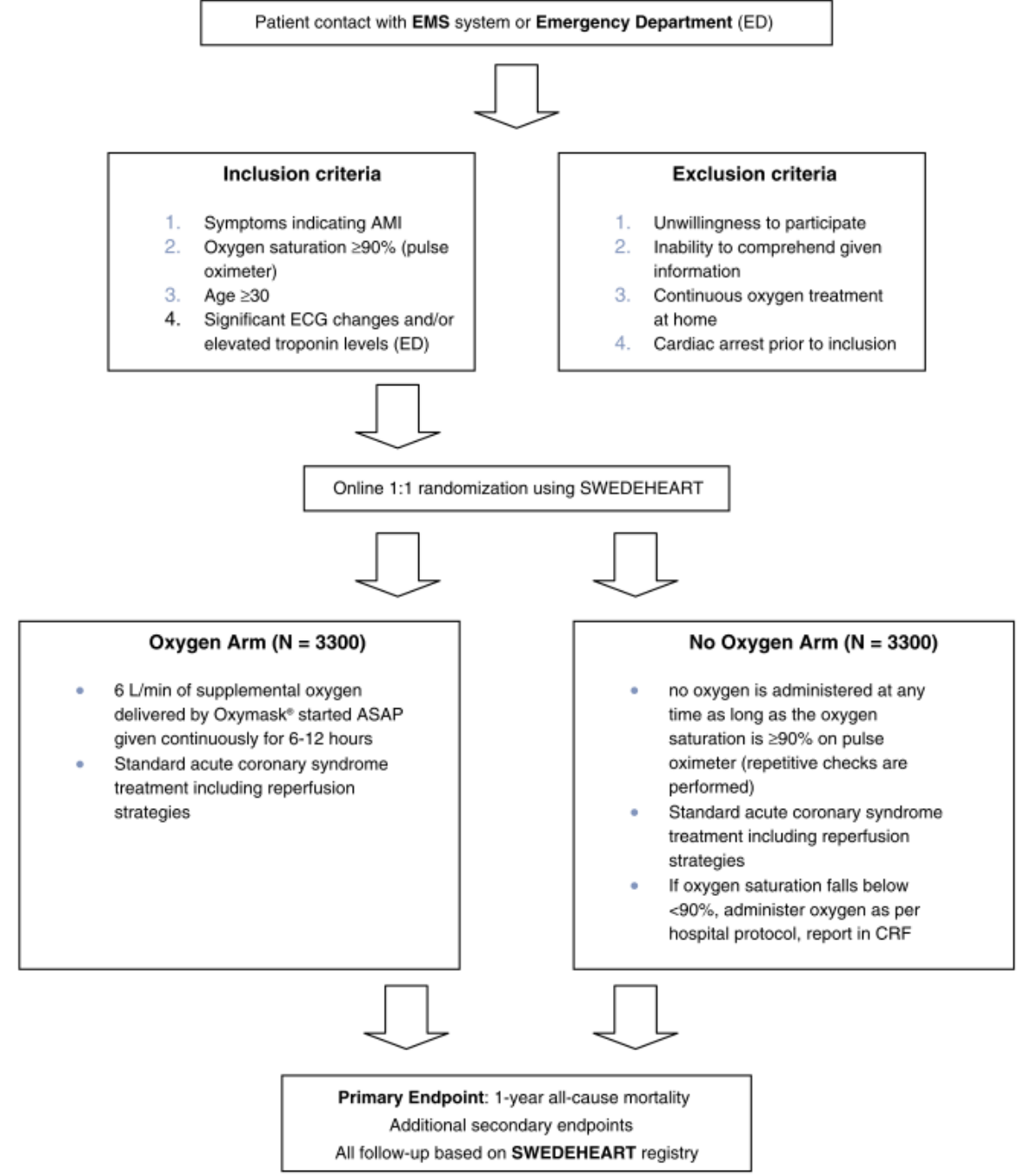
Study	Air mean (SEM)	Oxygen mean (SEM)	Percent change with oxygen (%)	P
Ganz et al.[26]	158 (11)	131 (13)	−17.1	<.01
Ganz et al.[26]	151 (14)	138 (14)	−8.6	<.01
Mak et al.[27]	89 (11)	82 (11)	−7.9	<.05
Mak et al.[27]	94 (6)	72 (8)	−23.4	<.05
McNulty et al.[28]	45 (4)	32 (2)	−28.9	<.05
McNulty et al.[29]	91 (9)	73 (8)	−19.8	<.01

* Coronary blood flow measured as milliliter per minute.



Farquhar et al. Am Heart J. 2009 Sep;158:371-7.
Moradkhan et al. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1013-6.

O2 – STEMI DETO2X-AMI



UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Hofmann et al. Am Heart J. 2014;167:322-8.

Akutes Koronarsyndrom

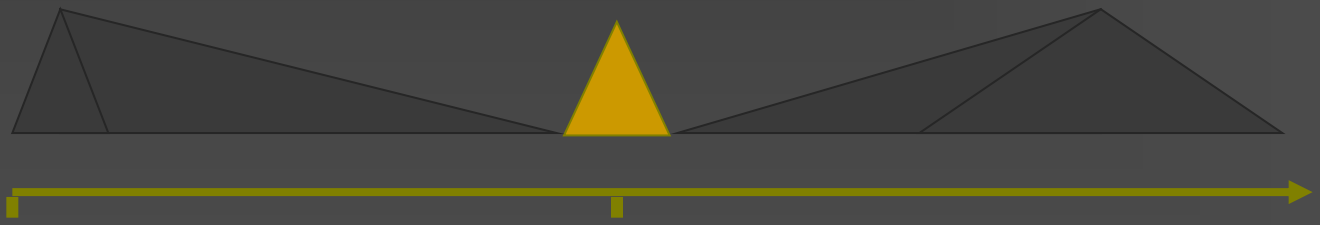
- Diagnostik
- Triage
- Sauerstoff
- Medikation
- Kardiogener Schock
- Zusammenfassung

