

C. W. Hamm

Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie
(R. H. Strasser, D. Andresen, G. Ertl, F. de Haan, C. W. Hamm, H. Mudra, A. Osterspey, K. Werden, außerdem G. Arnold, D. Behrenbeck, E. Fleck, H. J. Trappe

von C. W. Hamm (federführend),
H.-R. Arntz, C. Bode, E. Giannitsis,
H. Katus, B. Levenson, Th. Nordt,
F. J. Neumann, U. Tebbe, R. Zahn

Einleitung

Die kardiovaskulären Erkrankungen stehen an erster Stelle der Todesursachenstatistik in der Bundesrepublik Deutschland und den anderen westlichen Industriestaaten. Unter dem Begriff *Akutes Koronarsyndrom* (ACS) werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind [18, 55]. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Da die Übergänge dieser klinischen Formen fließend sind, hat es sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/instabile Angina) zu unterscheiden (Abb. 1). Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen erscheint diese Einteilung gerechtfertigt.

Die Versorgung von Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheitsbildern wie dem ACS stellt besonders hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie. Deshalb haben die qualitätssichernden Maßnahmen, die von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften und vom Gesetzgeber heute eingefordert werden,

Verzeichnis der Abkürzungen

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Azetylsalizylsäure
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid (NT = n-terminal)
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
NSTEMI	Nicht-ST-Steckenhebungs-Infarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
STEMI	ST-Streckenhebungs-Infarkt

einen hohen Stellenwert. *Leitlinien* kommt dabei die Aufgabe zu, in systematischer, standardisierter Weise bei der Umsetzung des medizinischen Kenntnisstands Unterstützung zu leisten. Zum ACS ohne ST-Streckenhebung und zum Herzinfarkt gibt es bereits Empfehlungen von Task Forces der European Society of Cardiology, die auch in Deutschland Gültigkeit haben [11, 149]. Die vorliegenden Leitlinien wurden deshalb nicht zum Ersatz der europäischen Empfehlungen erstellt, sondern sollen diese ergänzen, um den spezifisch deutschen Verhältnissen gerecht zu werden [130]. Auch aus anderen europäischen Ländern und den USA liegen vergleichbare Empfehlungen vor [12, 17, 20]. Deshalb wurde bewusst darauf verzichtet, im einzelnen die pathophysiologischen Hintergründe darzustellen und im Detail alle wissenschaftlichen Studien zu würdigen. Vielmehr sollen die vorliegenden Leitlinien dazu dienen, praktische Handlungsanweisungen für Verhältnisse im deutschen Gesundheitssystem zu geben, das sich von anderen Ländern in der Versorgungsstruktur unterscheidet [51, 59]. Die Empfehlungen wurden erhoben und dargestellt entsprechend den aktuellen methodischen Qualitätskriterien wie im Anhang auf-

Prof. Dr. Christian W. Hamm (✉)
Kerckhoff-Klinik
Abt. für Kardiologie
Benkestr. 2–8
61231 Bad Nauheim, Germany
Tel.: 060 32/996-22 02
Fax: 060 32/996-22 98
E-Mail: christian.hamm@kerckhoff.med.uni-giessen.de

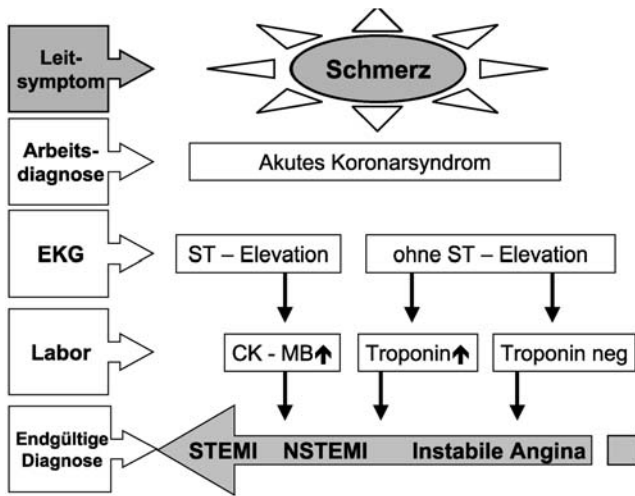


Abb. 1 Akutes Koronarsyndrom – Terminologie

geführt. Im Text sind Empfehlungsstärke und Evidenzgrad angegeben (z. B. IIa-A bedeutet Empfehlungsstärke IIa, Evidenzgrad A). Siehe Anhang S. 84.

1. Diagnose und Risikostratifizierung des ACS ohne ST-Hebung

Jährlich werden in Deutschland ca. 350 000–400 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung behandelt. Leitsymptom ist der akute thorakale Schmerz. Dahinter verbirgt sich ein großes Spektrum von funktionellen Beschwerden bis zur akut lebensbedrohlicher Myokardischämie [79, 111]. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in Tabelle 1 wiederzufinden. Diagnose und Risikostratifizierung sind beim ACS unmittelbar miteinander verbunden und werden deshalb zusammen abgehandelt (Abb. 2).

1.1 Anamnese und klinischer Befund

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der akute Thoraxschmerz, der allerdings eine niedrige Spezifität aufweist. Die Angina kann sich erstmals (de novo) oder als eine Akzeleration einer bisher stabilen Symptomatik präsentieren. Verdächtig für das Vorliegen eines ACS und damit prognostisch bedeutsam sind „Ruhebeschwerden“ von mehr als 20 Minuten Dauer. Charakteristisch ist die Besserung auf antiischämische Medikamente wie z. B. von sublingualen Nitraten innerhalb von 5 Minuten. Bei jüngeren (<40 Jahre) und älteren (>75 Jahre) Patienten, sowie Diabetikern und Frauen ist der Schmerz häufig atypisch.

Tab. 1 Differentialdiagnosen zum akuten Koronarsyndrom

Kardiovaskuläre Erkrankungen	
■	(Tachykarde) Rhythmusstörungen
■	Perikarditis
■	Myokarditis
■	Aortendissektion
Pulmonale Erkrankungen	
■	Lungenembolie
■	Pleuritis
■	Pneumothorax
Skeletterkrankungen	
■	Rippenfraktur/Prellungen
■	BWS-Erkrankungen
■	Tietze-Syndrom
Gastrointestinalerkrankungen	
■	Oesophagitis/Ruptur
■	Ulcus (Perforation)
■	Akute Pankreatitis
■	Gallenkollik
Weitere Krankheitsbilder	
■	Herpes Zoster
■	Tumorerkrankungen des Skelett/Thoraxwand

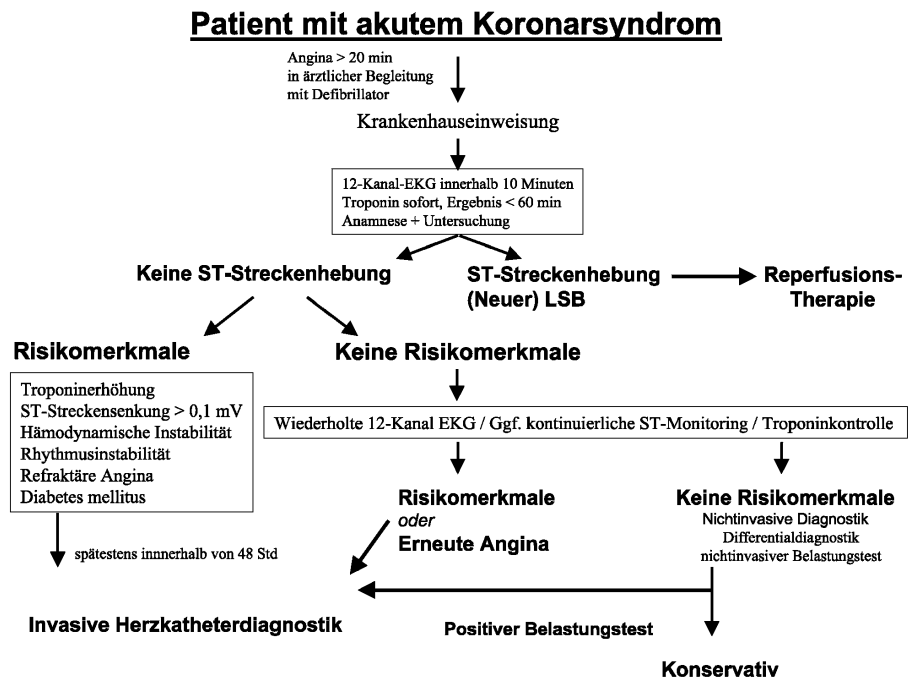
Anamnestische Daten wie Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, Lebensalter, Geschlecht, Niereninsuffizienz) und frühere Ereignisse (Myokardinfarkt, aorto-koronare Bypass-OP, Koronarintervention) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und damit auch für ein ACS [2, 32, 150].

