

Kokain und Herz

# Akute und chronische kardiovaskuläre Effekte des Kokainkonsums

Kokain hat neben einem sehr hohen Suchtpotential diverse schwerwiegende kurz- und langfristige Nebenwirkungen, unter anderem auf das kardiovaskuläre System. Der vorliegende Artikel gibt eine Uebersicht über die die akuten und chronischen kardiovaskulären Effekte des Kokainkonsums, wobei das Schwergewicht auf das häufigste klinische Problem gelegt wird, nämlich den akuten Thoraxschmerz und Myokardinfarkt nach Kokainkonsum.



**A côté d'un très haut potentiel de dépendance la cocaïne a des effets secondaires graves à court et à long terme, entre autres sur le système cardiovasculaire. Le présent article donne un aperçu des effets cardiovasculaires aigus et chroniques de la consommation de cocaïne, avec un accent mis sur le problème clinique le plus commun, à savoir la douleur thoracique aiguë et l'infarctus du myocarde après la consommation de cocaïne.**

Kokain ist eine weltweit sehr häufig konsumierte Droge. Für die USA werden 2 Millionen „User“ geschätzt, für die Schweiz ca. 60 000. Abwasseranalysen führen zur Schätzung eines täglichen Konsums von ca. 1.6 kg Kokain im Grossraum Zürich, was hochgerechnet auf den Personenkonsum einem Spitzenplatz unter Europäischen Grossstädten entspricht (1). Der Konsum ist steigend, nicht zuletzt aufgrund des Images von Kokain als einer „sauberen Droge“. Akute Beschwerden (hauptsächlich Thoraxschmerzen) nach Kokainkonsum führen zu einer grossen Zahl an Notfallkonsultationen (ca. 500 000 pro Jahr in den USA) und Kosten, extrapoliert auf die Schweiz wären dies 12 000–13 000 Notfallkonsultationen pro Jahr. Im folgenden fassen wir die wichtigsten Fakten zu den kardialen Komplikationen des Kokainkonsums zusammen. Weitere Informationen können in den angeführten Review-Artikeln gefunden werden (2–7).

## Kokain

Kokain (Benzoylmethylecgonin) ist ein Alkaloid, welches aus den Blättern der Koka-Pflanze (*Erythroxylon coca*) gewonnen wird. Diese kommt in Südamerika, Mexiko, Indonesien, Westindien vor. Die Substanz wurde früher als Lokalanästhetikum und Bestandteil eines Cola-Getränks verwendet. Kokain-Hydrochlorid ist das entsprechende Salz, welches als weisses wasserlösliches Pulver geschnupft wird oder injiziert werden kann. „Free base“ und „Crack“ (aufgrund des entsprechenden Geräuschs beim Erwärmen) sind nicht-lösliche Verbindungen des Kokains, die geraucht/geschnupft werden. Kokain wird über alle Applikationswege (nasal, sublingual, intramuskulär, intravenös, rektal, inhalativ) sehr leicht aufgenommen. Der Wirkungseintritt ist sehr schnell (Sekunden bis wenige Minuten je nach Applikationsweg), und die Dauer



PD Dr. med.  
Micha T. Maeder  
St. Gallen



Prof. Dr. med.  
Hans Rickli  
St. Gallen

des erwünschten Effekts beträgt je nach Applikationsmodus zwischen einer und 90 Minuten. Aufgrund der Entwicklung einer Toleranz werden immer höhere Mengen an Kokain benötigt, damit der gewünschte Effekt erreicht wird. Kokain wird zu löslichen Abbauprodukten degradiert und so via Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 40 bis 90 Minuten. Kokain selbst kann im Blut oder Urin nur einige Stunden nachgewiesen werden. Der Metabolit Benzoylecgonin kann im Urin aber 72 Stunden oder noch länger nach Konsum gefunden werden, im Blut ebenfalls einige Tage.

## Mechanismen der kardialen Toxizität

Kokain hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in die präganglionären sympathischen Nervenendigungen und erhöht so die Konzentration im synaptischen Spalt bzw. am Rezeptor. Kokain führt auch zur direkten Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus der Nebenniere. Kokain ist auch ein Stimulans des zentralen Nervensystems durch Beeinflussung der Freisetzung und der Wiederaufnahme von Serotonin und Dopamin im Gehirn. Somit ist Kokain ein starkes zentrales und peripheres Sympathikomimetikum.