Ziele pharmakologische Therapie

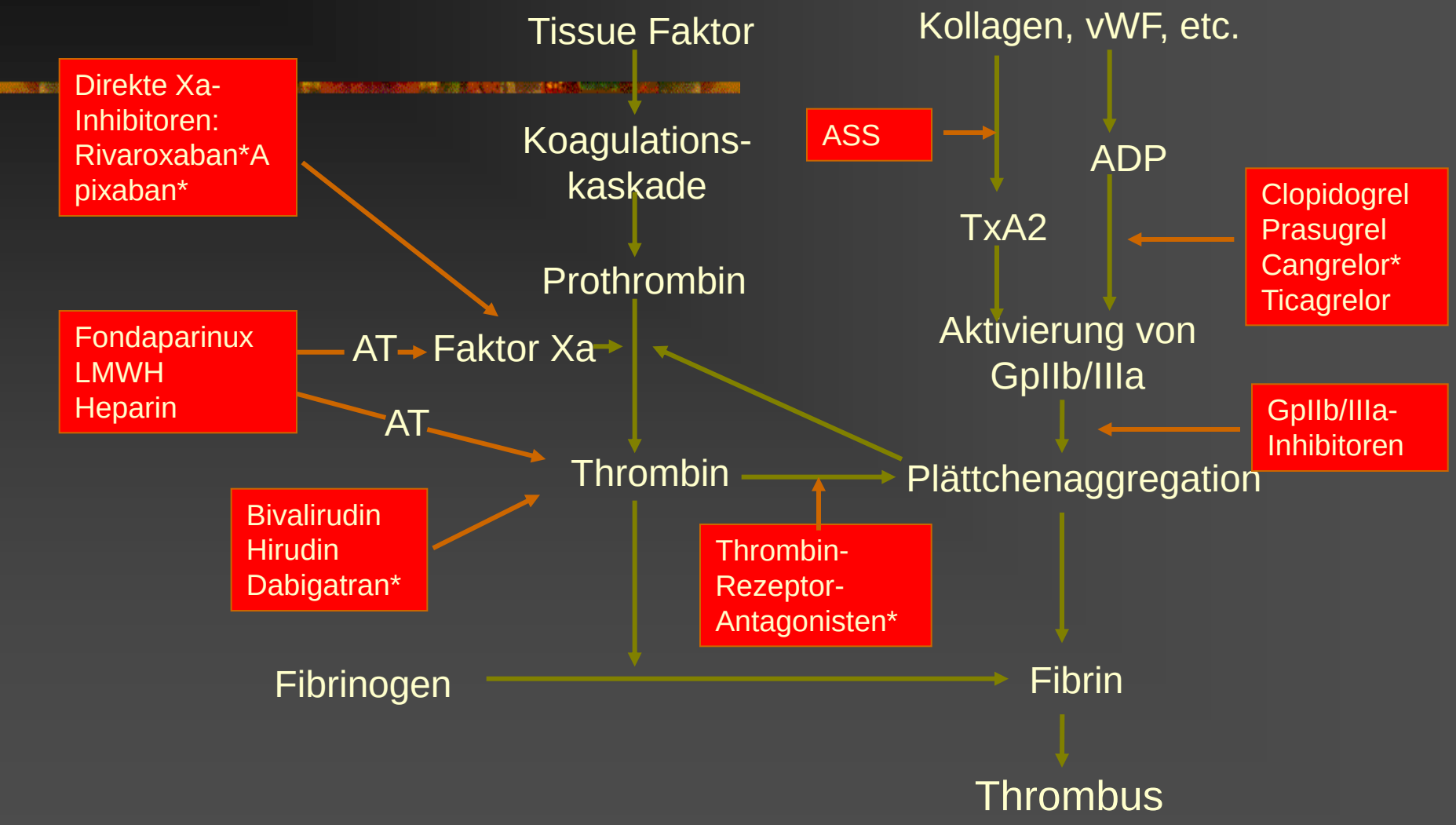
Pharmakologische Rekanalisation

Prävention distale Embolisation Verbesserung Perfusion

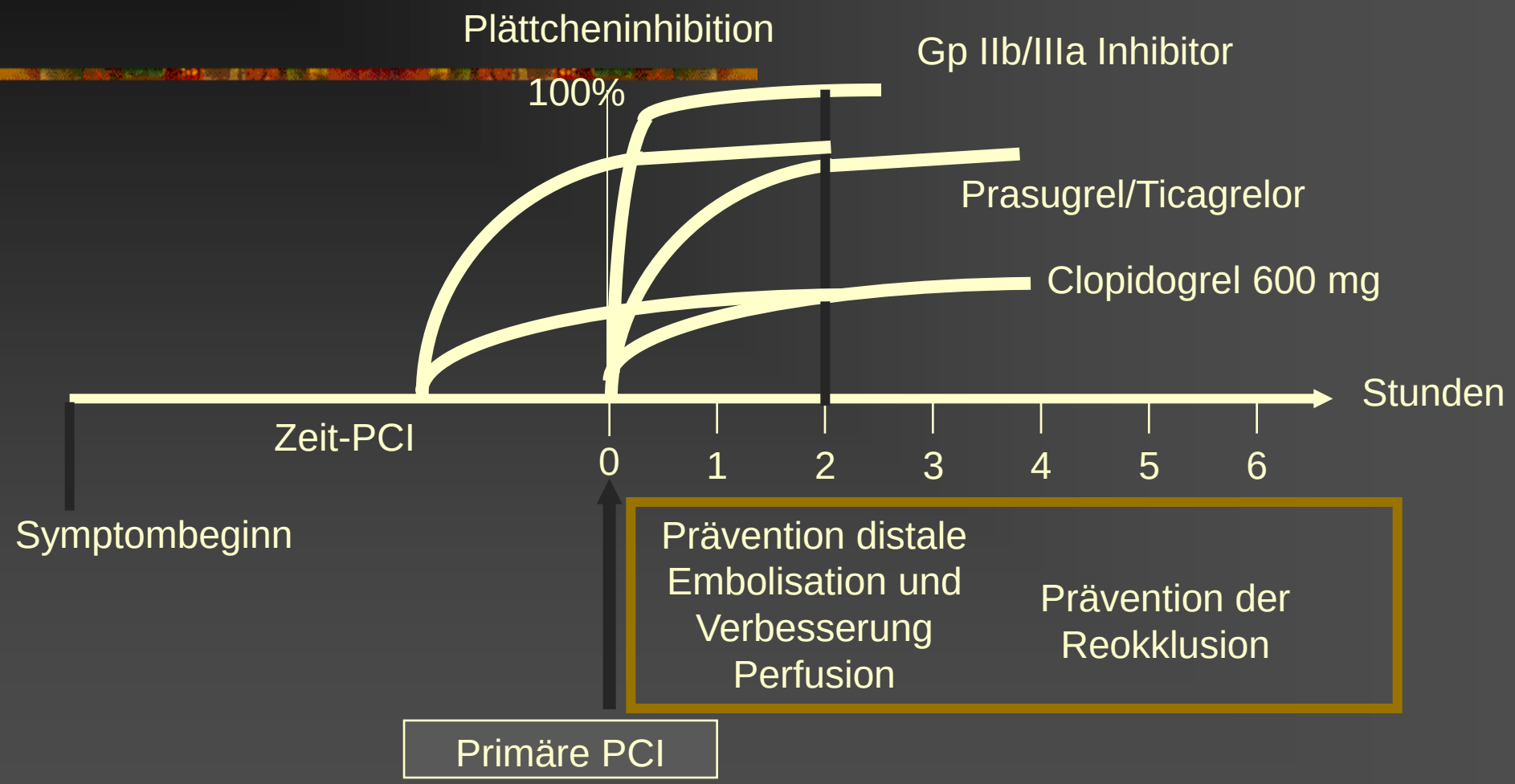
Prävention Re-Okklusion



Plättchenhemmung/Antikoagulation



Plättcheninhibition bei STEMI



Clopidogrel – Metaanalyse STEMI

	Events / Size, Clopidogrel Pretreatment	Events / Size, Clopidogrel No	OR [CI 95%]	Relative Weight [%]	I^2, p value
RCT*					
CIPAMI	1/164	4/171	0·26 [0·03-2·32]	8·7%	
CLARITY PCI	13/933	24/930	0·53 [0·27-1·05]	91·3%	
All	14/1097	28/1101	0·50 [0·26-0·96]	100%	0%, p=0.53
Observational studies					
Dorler et al.	209/4879	110/1076	0·39 [0·31-0·50]	56·4%	
Fefer et al.	12/217	6/166	1·56 [0·57-4·25]	43·6%	
All	221/5096	116/1242	0·72 [0·19-2·75]	100%	86%, p=0.008

Tod

OR=0·50 CI 95% [0·26-0·96] p=0·04

OR=0·72 CI 95% [0·19-2·75] p=0·63

RCT*					
CIPAMI	14/164	15/171	0·97 [0·45-2·08]	66·7%	
CLARITY PCI	5/933	10/930	0·50 [0·17-1·46]	33·3%	
All	19/1097	25/1101	0·78 [0·42-1·45]	100%	0%, p=0.32
Observational studies					
Dorler et al.	42/4879	15/1076	0·61 [0·34-1·11]	85·3%	
Fefer et al.	3/217	1/166	2·31 [0·24-22·44]	14·7%	
All	45/5096	16/1242	0·75 [0·30-1·88]	100%	19%, p=0.53

Major Blutung

OR=0·78 CI 95% [0·42-1·45] p=0·42

OR=0·75 CI 95% [0·30-1·88] p=0·53

RCT*					
CIPAMI	5/164	12/171	0·42 [0·14-1·21]	14·2%	
CLARITY PCI	34/933	58/930	0·57 [0·37-0·88]	85·8%	
All	39/1097	70/1101	0·54 [0·36-0·81]	100%	0%, p=0.003
Observational studies					
Dorler et al.	480/4879	173/1076	0·57 [0·47-0·69]	85·5%	
Fefer et al.	47/217	56/166	0·54 [0·34-0·86]	14·5%	
All	527/5096	229/1242	0·57 [0·48-0·67]	100%	0%, p<0.00001

MACE

OR=0·54 CI 95% [0·36-0·81] p=0·003

OR=0·57 CI 95% [0·48-0·67] p<0·00001

Bellemain-Appaix A. et al.,JAMA 2012;308:2507-2517

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

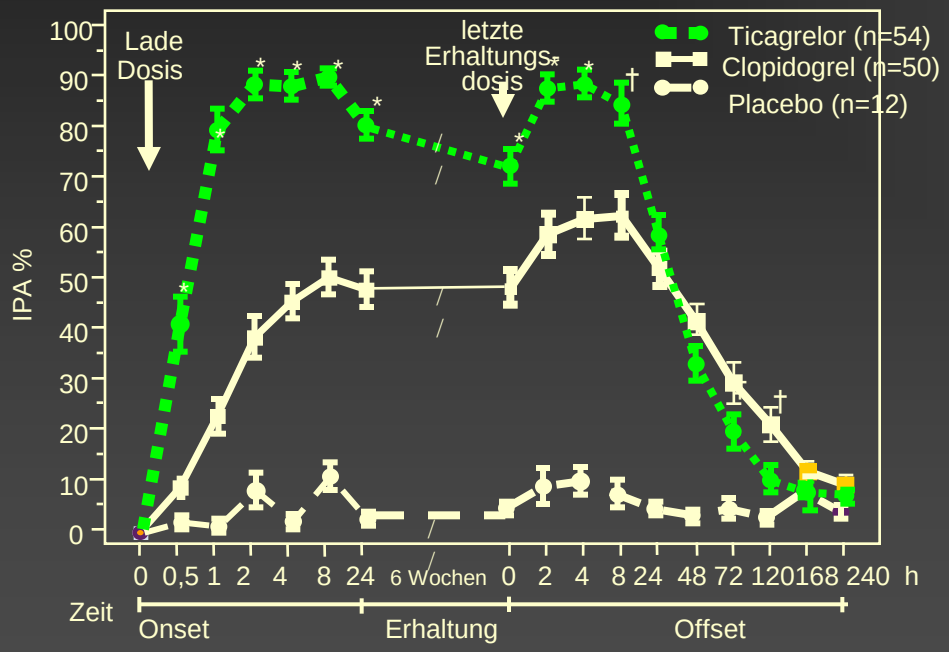
PreTreatment better | **No PreTreatment better**