Die klinische Untersuchung gehört zur Erstevaluation des Patienten. Befunde wie z. B. Stauungszeichen sind wenig spezifisch. Für die möglichen Differentialdiagnosen kann die klinische Untersuchung aber wegweisende Befunde liefern (z. B. Pleuritis, Perikarditis, dissezierendes Aortenaneurysma) (Tab. 1).

1.2 Elektrokardiographie (EKG)

Das EKG nimmt eine zentrale Stellung bei Diagnosestellung und Risikostratifizierung ein. Deshalb sollte ein 12-Kanal-EKG sofort (innerhalb von 10 Minuten), bei jeder Schmerzepisode und nach 6–12 Stunden geschrieben werden (I-A/C). (Zur Ableitungstechnik siehe Teil 2 der Leitlinien). Sofern alte EKG-Befunde zur Hand sind, kann dieses diagnostisch hilfreich sein. Dynamische Veränderungen haben eine höhere Aussagekraft als konstante. Ein kontinuierliches Monitoring der ST-Strecke mit dafür ausgelegten Aufzeichnungsgeräten verbessert die Aussagekraft des EKG [1, 68, 83, 110], sollte aber nicht die weiteren therapeutischen Entscheidungen aufhalten.

Eine ST-Streckensenkung von >0,1 mV in zwei und mehr Ableitungen hat den höchsten diagnostischen und prognostischen Stellenwert [33, 76, 123].

Abb. 2 Algorithmus zur Diagnosefindung und Risikostratifizierung

Eine T-Wellen-Inversion $> 0,1$ mV in Ableitungen mit hoher R-Zacke ist weniger spezifisch und hat geringe prognostische Bedeutung. Tief negative T-Wellen in den Brustwandableitungen können aber gelegentlich auf eine hochgradige Hauptstammstenose oder proximale Stenose des R. interventricularis anterior hinweisen. Selten finden sich transiente (< 20 Minuten) ST-Streckenhebungen. Bei Schenkelblockbild oder bei Schrittmacherträgern ist die Erregungsrückbildung nur eingeschränkt verwertbar. Ein scheinbar „normales“ EKG schließt das Vorliegen eines ACS nicht aus und darf nicht allein die Grundlage der Ausschlussdiagnose bilden.

■ 1.3 Biochemische Marker

In der Evaluierung des Patienten mit ACS ohne ST-Hebung sind biochemische Marker heute unverzichtbar. In der klinischen Routine stehen Marker der Zellnekrose für die Akutphase und Marker der Inflammation für die langfristige Prognosebeurteilung zur Verfügung. Seit kurzem stehen außerdem natriuretische Peptide als neurohumorale Marker für die Klinikroutine zur Verfügung.

Als Marker der Zellnekrose sind die Kreatinkinase (CK) und das Isoenzym MB weit verbreitet und haben bei Erhöhung prognostische Aussagekraft [61, 124]. Troponin T und Troponin I sind jedoch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen [46, 70]. Deshalb basiert die neue Infarktdefinition der ESC und ACC/AHA Consensus Konferenz entsprechend auf diesen

neuen biochemischen Parametern [140]. Myoglobin ist nicht geeignet für die Diagnose oder Risikostratifizierung beim ACS ohne ST-Hebung.

Die Troponine nehmen in den europäischen und amerikanischen Empfehlungen zum ACS eine zentrale Stellung bei Diagnosestellung und Risikostratifizierung ein [11, 17]. Dies gründet sich auf eine grosse Zahl von Studien [105, 108], in denen auch die therapeutischen Konsequenzen entwickelt wurden [7, 31, 45, 56, 71, 75, 90, 91, 93, 94, 98, 157]. Erhöhte Troponinwerte finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit ACS ohne ST-Hebung [57, 105, 108]. Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30 Tage Verlauf und ist heute als Standard in der Notfalldiagnostik (I-A) zu fordern mit folgenden Voraussetzungen:

- Grundsätzlich besteht kein Unterschied zwischen Troponin T und Troponin I [57, 60, 74]. Sicher zu stellen ist allerdings die analytische Qualität des verwendeten Assays, die für jedes Labor zu bestimmen ist [156]. Gefordert wird an der diagnostischen Nachweisgrenze (> 99 . Perzentile eines Normalkollektivs) eine Varianz von $\leq 10\%$ [140]. Für das Troponin T wird nur ein gut standardisierter Assay angeboten. Bei Troponin I ist die analytische Qualität des Assays jeweils zu prüfen [60, 74].
- Qualitative Schnelltests sind als zuverlässig und kosteneffektiv anzusehen, wenn sie nach entsprechender Schulung akkurat, zum angegebenen Zeitpunkt unter guter Beleuchtung abgelesen werden

[57, 62, 115, 137]. Als Zwischenlösung gibt es für einige Troponin Teste bettseitig einsetzbare Analyse- bzw. Lesegeräte, die ebenfalls zuverlässige Resultate liefern können [101]. Ein Vorteil dieser Geräte liegt auch darin, dass das Ergebnis aktenkundig ausgedruckt werden kann und so zu forensischen Zwecken zu dokumentieren ist. Diese sogenannten „point-of-care“ Systeme sind einzusetzen, wenn ein zentrales Labor nicht innerhalb von 60 Minuten ein Ergebnis zur Verfügung stellen kann [156] (I-C).

- Erhöhte Troponinwerte finden sich frühestens 3 bis 4 Stunden nach dem Ischämieereignis. Dies bedeutet, dass ein einzelner negativer Messwert bei Aufnahme des Patienten in der Regel zur Beurteilung nicht ausreicht [61]. Deshalb ist die prästationäre Bestimmung von Troponin im Notarztwagen nicht erforderlich [128]. Eine zweite Messung sollte im Zeitfenster 6–12 Stunden nach der Aufnahme erfolgen [57] (I-A/C). Bei typischen, persistierenden Beschwerden kann es auch erforderlich werden, weitere Messungen durchzuführen. Wenn das letzte Schmerzereignis mehr als 12 Stunden zurückliegt und das Gesamtbild gegen das Vorliegen eines ACS spricht, kann im Einzelfall auch auf die zweite Kontrolle verzichtet werden (I-C).

Nach einem Infarkt können die Troponinwerte bis zu 3 Wochen erhöht bleiben [75]. Deshalb ist die Bestimmung von Troponin bei Postinfarkt-Angina von eingeschränktem Nutzen. Zur laboranalytischen Sicherung eines frühen Infarktrezidivs sind CK-MB (und Myoglobin) aufgrund der Freisetzungskinetik besser geeignet.