## Myokardiale Ischämie

Blutdruck, Herzfrequenz und Kontraktilität und somit der myokardiale Sauerstoffbedarf steigen als Folge des erhöhten Sympathikotonus signifikant und schnell an. Kokain führt zu einer generalisierten Vasokonstriktion (inklusive Koronararterien) durch Alpha-Wirkung aber auch durch Kokain-vermittelte Erhöhung der Endothelin-Plasmakonzentrationen und Verminderung der NO-Verfügbarkeit. Auch gesunde Segmente der Koronararterien reagieren auf Kokain mit einer Vasokonstriktion; der stärkste Effekt wird

in Gefäßabschnitten mit vorbestehender Atherosklerose/endothelialer Dysfunktion gesehen. Somit führt Kokain neben einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf zu einer verminderten Sauerstoffzufuhr aufgrund eines verminderten Koronarflusses und somit zu einem ausgeprägten Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -zufuhr und entsprechend einer myokardialen Ischämie (Abbildung). Zusätzlich werden die plasmatische Gerinnung (Anstieg Plasminogen-Aktivator Inhibitor) und die Thrombozytenfunktion (erhöhte Zahl, Aktivierung, verstärkte Aggregation) aktiviert. Kokainkonsumenten haben erhöhte Werte von CRP, von Willebrand-Faktor und Fibrinogen. Erhöhte aortale Steifigkeit, linksventrikuläre Hypertrophie und eine Erkrankung der kleinen Koronargefäße („small vessel disease“) sind weitere Langzeiteffekte. Oft besteht ein gleichzeitiger schwerer Nikotinabusus, welcher die Kokaineffekte noch verstärkt. Ein Infarkt nach Kokainkonsum kann aufgrund der Kombination von Spasmus (diffuse Spasmusneigung) und Thrombozyten- und plasmatischer Gerinnungsaktivierung selbst bei angiografisch unauffälligen Koronarien auftreten. Andererseits ist wiederholter Kokainkonsum auch mit einer frühzeitigen Koronaratherosklerose assoziiert, und es kann nach Kokainkonsum zu einem „normalen“ Myokardinfarkt kommen, begünstigt durch die diskutierten akuten und chronischen Effekte des Kokainkonsums.

**Nicht-ischämische Effekte**

Kokain kann auch unabhängig von myokardialer Ischämie zu einer linksventrikulären Dysfunktion führen. Die zugrundeliegenden Mechanismen umfassen Blockade von Natrium- und Kaliumkanälen, oxidativer Stress und Interaktion mit dem intrazellulären Kalziumhandling. Die Kokain-assoziierte linksventrikuläre Dysfunktion kann transient sein im Sinne eines Takotsubo-Syndroms. Kokain hat zudem die Eigenschaften eines Klasse I-Antiarrhythmikums (Blockade Natriumkanäle). Andererseits führt Kokain auch zu einer QT-Verlängerung. Als Konsequenz kann es zu ventrikulären Rhythmusstörungen inklusive Torsade-de-pointes-Kammertachykardien und Kammerflimmern kommen.