0 0,5 1 1,5 2 2,5 3 3,5 4

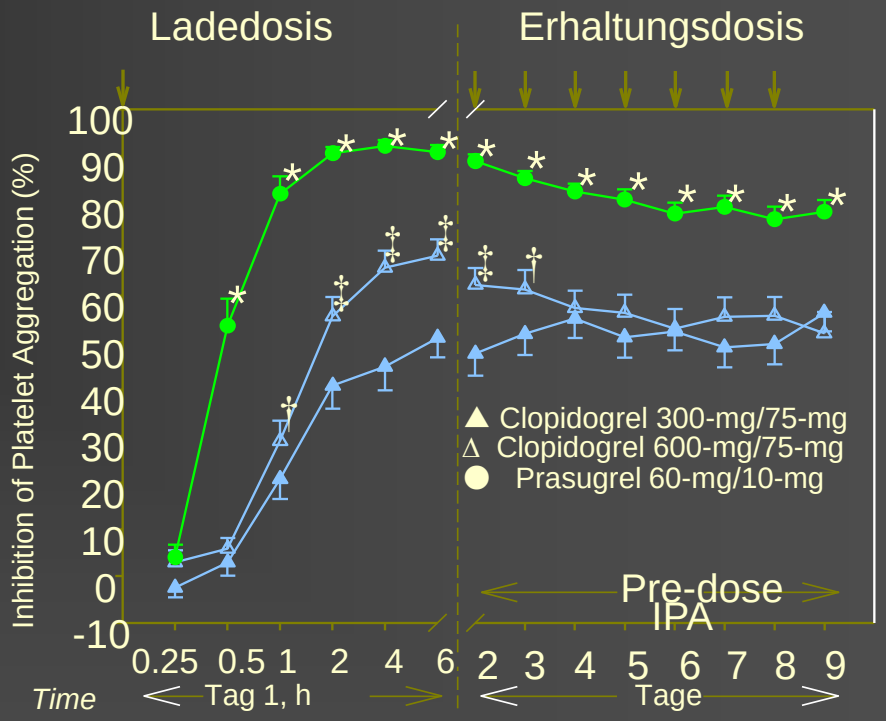
Rascher Wirkungseintritt

Ticagrelor

Ladedosis



Prasugrel



Inhibition der Plättchenaggregation (20 µM ADP)

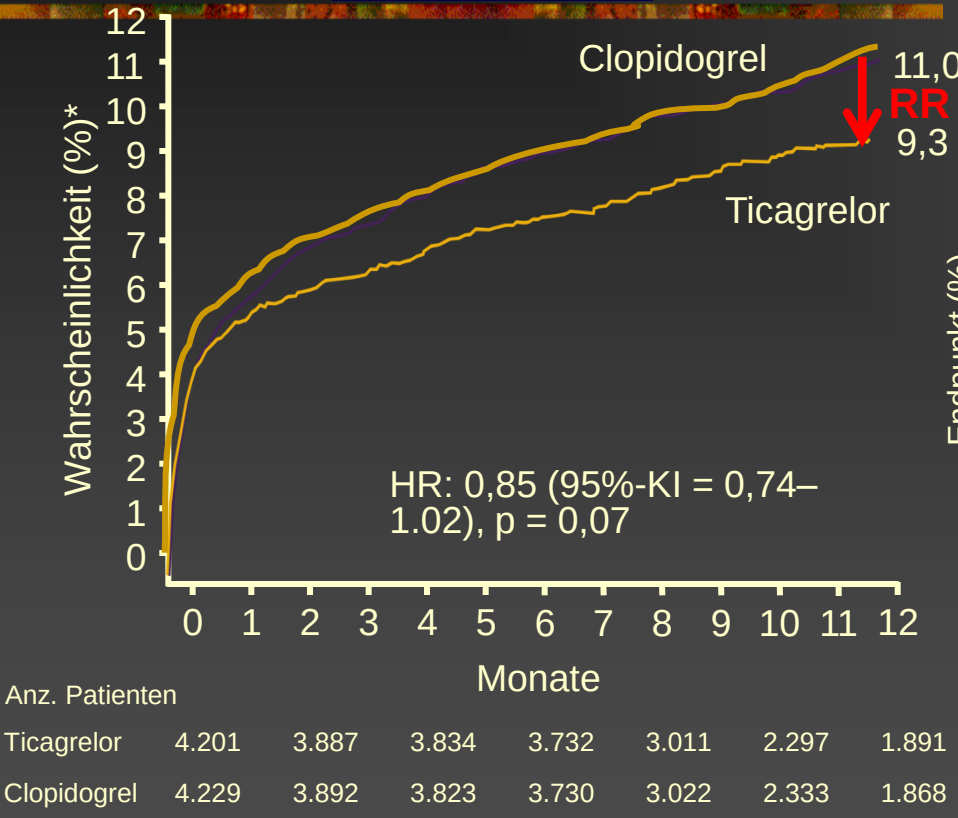
UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Gurbel et al. Circulation 2009;120: 2577-2585

Payne et al. J Cardiovasc Pharmacol 2007;50: 555-562

STEMI-Patienten

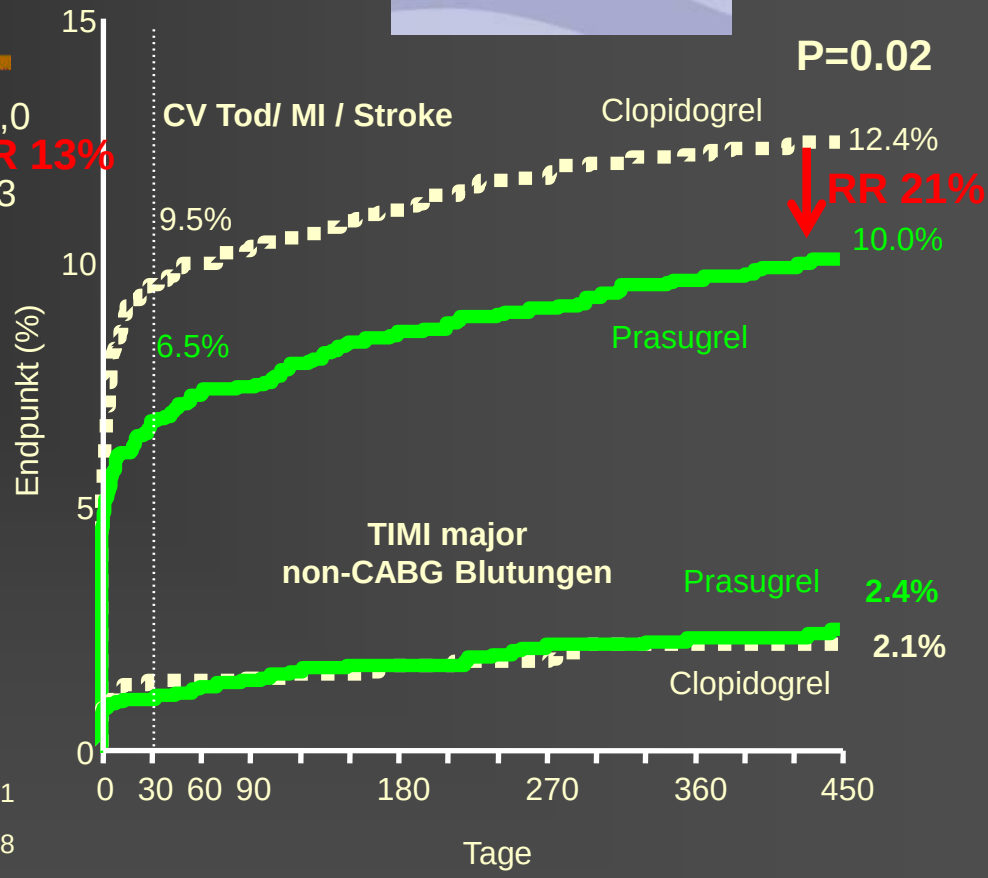
PLATO STEMI



Anz. Patienten							
Ticagrelor	4.201	3.887	3.834	3.732	3.011	2.297	1.891
Clopidogrel	4.229	3.892	3.823	3.730	3.022	2.333	1.868