- „Falsch“ positive Erhöhungen von Troponin T und I finden sich selten bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin >2,5 mg/dl). Eine Troponinerhöhung ist allerdings bei allen Kreatininclearance-Werten mit erhöhtem Risiko assoziiert [2, 9]. Ein Anstieg der Troponine ist auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Myokardzellschädigung einhergehen, möglich: z.B. Myokarditis, Lungenembolie, dekompensierte Herzinsuffizienz, hypertensive Krise, Contusio cordis, Transplantatabstoßung etc. [47, 84, 96, 132].
- Das Ergebnis der Troponinbestimmung ist auf jeden Fall in Zusammenhang mit den klinischen Befunden und dem EKG zu interpretieren (I-C).

Andere biochemische Marker spielen in der Akutdiagnostik keine Rolle, jedoch für die Langzeitprognose. Eine Erhöhung verschiedener inflammatorischer Marker findet sich bei ca. 40% der Patienten mit ACS. Für die klinische Routine hat nur die Bestimmung von C-reaktivem Protein (CRP) mit hoch-

sensitiven Assays eine gewisse Bedeutung [81, 89, 148]. Andere Ursachen einer CRP-Erhöhung dürfen nicht vorliegen. Die CRP-Messung bietet unabhängig und zusätzlich zu Troponin prognostische Information [89] (I-A). Diese bezieht sich nicht auf die Akutphase, sondern auf einen längeren Zeitraum (ab ca. 30 Tage) [64, 89]. Zirkulierende CD-40-Liganden (sCD-40) sind neue Marker an der Schnittstelle Thrombozytenaktivierung und Inflammation, die zusätzlich zu Troponin hohe prognostische Aussagekraft besitzen und zur Therapieentscheidung in Zukunft eine Rolle spielen können [66].

Als neurohumoraler Marker, der die myokardiale Funktion reflektiert, hat BNP (B-type natriuretic peptide) bzw. NT pro-BNP eine eigenständige prognostische Bedeutung [30, 72, 100, 122] (I-A). Der Stellenwert für therapeutische Konsequenzen ist noch nicht etabliert. Die Kombination aus NT pro-BNP und Kreatinin-Clearance hat sich als bester prognostischer Parameter für die Einjahres-Letalität erwiesen [71].

■ 1.4 Andere diagnostische Methoden

Die Echokardiographie kann zusätzliche diagnostische und differential-diagnostische Informationen (z.B. regionale Wandbewegungsstörungen) liefern und sollte großzügig eingesetzt werden, wenn sie zeitnah und qualifiziert zur Verfügung steht.

Das Belastungs-EKG ist kontraindiziert beim nicht beschwerdefreien Patienten. Bei fehlenden Risikokennmerkmalen (s. o.) in der Beobachtungsperiode und unauffälligem Ruhe-EKG kann eine Ergometrie oder eine andere Technik zum Ischämienachweis (Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie, Stress-MRT) bei der Indikationsstellung zur Koronarangiographie genutzt werden [3, 88, 104, 155].

Die Koronarangiographie ist derzeit der Goldstandard zur Diagnose und Schweregradbeurteilung der koronaren Herzerkrankung. Angiographische Befunde bilden die Basis für die Indikation zur perkutanen oder operativen Revaskularisation und erlauben eine weitere Risikobeurteilung. Patienten mit Hauptstammstenosen, schwerer 3-Gefäßerkrankung und sichtbarem Thrombus haben ein erhöhtes Risiko [63]. Bis zu 25% der Patienten mit Verdacht auf ein ACS haben einen normalen koronarangiographischen Befund oder nur geringgradige Wandveränderungen. Im Einzelfall ist hier die seltene koronar-spastische Angina (Prinzmetal-Angina) differentialdiagnostisch zu erwägen [16].

Andere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie oder kardiale Magnetresonanztomographie sind derzeit nicht validiert zur Koronardiagnostik und Risikostratifizierung beim ACS.

Empfehlung zur Diagnostik/Risikostratifizierung (Abb. 3)

- Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom müssen überwacht und unverzüglich weiter diagnostisch abgeklärt werden. Dies hat in der Regel in einer Notfallaufnahme in einem Krankenhaus zu erfolgen. Bei andauernden, typischen Schmerzen in Ruhe (>20 min) muss der Transport ins Krankenhaus in ärztlicher Begleitung durchgeführt werden (I-C).
- Der Patient muss in der Klinik unverzüglich von einem Arzt gesehen und untersucht werden (I-C).
- Ein 12-Kanal-EKG ist vom Notarzt prästationär, bzw. spätestens innerhalb von 10 Minuten nach Ankunft im Krankenhaus zu schreiben und von einem qualifizierten Arzt zu beurteilen (I-A/C). Eine erneute Registrierung bei jeder neuen Schmerzepisode und nach 6–12 Stunden zu wiederholen (I-A/C).
- Patienten mit ST-Streckenhebung oder Linkschenkelblock im EKG sind einer entsprechenden Therapie zuzuführen (s. Teil 2 dieser Leitlinie) (I-A).
- Blutentnahmen zur Messung von Troponin T oder Troponin I (quantitativ oder qualitativ mittels Schnelltest) haben sofort zu erfolgen. Das Ergebnis sollte spätestens 60 Minuten nach Aufnahme vorliegen (I-C).
- Bei negativem ersten Testergebnis muss eine zweite Messung im Zeitfenster 6–12 Stunden nach der Aufnahme erfolgen (I-A). Bei persistierenden oder rezidivierenden Beschwerden kann es auch erforderlich werden, weitere Messungen durchzuführen.
- Patienten mit ACS und folgenden Merkmalen sind als Risikopatienten für Tod/Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen einzustufen und erfordern eine invasive Abklärung (I-A):
 - Troponin T oder Troponin I Erhöhung,
 - ST-Senkung (>0,1 mV) im EKG,
 - hämodynamische Instabilität (z. B. Schock),
 - Rhythmusinstabilität (Kammerflimmern, -flattern, ventrikuläre Tachykardien),
 - Diabetes mellitus.
- Das Langzeit-Risiko der Patienten mit ACS wird bestimmt durch den Schweregrad der zugrunde liegenden koronaren Herzerkrankung. Folgende Variablen können herangezogen werden: (I-A)
 - Lebensalter,
 - Anamnestische Daten, wie z. B. frühere Myokardinfarkte, frühere Koronarrevaskularisation, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz,

- Biologische Marker, wie z. B. inflammatorische Marker (CRP), Kreatininclearance, BNP bzw. NT pro-BNP,
- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion,
- Angiographische Befunde, wie z. B. Hauptstammstenose, schwere 3-Gefäßerkrankung.

2. Therapie des ACS ohne ST-Hebung

■ 2.1 Prästationäre Therapiemaßnahmen

Die prästationären Therapiemaßnahmen folgen denen bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt [10]. Der NSTEMI kann letztendlich erst stationär sicher ausgeschlossen werden. Zu Allgemeinmaßnahmen siehe Tabelle 2, spezielle therapeutische Empfehlungen siehe Tabelle 3. Weitere Einzelheiten zur prästationären Therapie findet sich im Teil 2 dieser Leitlinien.

■ 2.2 Akuttherapie im Krankenhaus

Die Akuttherapie im Krankenhaus hat zum Ziel, Beschwerdefreiheit zu erreichen und Komplikationen wie Myokardinfarkt und Tod zu verhindern. Voraussetzung für die spezifische Therapie ist die richtige Diagnose bzw. Risikostratifizierung. Nur Patienten mit erhöhtem Risiko (s. o.) profitieren von den pharmakotherapeutischen und invasiven Maßnahmen (I-A). Die Mehrzahl der Patienten wird allerdings in Krankenhäusern gesehen, die nicht über invasive Möglichkeiten verfügen. Der Aufbau einer entsprechenden Logistik im Sinne eines Netzwerks mit kardiologischen Kompetenzzentren ist deshalb flächendeckend zu fordern.