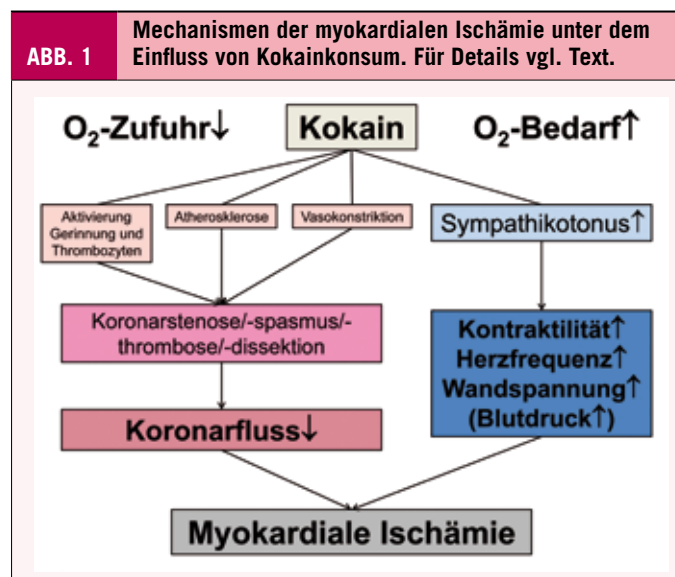
**Thoraxschmerz nach Kokainkonsum**

**Klinische Relevanz**

Das im Alltag mit Abstand häufigste klinische Problem ist die Beurteilung und das Management von Patienten mit Thoraxschmerz nach Kokainkonsum. Andere kardiovaskuläre Komplikationen des Kokainkonsums und die zugrunde liegenden Mechanismen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In den ersten 60 Minuten nach Kokain-Exposition besteht ein stark (mehr als 20-fach) erhöhtes Risiko eines Myokardinfarkts. Allerdings hat doch nur eine Minderheit (1-6% je nach Studie) der Patienten mit Thoraxschmerz nach Kokainkonsum tatsächlich einen Myokardinfarkt. Andererseits haben nicht alle Patienten mit Kokain-assoziiertem Myokardinfarkt typischen Angor. Die Triage dieser oft jungen Patienten ist daher schwierig. Zunächst ist es wichtig bei der klinischen Präsentation an Kokain zu denken und aktiv danach zu suchen, wobei die Anamnese nicht immer direkt zum Ziel führen wird. Toxikologische Untersuchungen können in gewissen Fällen notwendig und hilfreich sein.

**Generelle Diagnostik und Therapie**

Das Management von Patienten mit möglicher Myokardischämie nach Kokainkonsum ist grundsätzlich nicht anders als bei Patienten



**TAB. 1 Kardiovaskuläre Effekte von Kokain und Mechanismen**

Kardiovaskuläre Manifestation	Mechanismen
Myokardiale Ischämie/Infarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Sympathikotonus mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch</li> <li>• Endotheliale Dysfunktion</li> <li>• Koronare Vasokonstriktion</li> <li>• Thrombozytenaktivierung</li> <li>• Gerinnungsaktivierung</li> </ul>
LV-Dysfunktion / Kardiomyopathie/Myokarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Sympathikotonus</li> <li>• Direkter toxischer Effekt</li> <li>• Hypersensitivitätsreaktion</li> <li>• Blockade von Natrium- und Kaliumkanälen</li> <li>• Gestörtes Kalziumhandling mit abnormem Exzitations-/Kontraktions-Coupling</li> <li>• Oxidativer Stress</li> </ul>
Rhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Sympathikotonus</li> <li>• QT-Verlängerung</li> <li>• Myokardiale Ischämie (vgl. oben)</li> <li>• Natriumkanalblockade</li> </ul>
Aortendissektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutdruckanstieg</li> </ul>
Endokarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prädisposition durch direkte Endothelschädigung</li> <li>• Prädisposition durch IV-Drogenabusus</li> </ul>

mit Verdacht auf Myokardinfarkt ohne vorangehenden Kokainkonsum. Einige Besonderheiten sind aber wesentlich (Tabelle 2). Zunächst kann die Beurteilung des EKGs schwierig sein, da viele der meist jungen Patienten auffällige EKGs haben, mit deren Beurteilung die Notfallärzte wenig vertraut sind, da der typische Infarktpatient in der Regel älter als 40 Jahre alt ist. Ein erhöhter ST-Abgang in den Brustwandleitungen und eine Frührepolarisation sind Normalbefunde bei jungen Männern. Langzeit-Kokain-Konsumenten können auch eine linksventrikuläre Hypertrophie mit entsprechenden EKG-Veränderungen haben, was die Beurteilbarkeit des EKGs bezüglich akuter Ischämie weiter erschweren kann. Wenn kein Vor-EKG vorliegt, und der Patient Thoraxschmerzen hat, kann eine Abgrenzung von einer Vorderwandischämie schwierig sein. Im Zweifelsfall sollte eine Echokardiografie zur Beurteilung der regionalen Pumpfunktion durchgeführt werden. Falls das EKG zweifellos einen ST-Hebungsinfarkt (ST-segment elevation myo-

TAB. 2 Vergleich „normaler“ Myokardinfarkt und Kokain-assoziiertes Myokardinfarkt		
	„Normaler“ Myokardinfarkt	Kokain-assoziiertes Myokardinfarkt
<b>Patientencharakteristika</b> • Alter • Risikofaktoren	älter Mehr klassische Risikofaktoren	jünger Weniger klassische Risikofaktoren
<b>Mechanismus</b>	Plaqueruptur mit Koronar thrombose	Verschiedene Mechanismen: - „normale“ Plaqueruptur - Spasmus - erhöhter myokardialer O-Verbrauch - Gerinnungsstörung
<b>Diagnostik</b>	kein wesentlicher Unterschied: Anamnese (nach Kokain suchen), EKG, Troponin, Echokardiografie, Koronarangiografie	
<b>Therapie</b> • Duale Tc-Hemmung • Plasmatische Gerinnungshemmung • Statin • Antiischämische Medikation  • PCI	ja ja  ja - Nitrate - Beta-Blocker, falls keine Risikofaktoren für kardiogenen Schock  ja	ja ja  ja - Benzodiazepine - Nitrate - evt. Kalziumkanalblocker - evt. alpha-Blocker - keine Beta-Blocker ja, falls sinnvoll aufgrund des Mechanismus
Tc: Thrombozyten, PCI: percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention		