Steg et al. Circulation 2010;122:2131-2141

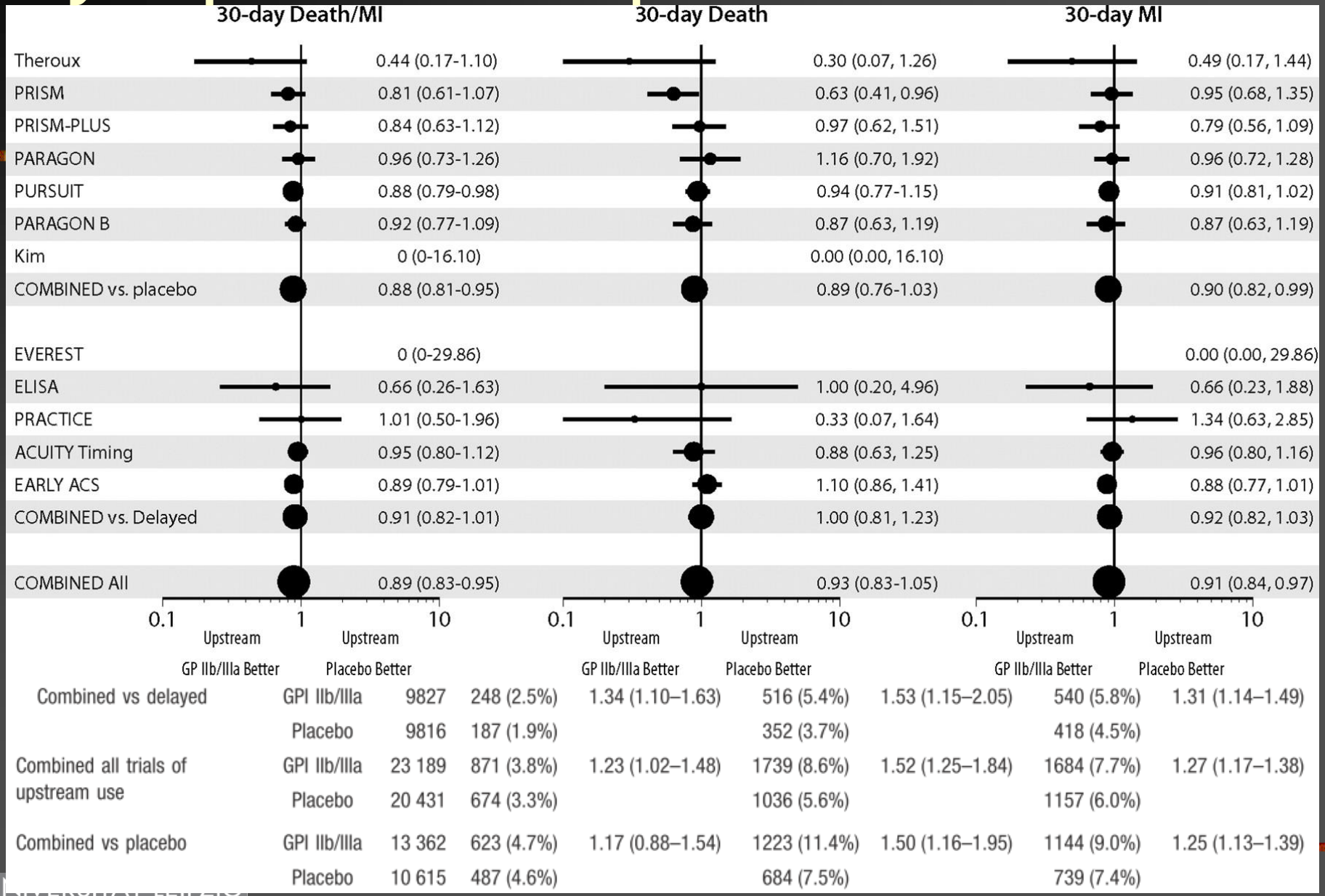
TRITON TIMI-38



Montalescot et al., Lancet 2009;373:723–731

UNIVERSITÄT LEIPZIG HERZZENTRUM

Glykoproteinrezeptorblocker



Combined vs delayed	GPI IIb/IIIa	9827	248 (2.5%)	1.34 (1.10–1.63)	516 (5.4%)	1.53 (1.15–2.05)	540 (5.8%)	1.31 (1.14–1.49)
	Placebo	9816	187 (1.9%)		352 (3.7%)		418 (4.5%)	
Combined all trials of upstream use	GPI IIb/IIIa	23 189	871 (3.8%)	1.23 (1.02–1.48)	1739 (8.6%)	1.52 (1.25–1.84)	1684 (7.7%)	1.27 (1.17–1.38)
	Placebo	20 431	674 (3.3%)		1036 (5.6%)		1157 (6.0%)	
Combined vs placebo	GPI IIb/IIIa	13 362	623 (4.7%)	1.17 (0.88–1.54)	1223 (11.4%)	1.50 (1.16–1.95)	1144 (9.0%)	1.25 (1.13–1.39)
	Placebo	10 615	487 (4.6%)		684 (7.5%)		739 (7.4%)	

HERZZENTRUM

Tricoci et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4:448-58.

Leitlinienempfehlungen

Recommendations	Class [a]	Level [b]	Ref [c]
Antiplatelet therapy			
Aspirin oral or i.v. (if unable to swallow) is recommended	I	B	133, 134
An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin. Options are:	I	A	135, 136
• Prasugrel in clopidogrel-naive patients, if no history of prior stroke/TIA, age <75 years.	I	B	109
• Ticagrelor.	I	B	110
• Clopidogrel, preferably when prasugrel or ticagrelor are either not available or contraindicated.	I	C	-
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bailout therapy if there is angiographic evidence of massive thrombus, slow or no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	-
Routine use of a GP IIb/IIIa inhibitor as an adjunct to primary PCI performed with unfractionated heparin may be considered in patients without contraindications.	IIb	B	137–141
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	127, 128, 137, 142

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Steg et al. Eur Heart J.2012;33:2569-2619

Leitlinienempfehlungen

Anticoagulants			
An injectable anticoagulant must be used in primary PCI.	I	C	-
Bivalirudin (with use of GP IIb/IIIa blocker restricted to bailout) is recommended over unfractionated heparin and a GP IIb/IIIa blocker.	I	B	124
Enoxaparin (with or without routine GP IIb/IIIa blocker) may be preferred over unfractionated heparin.	IIb	B	122
Unfractionated heparin with or without routine GP IIb/IIIa blocker must be used in patients not receiving bivalirudin or enoxaparin.	I	C	1
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	III	B	118
The use of fibrinolysis before planned primary PCI is not recommended.	III	A	127, 143

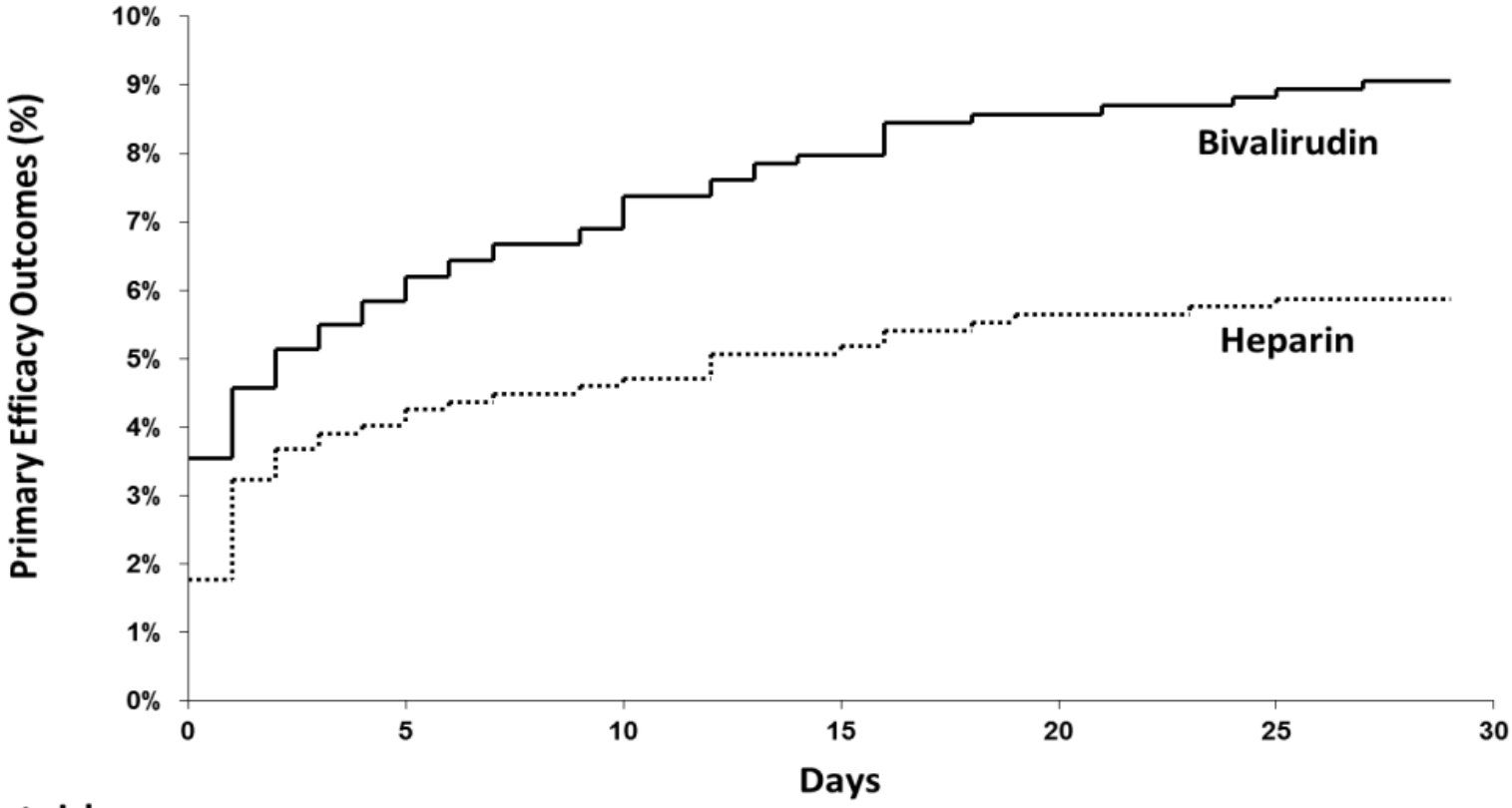
Steg et al. Eur Heart J.2012;33:2569-2619

Bivalirudin prähospital EUROMAX-Studie

	Bivalirudin (n=1089)	Kontrollgruppe (n=1109)	P-Wert
Tod oder Blutung	55 (5,1)	94 (8,5)	0,001
Tod	32 (2,9)	34 (3,1)	0.86
Major Blutung	28 (2,6)	67 (6,0)	<0,001
Stentthrombosen	17 (1,6)	6 (0,5)	0,02

Steg et al. N Engl J Med. 2013;369:2207-17.