2.2.1 Antiischämische Therapie

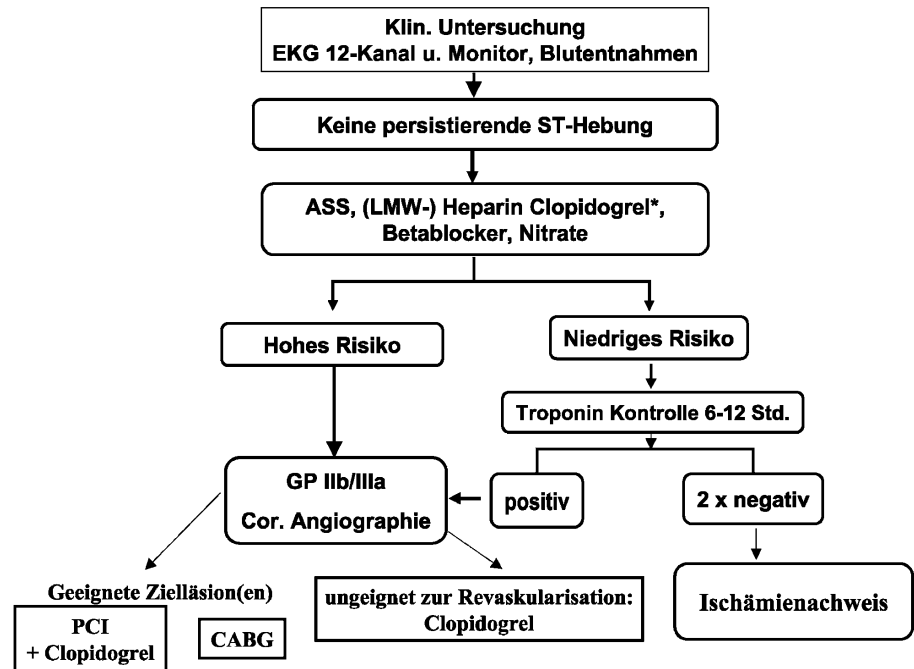
Die antiischämische Therapie hat zum Ziel, die Beschwerden des Patienten zu lindern. Bei ca. 80% der Patienten mit instabiler Angina kann eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik erreicht werden, was auch diagnostisch zur Abgrenzung zum Myokardinfarkt genutzt werden kann. Zur Verfügung stehen Nitrate, Beta-Blocker und ggf. Calciumantagonisten (s. Tab. 4).

Nitrate

Der Gebrauch von Nitraten und Molsidomin stützt sich auf pathophysiologische Überlegungen und klinische Erfahrung. Es liegen nur kleinere Beobachtungsserien vor [28, 73], während Daten aus kontrol-

Abb. 3 Diagnostischer/therapeutischer Algorithmus

Klinischer Verdacht: Akutes Koronarsyndrom



Tab. 2 Allgemeinmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom

■ Lagerung mit 30° angehobenem Oberkörper
■ Herz-Lungen-Auskultation
■ Periphere Verweilkanüle
■ RR-Messung
■ 12-Kanal-EKG
■ Rhythmusmonitoring

lierten Studien fehlen, die einen Effekt zur Risikoreduktion zeigen.

Nitrate können sublingual als Kapsel (1–2 Kapseln) oder Spray (2–3 Hub) in wiederholten Dosen bis zum Therapieeffekt titriert werden (I-B/C). Vorsicht ist geboten bei niedrigem Blutdruck (unter 90 mmHg systolisch). Die Wirkung hält ungefähr 20 min an und sollte nach stationärer Aufnahme mit intravenösen Verabreichungsformen fortgeführt werden (I-C).

Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker sind wirksame antiischämische Medikamente, besonders bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten und Tachykardie. Die gesicherten Erfahrungen bei der stabilen Angina und beim akuten ST-Hebungsinfarkt werden allgemein auf die instabile Angina übertragen. Die Empfehlung stützt al-

Tab. 3 Primärtherapie bei akutem Koronarsyndrom

■ O ₂ über Nasensonde/Maske (4–8 l/ min)
■ Glyceroltrinitrat 0,4–0,8 mg s.l., evtl. wiederholt u.U. Infusion 1–6 mg/h bei schwerer Linksherzinsuffizienz/ (Cave RR < 90 mmHg und/oder höhergradiger AV Block)
■ Morphin 3–5 mg i.v., ggf. wiederholt bis Schmerzfreiheit
■ Bei vagaler Reaktion Atropin 0,5 mg i.v., ggf. wiederholt
■ Bei Übelkeit/Erbrechen Antiemetika (z.B. Metoclopramid)
■ Bei Tachykardie (trotz Schmerzfreiheit und fehlenden Zeichen der Linksherzinsuffizienz) langwirksamer β -Blocker (z.B. Metoprolol 5 mg langsam i.v.)
■ Acetylsalicylsäure (≥ 250 mg i.v.)
■ Heparin 70 U/kg i.v., max. 5000 U, oder: Enoxaparin 30 mg i.v. + 1 mg/kg s.c.

lerdings sich nur auf kleinere Studien und deren Metaanalyse, die einen Einfluss auf das Fortschreiten zum Myokardinfarkt zeigen [109, 130, 138, 144].

(I-C/B)

Sofern keine Kontraindikationen (Asthma bronchiale, AV-Block, Lungenödem) vorliegen bzw. bekannt sind, sollte beim akuten Koronarsyndrom die Beta-blockertherapie z.B. mit Metoprolol intravenös eingeleitet werden. Anschließend kann die Therapie oral fortgesetzt werden. Therapeutisches Ziel ist es, eine Herzfrequenz von 50–60/min zu erreichen.

Tab. 4 Evidenzgrade

Therapie	Früher Vorteil Anti-ischämisch	Früher Vorteil Prävention Tod/AMI	Nachhaltiger Effekt	Langzeiteffekt Reduktion Tod/AMI	Empf. Stärke
Betablocker	A	B	B	A	I
Nitrate	C	–	–	–	I
Calciumantagonisten ¹	B	B	–	–	Ila
Aspirin (ASS)	–	A	A	A	I
Thienopyridine	B	B	B	B	I
GpIIb/IIIa-Antagonisten ²	A	A	A	A	I
Unfraktion. Heparin	C	B	–	–	I
Niedermol. Heparin	A	A	A	C ³	–
Revaskularisation	A	A	A	A	I

¹ Nifedipin nur in Kombination mit Betablocker; ² abhängig von Substanz; ³ in Untergruppen

Calciumantagonisten

Bei Calciumantagonisten müssen zwischen Dihydropyridinen (z. B. Nifedipin) und Nicht-Dihydropyridinen (z. B. Diltiazem, Verapamil) unterschieden werden. Die Metaanalyse von Studien mit Calciumantagonisten bei instabiler Angina zeigt keinen günstigen Effekt auf die Letalität oder die Rate nicht-tödlicher Infarkte [67]. Nifedipin ohne Betablockertherapie scheint dosisabhängig sogar einen nachteiligen Effekt zu haben [92]. Dagegen erwiesen sich Diltiazem und Verapamil beim akuten Infarkt ohne ST-Hebung (NSTEMI) als protektiv und können deshalb eingesetzt werden, wenn Betarezeptoren-Blocker wegen einer schweren obstruktiven pulmonalen Erkrankung kontraindiziert sind oder wenn der Verdacht auf eine koronarspastische Komponente besteht [48, 67, 131, 144] (IIa-B/C).

2.2.2 Gerinnungshemmende Therapie

Die gerinnungshemmende Therapie ist in den letzten Jahren durch neue antithrombotische und plättchenhemmende Substanzen bereichert worden. Deshalb werden Studienergebnisse, die Einfluss auf die Behandlungsstrategie detaillierter dargestellt. Eine fibrinolytische Behandlung ist ohne ST-Hebung im EKG nicht indiziert [127].