cardial infarction, STEMI) zeigt, ist das Vorgehen klar: der Patient/ die Patientin muss möglichst schnell invasiv abgeklärt und je nach Befund einer perkutanen Koronarintervention zugeführt werden nach vorgängiger Etablierung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung gemäss lokalen Richtlinien (Aspirin+Ticagrelor oder Aspirin+Prasugrel, Clopidogrel falls Ticagrelor oder Prasugrel nicht verfügbar sind) kombiniert mit einer plasmatischen Gerinnungshemmung (z.B. unfraktioniertes Heparin). Eine frühzeitige Statin-Gabe ist ebenfalls sinnvoll. Eine Thrombolyse soll vermieden werden, da im Kontext von Kokainkonsum vermehrte Komplikationen (intrakranielle Blutungen) befürchtet werden.

Bei einem hohen Verdacht (cave wesentliche Differentialdiagnosen, z.B. Aortendissektion) auf einen Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (non-ST-segment-elevation myocardial infarction, NSTEMI) soll die gleiche antiaggregatorische und antikoagulatorische Therapie eingeleitet werden. Auch beim NSTEMI bzw. erhöhtem Tro-

ponin und fehlenden ST-Hebungen im EKG soll eine frühzeitige invasive Abklärung erfolgen, damit der Mechanismus des Myokardschadens geklärt werden kann. Neben einer Koronarstenose oder einem Koronarverschluss auf dem Boden einer Atherosklerose kann ein lokalisierter oder diffuser Spasmus oder seltener eine spontane Koronardissektion vorliegen, oder es kann sich um eine anderes kardiales Krankheitsbild handeln, welches als Folge des Kokainkonsums auftritt, z.B. ein Takotsubo-Syndrom oder seltener eine Myokarditis. Schliesslich kann auch eine starke und prolongierte hypertensive Entgleisung oder eine Tachykardie zu einer Troponin-Freisetzung führen. Aufgrund dieser Überlegungen ergibt es sich, dass der Nutzen einer Computertomografie-Koronarangiografie („Koronar-CT“) im Setting eines möglichen Infarkts im Kontext von Kokainkonsum limitiert ist, da oft nicht mit einem Ausschluss einer Koronaren Herzkrankheit gerechnet werden kann (= Stärke des nicht-invasiven Koronar-CTs). Viel-

**Take-Home Message**

- ◆ Kokainkonsum ist nicht selten und kann mit akuten und chronischen kardiovaskulären Komplikationen assoziiert sein
- ◆ Kokain ist ein starkes Sympathikomimetikum und begünstigt durch erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und Koronare Vasokonstriktion sowie Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und der Thrombozytenfunktion eine myokardiale Ischämie bzw. einen Infarkt
- ◆ Thoraxschmerzen nach Kokainkonsum können auch bei jungen Patienten Ausdruck eines Myokardinfarkts sein und müssen mittels EKG, seriellen Troponin-Messungen und ggf. weiterführenden Untersuchungen abgeklärt werden
- ◆ Zur Behandlung der myokardialen Ischämie sollen neben mechanischer Revaskularisation primär Benzodiazepine und Nitrate und bei nicht ausreichendem Effekt der Alpha-Blocker Phentolamin und evt. der Kalziumkanalblocker Nifedipin eingesetzt werden, während Beta-Blocker aufgrund des Risikos einer exzessiven nicht-blockierten Alpha-vermittelten Vasokonstriktion kontraindiziert sind