Timing of First MACE Event



No. at risk

Heparin	907	871	866	862	857	856
Bivalirudin	905	853	844	835	830	828

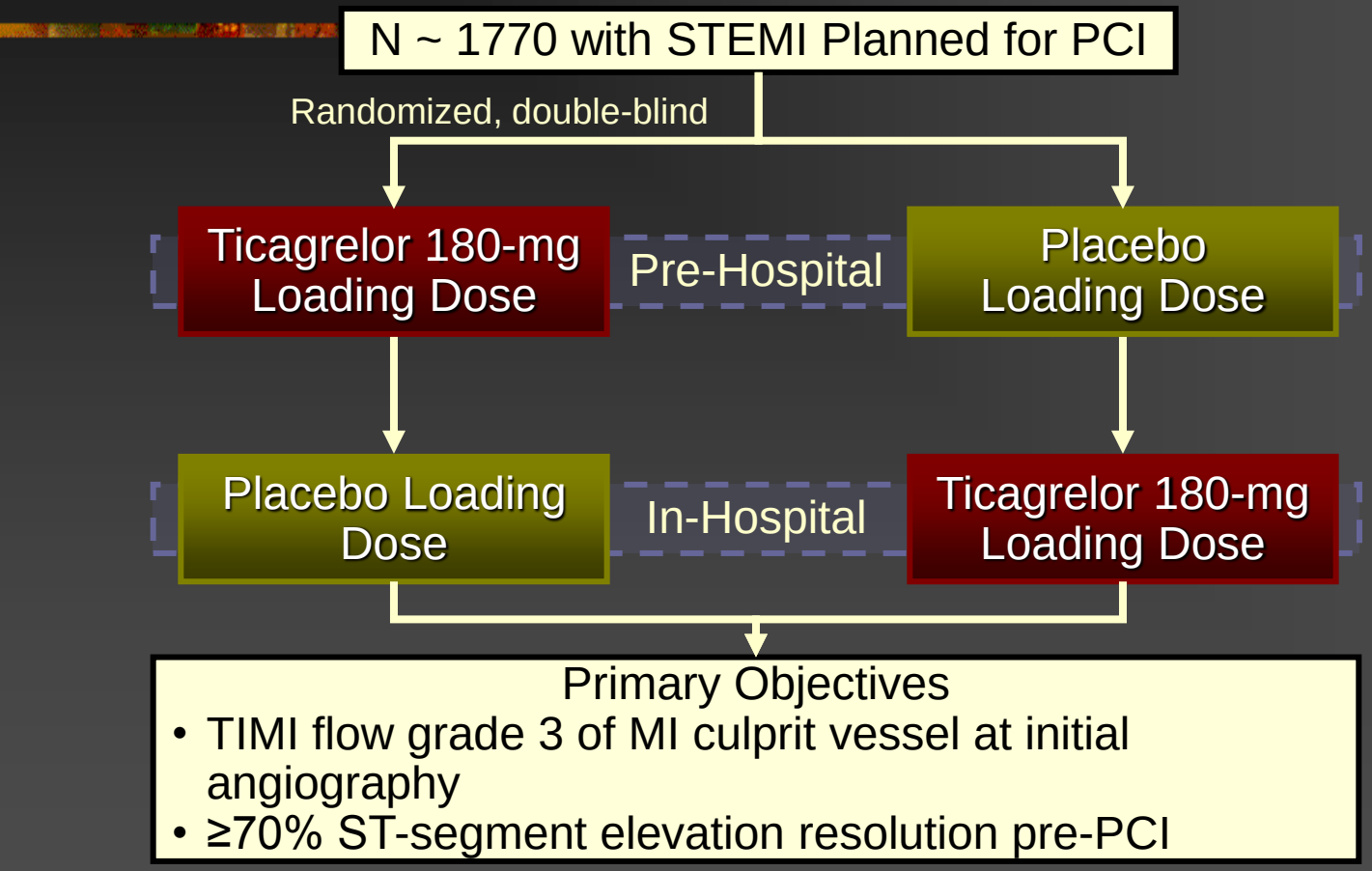
Event curve shows first event experienced

HEAT PPCI

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Shahzad et al. LBCT ACC 2014

ATLANTIC Design



- Written informed consent in mobile care unit
- Symptoms of acute MI >30 min but <6 hours
- New persistent ST-segment elevation ≥1 mm in ≥2 contiguous ECG leads

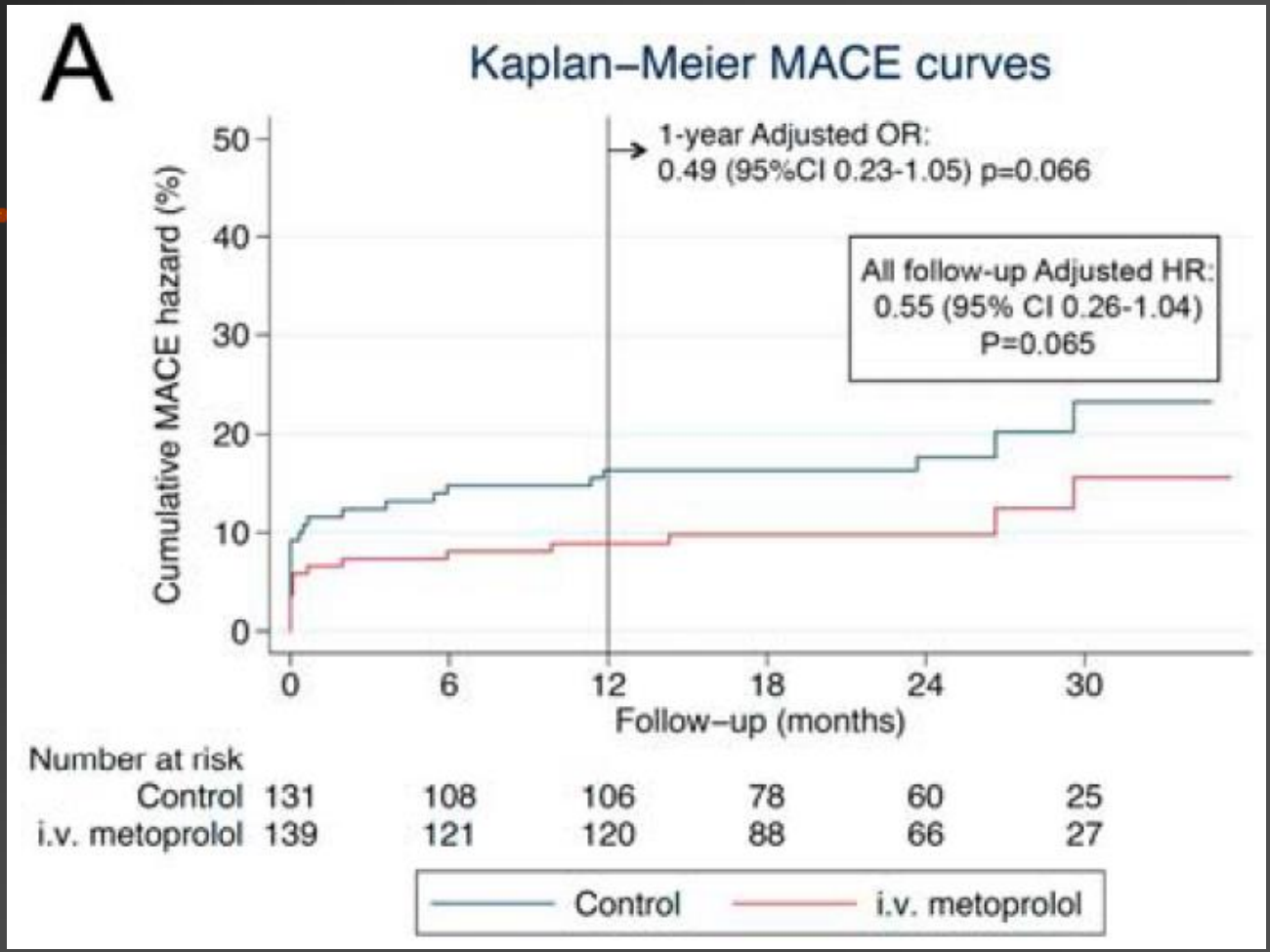
Ticagrelor 90 mg bid 30 days

ATLANTIC = A 30-Day Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pre-hospital vs In-hospital Initiation of Ticagrelor Therapy in STEMI
Patients Planned for Percutaneous Coronary Intervention (PCI); ECG = electrocardiogram.
ATLANTIC (NCT01347580)

UNIVERSITÄT LEIPZIG HERZZENTRUM

Montalescot et al. Am Heart J 2013;4:515-522

Betablocker



Ausschluss-Kriterien:
Killip-Klasse >II
Systolischer RR <120 mmHg
AV block
HF <60/min,
Bereits Behandlung mit β-Blockern

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Pizzaro et al. J Am Coll Cardiol. 2014. Epup ahead of print.