2.2.2.1 Antithrombine

Die Empfehlung, bei instabiler Angina, unfraktioniertes Heparin zusätzlich zu ASS zu geben, stützt sich auf die Metaanalyse kleinerer Studien, die eine statistisch nicht signifikante ($p=0,10$), relative Reduktion des Risikos von Tod und Myokardinfarkt von 26% zeigt [106]. Nach Absetzen von Heparin ist ein Anstieg der Ereignisrate (Rebound) beobachtet worden [143]. Trotz Fehlen ausreichend großer Studien wird eine PTT-gesteuerte Heparintherapie allgemein als pragmatisches Behandlungskonzept emp-

fohlen. Nach einem anfänglichen Bolus von maximal 5000E gefolgt von einer Infusion von 1000 E/Std. sollte nach 6 Std. die erste Kontrolle erfolgen (Ziel: aPTT 1,5–2fache Norm, 60–70 Sek.) (I-C).

Nachteile des unfraktionierten Heparins sind der variable antithrombotische Effekt aufgrund starker Plasmaproteinbindung, die fehlende Hemmung von Thrombus-gebundenem Thrombin, die Heparin-induzierte Thrombozytenaktivierung, sowie die Hemmbarkeit durch Plättchenfaktor 4. Während unfraktioniertes Heparin Faktor Xa und Thrombin gleichermaßen hemmt, inhibieren niedermolekulare Heparine überwiegend Faktor Xa und sind damit pharmakologisch vorteilhafter.

Die Wirksamkeit verschiedener niedermolekularer Heparine in der Therapie der instabilen Angina wurde in mehreren großen Studien überprüft [8, 27, 43, 44]. Nur für Enoxaparin gibt es zwei Studien, die bezüglich des Endpunktes Tod/Myokardinfarkt eine Überlegenheit des niedermolekularen Heparins gegenüber unfraktioniertem Heparin zeigten [5, 6, 8, 27, 36]. Die Überlegenheit von Enoxaparin gegenüber unfraktioniertem Heparin zeigte sich jedoch noch nicht in den ersten Tagen nach Therapiebeginn. Das bedeutet, dass Enoxaparin und unfraktioniertes Heparin in einem Behandlungskonzept, das die frühzeitige Koronarintervention vorsieht, derzeit gleich wirksam anzusehen sind. In FRISC II war Dalteparin gegenüber unfraktioniertem Heparin im Frühverlauf überlegen [43]. Diese Wirkung beschränkte sich jedoch auf die konservative Behandlungsgruppe, während sich bei Patienten, die nach dem Konzept der frühzeitigen Revaskularisation behandelt wurden, keine Überlegenheit von Dalteparin ergab.

Bisher konnte somit nicht gezeigt werden, dass niedermolekulare Heparine in einem Behandlungskonzept mit frühzeitiger Revaskularisation effektiver sind als unfraktioniertes Heparin. Ihr Vorteil liegt vor allem in einer leichteren Anwendbarkeit, mit zu-

verlässiger vorhersagbarer Wirkung bei ein- oder zweimaliger subkutaner Gabe, die eine Dosisanpassung nach Gerinnungskontrolle wie bei unfraktioniertem Heparin überflüssig macht. Die intravenöse Gabe ist derzeit in Deutschland noch nicht zugelassen, aber aufgrund der Studienlage vertretbar. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist eine Gabe mit Dosisanpassung notwendig [133]. Wenn eine perkutane Koronarintervention oder Bypass-Operation vorgesehen ist, richtet sich die Dosierung eines zusätzlichen Bolus eines Heparins nach dem Intervall zur letzten Gabe [78]. Bisherige Beobachtungsreihen zeigen, dass bei Kombination mit GP IIb/IIIa Antagonisten das Blutungsrisiko nicht erhöht ist [50, 77].

Die Ergebnisse mit den direkten Thrombininhibitoren Hirudin und Bivalirudin sind noch widersprüchlich [139]. Hirudin senkt das Risiko von Tod und Myokardinfarkt um 17%, allerdings auf Kosten einer erhöhten Blutungsrate [53]. Umgekehrt ist die Reduktion der Ereignisraten unter Bivalirudin nicht signifikant, bei allerdings weniger Blutungskomplikationen als unter Heparin [87]. Derzeit werden direkte Thrombininhibitoren nur als Ersatz für Patienten mit bekannter Heparin-induzierter Thrombozytopenie empfohlen (I-C).

2.2.2.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, dass bei der instabilen Angina durch die Thrombozytenhemmung mittels Azetylsalizylsäure (ASS, Aspirin) das kardiale Risiko auf etwa die Hälfte gesenkt werden kann [4]. Seit dieser Zeit ist ASS die Grundlage der antithrombotischen Therapie des akuten Koronarsyndroms. Zwischenzeitlich ist die antithrombozytäre Therapie um weitere Substanzgruppen erweitert worden.

Azetylsalizylsäure (ASS, Aspirin)

Aspirin rechnet zur Standardtherapie, die hochwirksam und kosteneffektiv ist [14, 118, 145]. Die anfänglich hohen Dosierungen sind wegen des erhöhten Blutungsrisikos wieder verlassen worden. Die in Deutschland verbreitete Dosierung von 100 mg täglich ist als ausreichend anzusehen [118, 153] (I-A/C). Bei Patienten, die bisher nicht chronisch Aspirin eingenommen haben, ist eine Sättigungsdosis von 250–500 mg, am besten intravenös (Wirkungseintritt nach ca. 3 Minuten) zu empfehlen.

Clopidogrel

Das Thienopyridin Clopidogrel hemmt die durch ADP (Adenosindiphosphat) induzierte Thrombozytenaktivierung [21]. Erste Hinweise für eine Wirksamkeit dieser Substanzgruppe stammen von einer Studie mit

dem Vorläuferpräparat Ticlopidin. In der Dauerbehandlung ist die Dosierung von 75 mg Clopidogrel/Tag eingeführt. Ein Wirkungseintritt von Clopidogrel kann nach ca. 6 Stunden durch Gabe von 300 mg und beschleunigt nach ca. 3 Stunden durch 600 mg erreicht werden.

Die Kombination von Thienopyridinen und Azetylsalizylsäure ist bei koronarer Stentimplantation als wirksam zur Verhinderung der subakuten Stentthrombose etabliert [85, 126]. Bei Patienten mit instabiler Angina (typische Symptomatik, verbunden mit ST-Streckensenkungen, T-Inversionen oder positiven Markerproteinen) erwies sich in der CURE-Studie die Kombinationstherapie ASS und Clopidogrel als überlegen [158]. Der primäre Endpunkt definiert als kombinierte Rate von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall im Verlauf von 9 Monaten, konnte um 20% im Vergleich zur Monotherapie mit ASS gesenkt werden (9,3% versus 11,5%, $P < 0,001$). Die positive Wirkung der antithrombozytären Kombinationstherapie war bereits am Ende der Hospitalphase statistisch nachweisbar. Im Gegensatz zu den Beobachtungen mit den Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten war Clopidogrel in allen Risikogruppen nahezu gleich wirksam. Eine Behandlung mit Clopidogrel ist deshalb über mindestens 9 Monate zu empfehlen (I-B). Dieses gilt nicht für Patienten, bei denen angiographisch eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen wurde (I-C). Zu Clopidogrel im Rahmen von Koronarinterventionen s. u.