**Messages à retenir**

- ◆ La consommation de cocaïne n'est pas rare et peut être associée à des complications cardiovasculaires aiguës et chroniques
- ◆ La cocaïne est un sympathomimétique puissant et favorise une ischémie myocardiale respectivement un infarctus par une demande accrue en oxygène du myocarde et une vasoconstriction coronaire ainsi qu'une activation de la coagulation plasmatique et de la fonction plaquettaire
- ◆ Des douleurs thoraciques après consommation de cocaïne peuvent être l'expression d'un infarctus du myocarde chez les patients jeunes et doivent être évaluées par un ECG, des mesures en série de troponine et éventuellement d'autres enquêtes
- ◆ Pour le traitement de l'ischémie myocardique à côté de la revascularisation mécanique principalement les benzodiazépines et les nitrates doivent principalement être utilisés et en cas d'effet insuffisant l'alpha-bloquant phentolamine et éventuellement le bloquant du canal de calcium nifédipine, tandis que les bêta-bloquants sont contre-indiqués à cause du risque d'une vasoconstriction alpha excessive non bloquée

mehr müssen unter Umständen subtile Veränderungen beurteilt werden (mögliche Spasmen mit der Möglichkeit der intrakoronaren Gabe von Nitroglycerin, Koronardissektionen, Thrombus), oder / und eine perkutane Therapie ist gleichzeitig notwendig. Viele Patienten mit Thoraxschmerzen nach Kokain haben auch „Nichts“. Für den Ausschluss eines Myokardinfarkts ist in der Regel mindestens eine mehrstündige Beobachtungsperiode mit seriellen Troponin-Messungen notwendig. Gemäss einer früheren Studie wird eine 12-stündige Beobachtungsperiode vorgeschlagen. Mit den neuen hochsensitiven Troponin-Assays und den entsprechenden auf Veränderungen des Troponins basierten Algorithmen ist wahrscheinlich ein schnellerer Ausschluss möglich. Nicht zu vergessen ist aber, dass der Thoraxschmerz nach Kokain nicht „nur“ einer myokardialen Ischämie entsprechen kann, sondern (selten) einer Aortendissektion oder nach inhalativem Kokain auch einem Pneumothorax und/oder Pneumomediastinum aufgrund eines Barotrauma („crack lung“). Ein Thoraxröntgen ist daher in der Regel sinnvoll.

#### **Besonderheiten der antiischämischen medikamentösen Therapie**

Während für den „gewöhnlichen“ (d.h. kein Kokainkonsum) Patienten mit NSTEMI ohne Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schocks (Alter > 70 Jahre, Herzfrequenz > 110/min, systolischer Blutdruck < 120 mmHg) Beta-Blocker als antiischämische Therapie empfohlen werden, sollen diese beim Infarkt assoziiert mit Kokain nicht gegeben werden, obschon diesbezüglich keine randomisierten Studien vorliegen. Hintergrund sind Bedenken bezüglich des Risikos, dass eine nicht-blockierte alpha-Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion Ueberhand nimmt, wenn die Beta-vermittelte Vasodilatation blockiert wird. Es wurde gezeigt, dass Propranolol die Kokain-vermittelte Koronare Vasokonstriktion verstärkt. Auch reine Beta-Blocker wie Labetolol oder Carvedilol werden nicht empfohlen. Stattdessen sollen frühzeitig intravenöse Benzodiazepine (Diazepam, evt. Lorazepam) zur Reduktion von Agita-

tion und Angst sowie der zentralen Kokain-Effekte und somit des Blutdrucks und der kardiotoxischen Effekte gegeben werden. Bei persistierendem erhöhtem Blutdruck sind primär Nitrate und sekundär Kalziumkanalblocker (retardiertes Nifedipin, Wirkung von Amlodipin zu langsam) die Medikamente der Wahl. Verapamil und Diltiazem müssen mit Vorsicht eingesetzt werden und sind bei relevanter linksventrikulärer Dysfunktion kontraindiziert. Der alpha-Blocker Phentolamin ist aus pathophysiologischer Sicht am besten geeignet die Kokain-induzierte Vasokonstriktion zu antagonisieren und kann im Notfall auch eingesetzt werden.

**PDDr. med. Micha T. Maeder**

**Prof. Dr. med. Hans Rickli**

Klinik für Kardiologie

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

Micha.maeder@kssg.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### **Literatur:**

1. Ort C, van Nuijs ALN, Berset JD, Bijlsma L, Castiglioni S, Covaci A, et al. Spatial differences and temporal changes in illicit drug use in Europe quantified by wastewater analysis. *Addiction* 2014;109:1338-52.
2. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
3. Maraj S, Figueredo VM, Morris DL. Cocaine and the heart. *Clin Cardiol* 2010;33:264-9.
4. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation* 2010;122:2558-69.
5. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:517-26.
6. Bhargava S, Arora RR. Cocaine and cardiovascular complications. *Am J Ther* 2011;18:e95-e100.
7. McCord J, Jneid H, Hollander JE, De Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler B, Ohman EM, Drew B, Phillipides G, Newby LK. Management of Cocaine-associated chest pain and myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1897-1907.