Betablocker

	Metoprolol (n=22 929)	Placebo (n=22 923)	Odds ratio (95% CI)	Absolute difference per 1000 (SE)	p
Co-primary outcomes					
Death, by recorded cause					
Arrhythmia	388 (1·7%)	498 (2·2%)	0·78 (0·68–0·89)	−4·8 (1·3)	0·0002
Shock†	496 (2·2%)	384 (1·7%)	1·29 (1·13–1·47)	4·9 (1·3)	0·0002
Neither	890 (3·9%)	915 (4·0%)	0·97 (0·89–1·07)	−1·1 (1·8)	0·55
Reinfarction					
Any	464 (2·0%)	568 (2·5%)	0·82 (0·72–0·92)	−4·5 (1·4)	0·001
Died, any cause	206 (0·9%)	226 (1·0%)	0·91 (0·75–1·10)	−0·9 (0·9)	0·33
Survived	258 (1·1%)	342 (1·5%)	0·75 (0·64–0·88)	−3·7 (1·1)	0·0005
Ventricular fibrillation‡					
Any	581 (2·5%)	698 (3·0%)	0·83 (0·75–0·93)	−5·1 (1·6)	0·001
Died, any cause	492 (2·1%)	600 (2·6%)	0·82 (0·73–0·92)	−4·7 (1·4)	0·001
Survived	89 (0·4%)	98 (0·4%)	0·91 (0·68–1·21)	−0·4 (0·6)	0·51
Other cardiac arrest§					
Any	685 (3·0%)	632 (2·8%)	1·08 (0·97–1·21)	2·3 (1·6)	0·14
Died, any cause	624 (2·7%)	593 (2·6%)	1·05 (0·94–1·18)	1·3 (1·5)	0·38
Survived	61 (0·3%)	39 (0·2%)	1·55 (1·05–2·30)	1·0 (0·4)	0·03
Cardiogenic shock¶					
Any	1141 (5·0%)	885 (3·9%)	1·30 (1·19–1·41)	11·2 (1·9)	<0·0001
Died, any cause	755 (3·3%)	628 (2·7%)	1·20 (1·08–1·34)	5·5 (1·6)	0·0006
Survived	386 (1·7%)	257 (1·1%)	1·50 (1·28–1·75)	5·6 (1·1)	<0·0001
Death, reinfarction, cardiac arrest, or shock	2501 (10·9%)	2465 (10·8%)	1·02 (0·96–1·08)	1·5 (2·5)	0·54

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Chen et al. Lancet. 2005;366:1622-32.

Medikation prähospital - Zusammenfassung

1. Heparin
2. ASS
3. Clopidogrel kein klarer Vorteil prähospital, insgesamt neue Plättchenhemmer besser
4. Neue Plättchenhemmer:
    1. Prasugrel → KI vor HKU bei NSTEMI/ACS
    2. Ticagrelor → ATLANTIC-Studie abwarten
5. Betablocker möglich bei hypertensiven, nicht bradykarden Patienten (Kontraindikationen beachten)

Medikation prähospital - Zusammenfassung

1. Heparin
2. ASS
3. Clopidogrel kein klarer Vorteil prähospital, insgesamt neue Plättchenhemmer besser
4. Neue Plättchenhemmer:
    1. Prasugrel → KI vor HKU bei NSTEMI/ACS
    2. Ticagrelor → ATLANTIC-Studie abwarten
5. Betablocker möglich bei hypertensiven, nicht bradykarden Patienten (Kontraindikationen beachten)

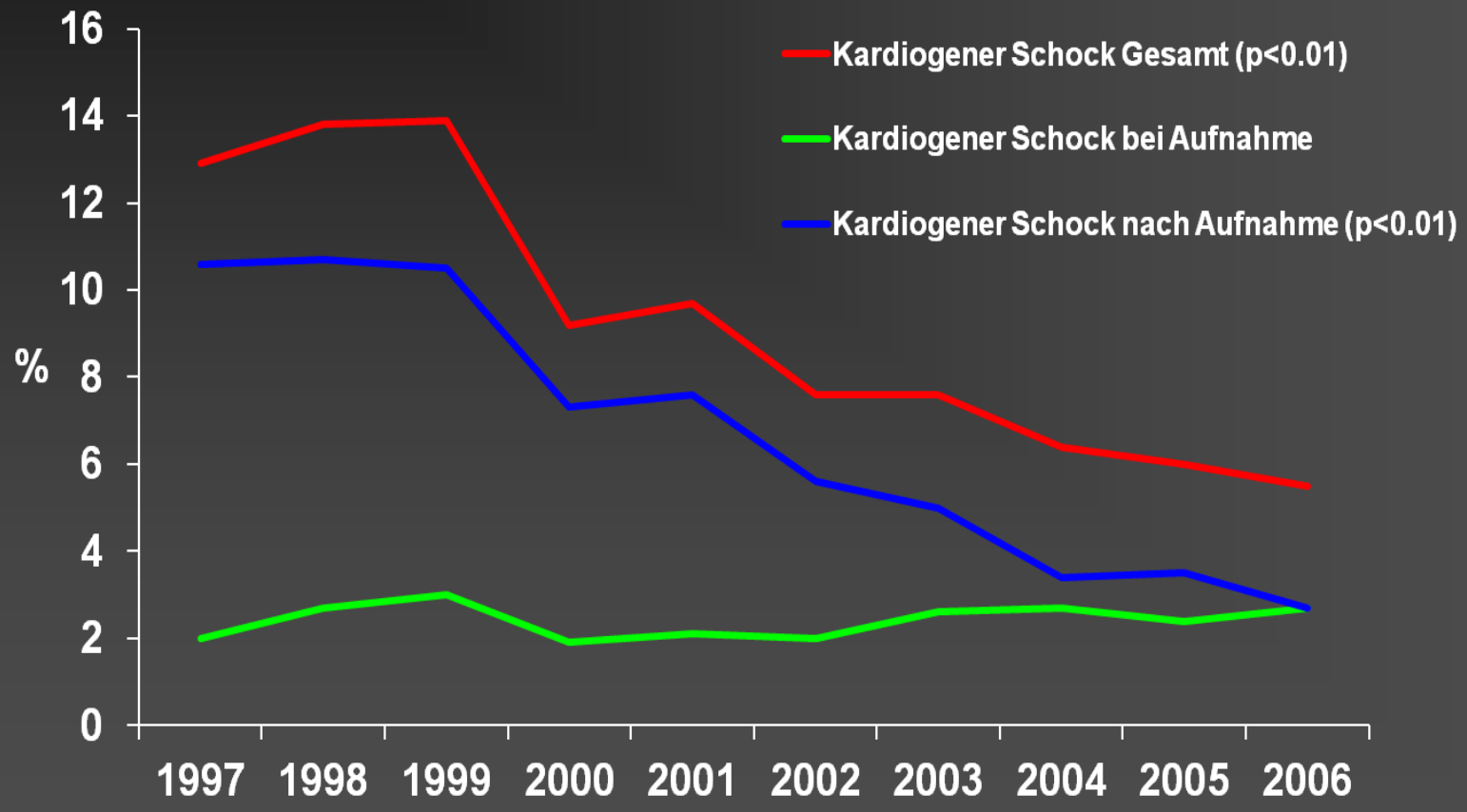
Akutes Koronarsyndrom

- Diagnostik
- Triage
- Sauerstoff
- Medikation
- Kardiogener Schock
- Zusammenfassung