Das Risiko schwerer Blutungen ist durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel in der Gesamtpopulation um absolut 1% erhöht (2,7% versus 3,7%, $p = 0,01$). Das Risiko ist allerdings erheblich abhängig von der begleitenden ASS-Dosierung. Bei der in Deutschland üblichen Dosierung von 100 mg war die Blutungsrate nur gering erhöht (2,0% versus 2,6%). Bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, lag das Risiko schwerer Blutungen in der Verum-Gruppe absolut 3,3% über der Placebo-Gruppe, wenn Clopidogrel für weniger als 5 Tage vor der Operation abgesetzt werden konnte (6,3% versus 9,6%, $p = 0,06$). Wenn Clopidogrel dagegen für mehr als 5 Tage abgesetzt wurde, was bei etwa der Hälfte der Patienten möglich war, erwies sich das Blutungsrisiko in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich (4,4% in der Verum-Gruppe versus 5,3% in der Placebo-Gruppe). Ungeachtet des Grenzwert-signifikanten Ergebnisses wird empfohlen, Clopidogrel mindestens 5 Tage präoperativ zu pausieren, sofern dies klinisch zu vertreten ist (I-C).

Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten

Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Antagonisten blockieren die Bindung von Fibrinogen an die Glykoprotein-IIb/IIIa-

Tab. 5 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide
Handelsname	ReoPro	Aggrastat	Integrilin
Chemie	Antikörper	Peptid-Mimetikum	Peptid
Rezeptorbindung	Irreversibel	Reversibel	Reversibel
Molekulargewicht	47650 D	495 D	832 D
Plasmahalbwertszeit	10 min	2 Std.	2 Std.
Wirkung	6–12 Std.	4 Std.	4–6 Std.
Antagonisierung	Thrombozyten	Dialyse	Dialyse

Rezeptoren und damit die Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen Thrombozyten. Bei entsprechender Dosierung lässt sich auf diese Weise die Thrombozytenaggregation um über 90% inhibieren (Tab. 5). Orale Darreichungsformen haben sich als nachteilig erwiesen [26]. Dagegen ist die Wirksamkeit der intravenösen GP-IIb/IIIa-Antagonisten, Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide, in großen randomisierten Studien unter verschiedenen Bedingungen untersucht worden [19, 23, 38–40, 69, 86, 112–114, 116, 142].

Die Meta-Analyse von Studien mit einer konservativen Therapiestrategie zeigt nur eine 9% Risikoreduktion (Tod, Myokardinfarkt) für GP-IIb/IIIa-Antagonisten [15]. Dieses wird im wesentlichen durch die Ergebnisse der großen GUSTO-IV-Studie bewirkt, die die GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade mit Abciximab (24 bzw. 48 Std.) zur Basis der Therapie der instabilen Angina machte und auf eine koronare Revaskularisation in der Frühphase weitgehend verzichtete [54]. Die 30-Tagesraten von Tod und Myokardinfarkt waren unter Abciximab tendenziell sogar höher als unter Placebo. Dies deutet darauf hin, dass die GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade losgelöst von einem integrierten Behandlungskonzept mit Revaskularisation nur gering wirksam ist (I-A).

2.2.3 Invasive versus konservative Strategie

Ältere Studien (VANQWISH, TIMI IIIB) zeigten keinen Vorteil für eine frühe Revaskularisation bei Patienten mit akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung [13, 37]. Durch die Fortschritte der Technik und der medikamentösen Begleittherapie hat sich diese Ansicht gewandelt. Die Studienergebnisse werden deshalb detaillierter dargestellt. Unabhängig vom Primärerfolg der Pharmakotherapie verfolgt die heutige Behandlungsstrategie eine frühe Koronarangiographie, um durch Katheterintervention oder Bypassoperation eine koronare Revaskularisation zu erreichen [65, 80, 82]. Die Ergebnisse der FRISC II, der TACTICS-TIMI 18 und der RITA-3-Studie zeigen einheitlich, dass durch die invasive Behandlungsstra-

ategie das Risiko für Tod und Myokardinfarkt signifikant gesenkt wird [22, 41, 42, 136].

In FRISC II wurde die invasive Strategie mit der konservativen vor dem Hintergrund einer antithrombotischen Therapie mit niedermolekularem Heparin verglichen, in TACTICS unter der Begleittherapie mit dem GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban. Eingeschlossen wurden Patienten mit typischer Symptomatik plus EKG-Veränderungen oder erhöhten myokardialen Markerproteinen, bzw. in TACTICS eine anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit mit typischer Symptomatik. Praktisch alle (94%) Katheterinterventionen in TACTICS (im Mittel nach 24 Stunden) und 10% der Katheterinterventionen in FRISC II (im Mittel nach 4 Tagen) erfolgten unter dem Schutz eines GP IIb/IIIa Antagonisten [22, 42].

In FRISC II und TACTICS wurden nach der invasiven Strategie 77% bzw. 64% der Patienten im 6-Monatsverlauf koronar revaskularisiert, während die strengereren Kriterien des konservativen Vorgehens nur eine Revaskularisation in 37% bzw. 45% erlaubten. Im invasiven Arm erfolgte der überwiegende Teil der Revaskularisation innerhalb der ersten Woche, im konservative Arm dagegen später. Übereinstimmend zeigen beide Studien, dass die Rate von Tod und Myokardinfarkt im 6-Monatsverlauf mit der invasiven Strategie signifikant gesenkt wird (9,4% versus 12,1% bzw. 7,3% versus 9,5%) [22, 42]. In FRISC II ergab sich eine zunehmende Reduktion der Letalität als alleiniger Endpunkt durch das invasive Behandlungskonzept und erreichte im 1-Jahresverlauf das Signifikanzniveau (3,9% versus 2,2%, $p=0,016$) [152]. Diese beiden unabhängigen Studien belegen damit erstmals, dass bei instabiler Angina die Strategie mit systematischer Koronarangiographie und konsequenter Revaskularisation dem abwartenden Vorgehen überlegen ist.

Übereinstimmend zeigen Subgruppenanalysen in FRISC II als auch in TACTICS, dass Risikogruppen besonders stark von der invasiven Strategie im Vergleich zur konservativen Strategie profitieren [22, 99]. So erreichten in der TACTICS-TIMI-18-Studie, in der die prognostische Bedeutung des Troponin T prospektiv untersucht wurde, 24,5% der Patienten mit positivem Troponin T unter konservativer Therapie den primären Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt und Rehospitalisation, jedoch nur 16,4% der Troponin T-positiven Patienten unter invasiver Therapie (-39%, $p<0,001$) [22]. In beiden Studien hatten Patienten, für die keines der Kriterien Diabetes mellitus, Troponin T oder ST-Veränderung zutrifft, keinen Gewinn von dem invasiven Therapiekonzept. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass Patienten mit instabiler Angina, die keinen Risikomarker aufweisen, nach den gleichen Grundsätzen behandelt werden können, wie Patienten mit stabiler Angina.

Die RITA-3-Studie schloss Patienten ein, die nach Einschätzung der behandelnden Kardiologen auch konservativ zu führen waren [41]. Es bestätigte sich aber, dass eine invasive Therapiestrategie (im Mittel 48 Stunden) das Auftreten eines Anginarezidivs und die Infarktrate nach der neuen ESC/ACC Consensus-Definition (Erhöhung von Biomarkern) senkt. Die Studie fällt auf durch eine hohe Rate von 28% der Patienten, bei denen angiographisch keine Koronarstenose gefunden wurde. Außerdem wurden im Gegensatz zu anderen Studien ein hoher Anteil an Frauen (38%) eingeschlossen, für die die invasive Therapie keinen Vorteil brachte.

Der optimale Zeitpunkt der Katheterintervention bei Patienten mit Risikomeerkmalen war lange strittig. Einerseits führt die antithrombotische Vorbehandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zu einer Reduktion der Thrombuslast und damit vermutlich zu einer Reduktion des Risikos einer Katheterintervention [63]. Andererseits liegt die tägliche Rate von Tod und Myokardinfarkt auch unter optimierter antithrombozytärer Therapie bei etwa 1% pro Behandlungstag. Sowohl in TACTICS-TIMI 18 als auch in PURSUIT hatten die Patienten das geringste Risiko, die unter GP IIb/IIIa Rezeptorblockade rasch revascularisiert wurden [22, 113]. Nach retrospektiven Analysen von TACTICS steigt das Risiko sprunghaft an, wenn die Katheterintervention bei instabiler Angina über 48 Stunden hinausgezögert wird. In der Diskussion ist noch die genaue Dringlichkeit der Intervention. In der ISAR-COOL-Studie erwies sich die sofortige Intervention (< 6 Std.) der Strategie mit Intervention nach Vorbehandlung (2–3 Tage) als überlegen [102]. Die ELISA-Pilot-Studie bestätigte diese Dringlichkeit nicht [151]. Allerdings unterstützt die derzeitige Datenlage nicht, bei instabiler Angina die geplante Katheterintervention zugunsten einer verlängerten antithrombotischen Therapie hinauszuzögern, um die Thrombuslast zu reduzieren.

2.2.4 Operative Therapie

Während ältere Studien, wie VANQWISH [13], noch die Vermutung nahe legten, dass die koronare Bypassoperation bei instabiler Angina mit einem exzessiv hohen Risiko verbunden ist, zeigen neuere Studien, dass in erfahrenen Zentren die koronare Bypassoperation bei instabiler Angina mit nahezu dem gleichen Risiko durchgeführt werden kann wie bei stabiler Angina. So betrug die Letalität im ersten Monat von chirurgisch behandelten Patienten in FRISC II 2% und in TACTICS-TIMI 18 1,7% [22, 42].

Es gibt bisher keine Hinweise, dass die Wahl des koronaren Revaskularisationsverfahrens (Bypasschirurgie versus Katheterintervention) bei der instabilen

Angina anderen Kriterien folgen sollte als bei stabiler Angina.

Bei Patienten unter Therapie mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten ist das Risiko perioperativer lebensbedrohlicher Blutungen nicht erhöht [35]. Zu beachten bei der OP-Planung sind allerdings die unterschiedlich langen Halbwertszeiten der Substanzen, um den Blutverlust einzuschränken. Bei Risikopatienten sollte möglichst eine effektive Thrombozytenhemmung bis zum Anschluss an die Herz-Lungenmaschine gewährleistet bleiben (I-C).

2.2.5 Interventionelle Therapie

Studien aus den frühen neunziger Jahren haben gezeigt, dass das für relevante Kovariablen adjustierte Risiko einer Ballonangioplastie bei instabiler Angina etwa dreifach höher ist als bei stabiler Angina. Die Möglichkeit der Stentimplantation hat die Katheterintervention beim akuten Koronarsyndrom deutlich sicherer gemacht [125]. So ergab sich, dass bei Stentimplantation mit antithrombozytärer Zweifachtherapie (ASS und Ticlopidin) das adjustierte Risiko bei instabiler Angina nur noch 1,6fach höher ist als bei stabiler Angina. Ergänzt man die antithrombozytäre Zweifachtherapie um einen intravenösen GP-IIb/IIIa-Antagonisten, so kann die Katheterintervention mit Stentimplantation bei instabiler Angina mit nahezu dem gleichen Risiko durchgeführt werden wie bei stabiler Angina, wie Studien mit Abciximab bzw. Eptifibatide (EPISTENT, ESPRIT, TARGET) zeigen (s.u.) [39, 40, 107, 146, 147].

Abgesehen von der Notwendigkeit einer intensiveren antithrombotischen Begleittherapie unterscheidet sich das interventionelle Vorgehen bei instabiler Angina nicht von dem bei stabiler Angina. Ähnlich wie bei stabiler Angina senkt die koronare Stentimplantation auch bei instabiler Angina das Risiko einer Restenose im Vergleich zur alleinigen PTCA. Dies zeigt eine präspezifizierte Subanalyse von BENESTENT II [125]. Über den Einsatz von „drug-eluting“ Stents beim ACS liegen noch keine prospektiven, kontrollierten Daten vor.

Derzeit sind mehrere Spezialkatheter in Entwicklung, die dazu dienen sollen, die Thrombuslast zu verringern (Athektomiekateter, Absaugkatheter) oder die distale Embolisation zu verhindern (Filter, distale Ballonokklusionssysteme). Die Wertigkeit dieser Verfahren muss erst noch in prospektiven Studien geklärt werden.

Konservative prä-interventionelle Therapiephase

Die Metaanalyse der Studien CAPTURE (Abciximab), PRISM-PLUS (Tirofiban) und PURSUIT (Eptifibatide) ergibt, dass die Zugabe eines Glykoproteins

I Ib/IIIa-Antagonisten zu einer bestehenden anti-thrombotischen Therapie mit ASS und Heparin das Risiko von Tod und Myokardinfarkt in der konservativen Behandlungsphase der instabilen Angina senkt. Subgruppenanalysen der Studien PRISM und CAPTURE zeigen, dass diese Risikoreduktion ausschließlich bei Patienten mit Risikomerkmale wie erhöhtem Troponin erzielt wird [58, 61]. Bei Patienten mit positivem Troponin T kann das Risiko von Tod und Myokardinfarkt um bis zu 10% nach 30 Tagen absolut gesenkt werden [61].

Bei unbekanntem Koronarstatus und Risikomerkmale (s.o.) ist deshalb eine Vorbehandlung mit Tirofiban oder Eptifibatide angezeigt [22, 52, 119, 121] (I-A). Abciximab ist einzusetzen, wenn nach dem Ergebnis der Koronarangiographie eine Katheterintervention geplant ist (s.u.) [23] (I-A).

Einschränkend ist zu bemerken, dass es keine prospektiven Studien gibt, die beim ACS den zusätzlichen Effekt von GP-IIb/IIIa-Antagonisten nach Vorbehandlung mit Clopidogrel geprüft haben.

Peri-interventionelle Therapie

Übereinstimmend zeigen CAPTURE (Abciximab), PRISM-PLUS (Tirofiban) und PURSUIT (Eptifibatide), dass die periinterventionelle Fortführung einer präinterventionell begonnenen Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockade zu einer weiteren deutlichen Senkung des Risikos von Tod und Myokardinfarkt um im Mittel 41% führt [14, 120]. Auf die Bedingungen des Katheterlabors angelegt war nur die CAPTURE-Studie, die die Patienten nach dem Entschluss zur Katheterintervention eingeschlossen hat [23]. Die Empfehlungen zu Tirofiban und Eptifibatide stützen sich auf Subgruppenanalysen großer Studien.

Wird die GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade erst im Katheterlabor begonnen, so zeigen Subgruppenanalysen der Studie EPIC und EPISTENT, dass Abciximab das periinterventionelle Risiko von Tod und Myokardinfarkt im Vergleich zu Placebo über 50% senken kann [38, 39]. Der beste Wirksamkeitsnachweis für Abciximab stammt aus der CAPTURE-Studie, wobei hier in einer retrospektiven Analyse ausschließlich Patienten mit erhöhtem Troponin profitierten [23, 58].

Abciximab ist nach den Ergebnissen der TARGET-Studie Tirofiban in der Dosierung der RESTORE Studie [116], die möglicherweise zu niedrig gewählt wurde, überlegen [147]. Die 30-Tagesrate von Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Reintervention bei Patienten mit instabiler Angina lag unter Abciximab bei 6,3%, während sie unter Tirofiban bei 9,3% lag ($p=0,01$). Der Vorteil von Abciximab gegenüber Tirofiban bezüglich des Tod- und Myokardinfarkttrisikos verlor aber im 6. Monatszeitraum die statistische Signifikanz [97].