Inzidenz des kardiogenen Schocks

Register: 70 von 106 Akut-Krankenhäusern in der Schweiz

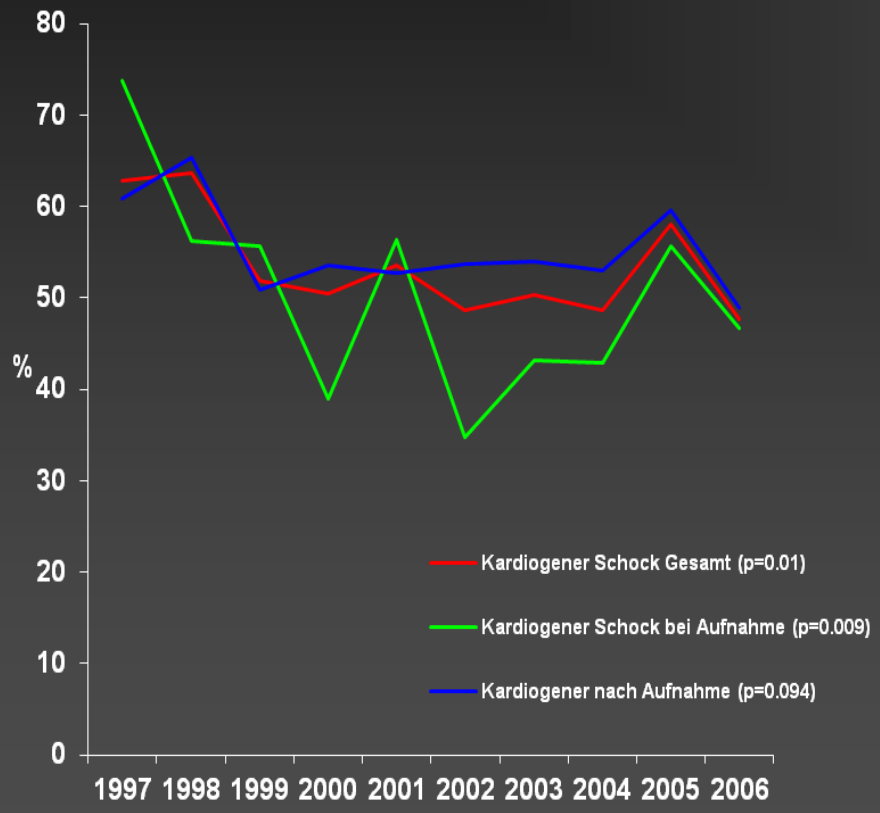
23696 ACS Patienten -> 1977 mit kardiogenem Schock (564 bei Aufnahme; 1413 nach Aufnahme)

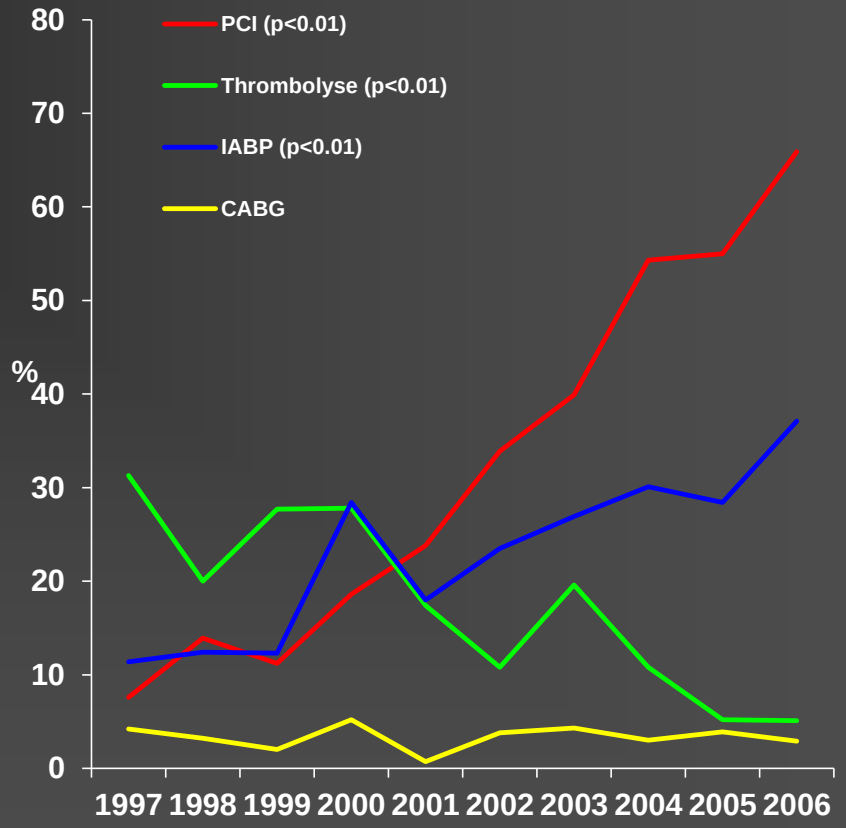


UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Jeger et al. Ann Int Med 2008;149:618-626

In-hospitale Mortalität + Behandlung

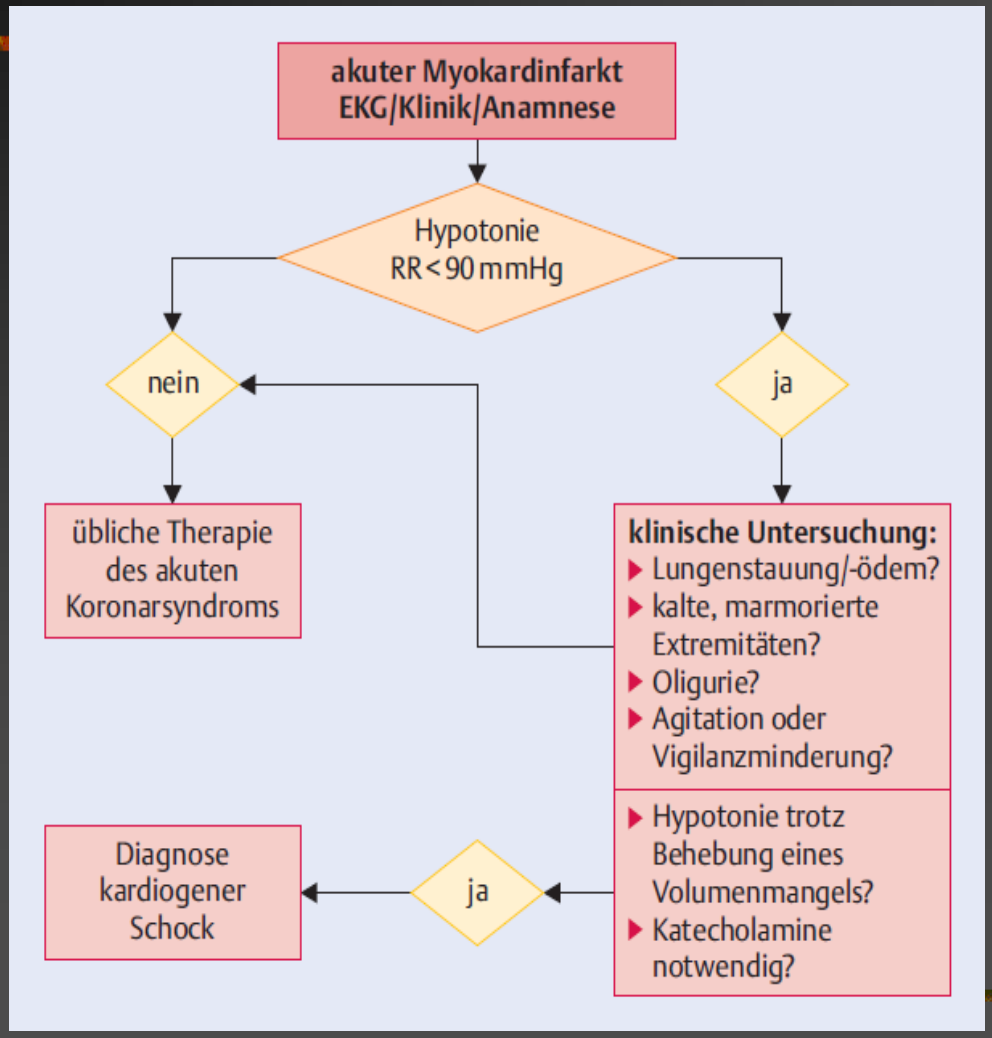




UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Jeger et al. Ann Int Med 2008;149:618-626

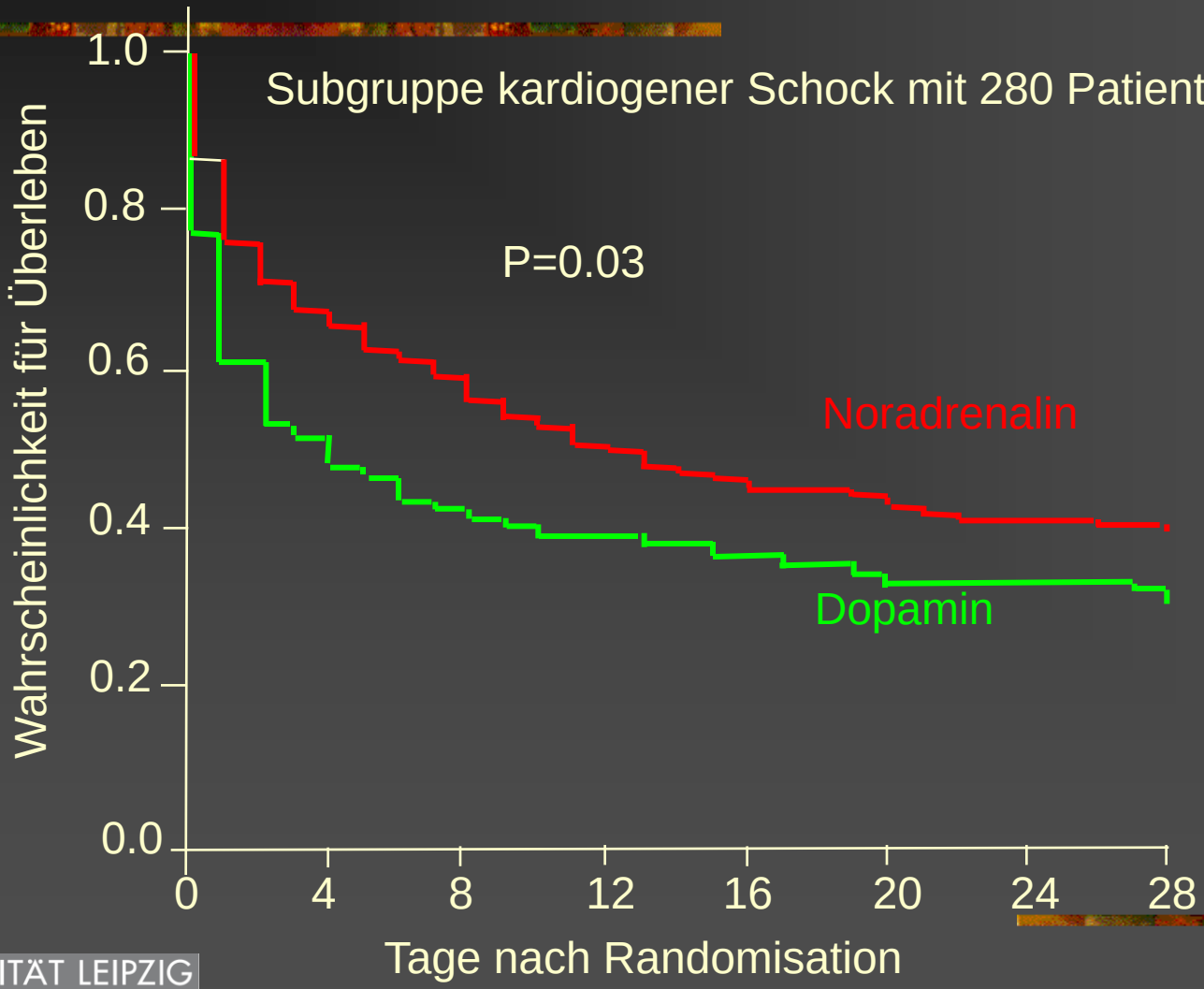
Kardiogener Schock Diagnosealgorithmus



UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Fürnau G, Thiele H. Notf.med. up2date 2011; 6: 257-268

Katecholamine



UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

De Backer et al. NEJM 2010;362:779-789

Deutsch/Österreichische S3-Leitlinie
Inotrope und **vasoaktive Substanzen**

6.1.3.1.A. Für den inotropen Support beim infarktbedingten kardiogenen Schock sollte *Dobutamin* eingesetzt werden.	⇑
6.1.3.2.A. *Noradrenalin* sollte insbesondere in der Initialphase des kardiogenen Schocks, wenn noch kein erweitertes hämodynamisches Monitoring vorliegt, in Kombinationen mit Dobutamin eingesetzt werden, wenn unter Dobutamin allein kein ausreichender Perfusionsdruck erzielt werden kann.	⇑

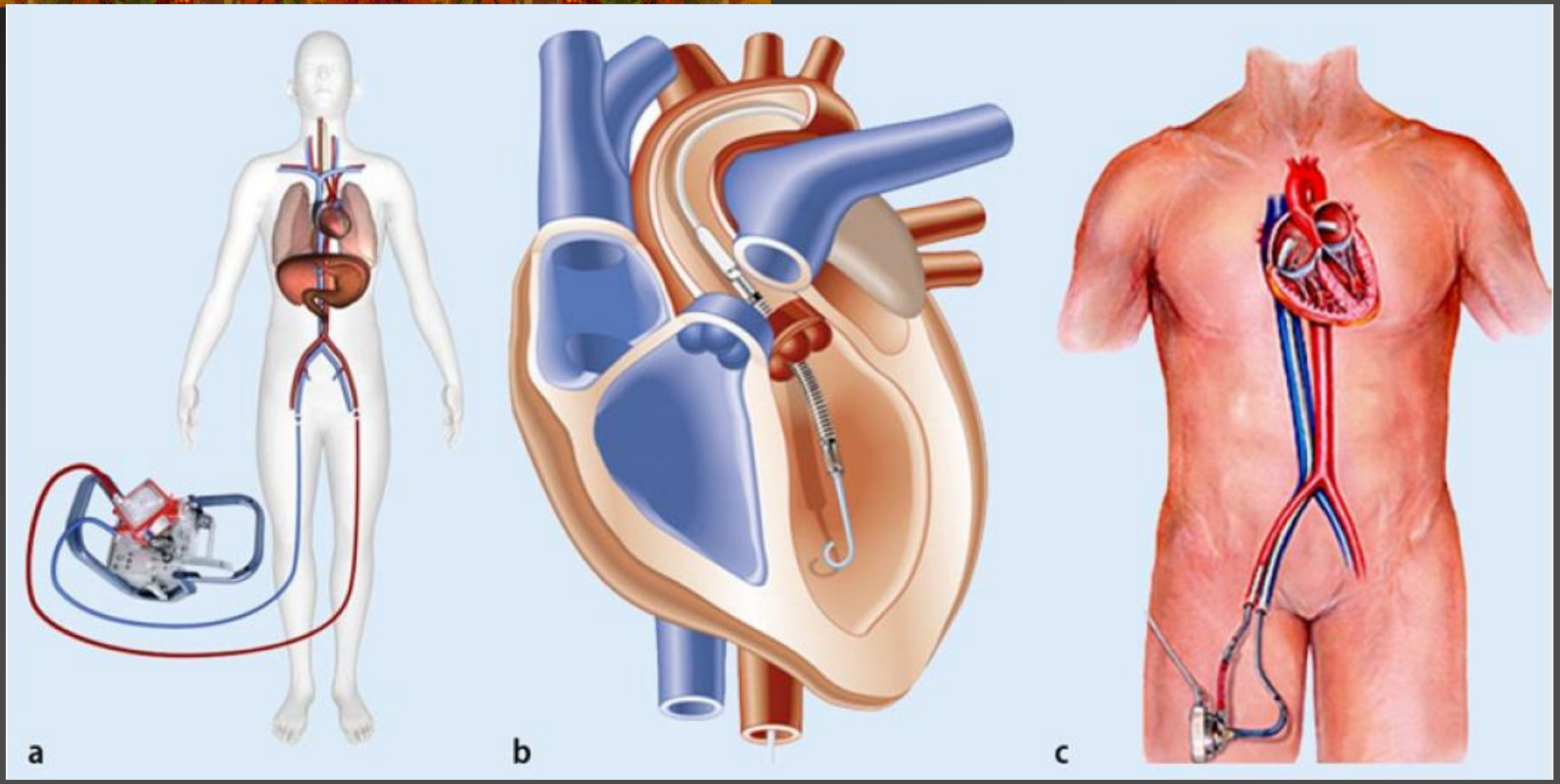
Werdan et al. Intensivmed 2011;48:291-344
Werdan et al. Der Kardiologe 2011;5:166-224

Perkutane Assist Devices

	ECMO (mehrere Systeme)	Impella Recover® LP 5.0	Impella Recover® LP 2.5	TandemHeart™
Kathetergröße (French)	–	9	9	–
Kanülengröße (French)	17–21 venös 16–18 arteriell	21	12	21 venös 12–19 arteriell
Fluss (L/min)	max. 7,0	max. 5,0	max. 2,5	max. 4,0
Pumpengeschwindigkeit (U/min)	max. 5000	max. 33 000	max. 51 000	max. 7500
Insertionsstelle/Platzierung	perkutan (A. und V. femoralis)	periphere chirurgische Implantation (A. fem.)	perkutan (A. fem.)	perkutan (A. fem. und linkes Atrium nach transseptaler Punktion)
Antikoagulation	+	+	+	+
empfohlene maximale Verweildauer	bis 7 Tage	10 Tage	10 Tage	bis 14 Tage
CE-Zertifizierung	+	+	+	+
FDA-Zulassung	+	+	+	+

Fürnau G, Thiele H. Notf.med. up2date 2011; 6: 257-268

Perkutane **Assist Devices**



UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Fürnau G, Thiele H. NoRe 2011

G. Fürnau · H. Thiele
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig; Herzzentrum, Leipzig

Invasive Kreislaufunterstützungssysteme bei intra- und interhospitalen Transporten

Aktuell keine Routine

→ In Zukunft vielleicht häufiger

→ Ideal Spoke und Hub-System

Fuernau, Thiele. Notfall Rettungsmed 2011;14:630–634

Zusammenfassung

- 12-Kanal-EKG zwingend notwendig
- O_2 nur wenn $SaO_2 < 95\ \%$
- ASS und Heparin i.v. als Standardtherapie
- Kardiogenen Schock erkennen

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Mail: fuerg@med.uni-leipzig.de