Für Eptifibatide zeigt die Subgruppenanalyse der ESPRIT-Studie, dass die Behandlung mit Eptifibatide im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom das Risiko für Tod und Myokardinfarkt über den Verlauf von 1 Jahr senkt [107].

Somit ist die Gabe von Abciximab unmittelbar (<24 Stunden) vor Katheterintervention bei ACS durch die Studienlage am besten belegt. (I-A) Umgekehrt gibt es für Abciximab keine Studien zur präinterventionellen Therapie des ACS ohne ST-Hebung bei unbekanntem Koronarstatus. Bei mehr als 24-stündigem Intervall sind bei Patienten mit entsprechenden Risikomerkmale (z.B. Troponin-positiv, Diabetes) bis zur Katheteruntersuchung bzw. -intervention nur die niedermolekularen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Eptifibatide oder Tirofiban) anzuwenden (sog. „Upstream“-Therapie) [61, 102] (I-A). Diese Therapie ist nach der Intervention fortzuführen. Ein Wechsel zu Abciximab ist nicht erforderlich (I-C).

Ob die präinterventionelle Gabe von Clopidogrel additiv zur Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade bei Patienten mit instabiler Angina einen zusätzlichen günstigen Effekt ausübt, ist bisher noch nicht prospektiv geprüft worden. Aus Subgruppenanalysen von TARGET ergeben sich jedoch Hinweise, dass die Vorbehandlung mit Clopidogrel zusätzlich zur periinterventionellen GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade das Risiko senkt [24]. So lag die 30 Tage Rate von Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Reintervention in der Tirofibangruppe und in der Abciximabgruppe niedriger, wenn die Patienten mit Clopidogrel vorbehandelt waren. Andererseits steigt die Rate schwerer Blutungskomplikationen durch die Vorbehandlung mit Clopidogrel bei einer innerhalb von 5 Tagen notwendigen Bypassoperation. Dies betrifft etwa 10% der Patienten mit instabiler Angina. Dem steht gegenüber, dass bei mindestens der Hälfte der Patienten mit instabiler Angina – dies entspricht in etwa der gegenwärtigen Rate der Katheterintervention – das periinterventionelle Myokardinfarkttrisiko durch Vorbehandlung mit Clopidogrel zusätzlich zur GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade um etwa 2% absolut gesenkt werden kann. Zur endgültigen Klärung dieser Frage sind weitere Studien erforderlich.

Zur Zeit ist strittig, ob bei Patienten *ohne* Risikomerkmale nach ausreichender Vorbehandlung mit Clopidogrel eine periinterventionelle Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade notwendig ist. Subgruppenanalysen von EPISTENT zu Patienten mit stabiler Angina lassen einen solchen Vorteil erwarten. Zunehmende Daten sprechen dafür, dass das Risiko der Katheterintervention gesenkt werden kann, wenn zum Zeitpunkt der Intervention die volle Thienopyridinwirkung vorhanden ist. Dafür spricht z.B. die Beobachtung in der PCI-CURE-Studie, in der – trotz

geringerem Gebrauch von GP-IIb/IIIa-Antagonisten – das Risiko für Tod und Myokardinfarkt 30 Tage nach Intervention um 34% ($p=0,04$) reduziert werden konnte [95]. Gestützt wird dieses weiterhin durch Ergebnisse der CREDO-Studie, die zudem zeigt, dass eine mindestens 6-stündige Vorbehandlungsphase notwendig ist, um den Vorteil nachzuweisen [134].

■ 2.3 Nachbehandlung

Die Standard-Nachbehandlung mit ASS und Clopidogrel (I-B) ist bereits dargestellt worden. Die übrige medikamentöse Therapie folgt den Empfehlungen für die stabile Angina (siehe entsprechende Leitlinien) (Tab. 6) [34, 49, 141].

Eine besondere Rolle scheint in Zukunft Substanzen mit anti-inflammatorischen Eigenschaften zuzukommen. Statine (CSE-Inhibitoren) haben günstige Effekte auf die Plaquestabilisation, die thrombotische Aktivität, inflammatorische Prozesse und damit die endotheliale Dysfunktion, die über die Cholesterinsenkung hinausgehen [117,154]. Für den Einsatz von Statinen in der Akutphase fehlt bisher aber der Nachweis einer Prognoseverbesserung [103, 129, 135] (IIa-B). Auch für ACE-Hemmer liegen keine ausreichenden Daten vor, die bei guter linksventrikulärer Funktion eine frühe Gabe erfordern [29]. Trotzdem ist zu empfehlen, im Verlauf der stationären Behandlung die Indikation nach den Leitlinien

für die stabile Angina konsequent umzusetzen [34, 49, 141].

■ 2.4 Verlaufskontrollen

Konservativ geführte Patienten können aus der stationären Behandlung entlassen werden, wenn Beschwerdefreiheit eingetreten ist und eventuell erhöhte Nekrosemarker (Troponine, CK-MB) sich normalisiert haben. Nach unkomplizierten perkutanen Interventionen kann die Entlassung in der Regel nach 1 bis 2 Tagen erfolgen. Stärkere körperliche Betätigung oder hohe sportliche Belastungen sollten in den ersten 4 Wochen unterbleiben. Nach 4 Wochen und nach 4–6 Monaten sollten kardiologische Kontrollen einschließlich Ergometrie oder einem anderen Ischämienachweis erfolgen (I-C). Eine Kontrollangiographie sollte nicht regelhaft, sondern nur bei Angina und/oder Ischämienachweis bzw. besonderer Risikokonstellation durchgeführt werden. Zu den Allgemeinmaßnahmen gehört der Verzicht auf einen Nikotinkonsum und ggf. Optimierung der Diabetes-einstellung.

Therapie-Empfehlungen

Tab. 6 ACS-Nachbehandlung

Medikament	Evidenz	Empfehlung
Aspirin (ASS)	A	I
Clopidogrel ohne Intervention		
9 Monate	B	I
Clopidogrel nach PCI		
1 Monat	A	I
9 Monate	B	I
Beta-Blocker	B	I
ACE-Hemmer		
LVEF < 40%	A	I
> 40%	C	I
Statine		
LDL > 130 mg/dl	A	I
LDL > 100 mg/dl	C	I
Nitrate (bei Angina)	C	I
Calciumantagonisten ¹	C	I

¹ Nicht-Dihydropyridine bei Beta-Blocker-Kontraindikationen

- Bei allen Patienten mit definierten Risikomerkmalen (s.o.) ist unabhängig von ihrer Symptomatik eine möglichst rasche invasive Diagnostik anzustreben (I-A).
- Die invasive Diagnostik und ggf. Intervention sollte so früh wie möglich, spätestens innerhalb von 48 Stunden (I-A) erfolgt sein.
- Alle Patienten sollten sofort Azetylsalizylsäure (ASS) (250–500 mg als i.v. Sättigungsdosis) erhalten; ASS (100 mg/d) ist lebenslanglich weiterzuführen (I-A).
- Zusätzlich zu ASS sollten alle Patienten mit instabiler Angina intravenöses unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin erhalten (I-A/C).
- Patienten mit definierten Risikomerkmalen sollten periinterventionell mit einem intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten behandelt werden (I-A). In der Vorbehandlung ist bei unbekanntem Koronarstatus Tirofiban oder Eptifibatide einzusetzen. Abciximab ist zu nehmen, wenn bei bekanntem Koronarstatus eine PCI innerhalb von 24 Stunden geplant ist.
- Alle Patienten sollten noch vor der Koronarangiographie Clopidogrel in einer Sättigungsdosierung erhalten. Sofern die Koronarangiographie so früh durchgeführt wird, dass keine

Wirkung zu erwarten ist, kann die Gabe auch erst direkt postinterventionell erfolgen (I-C).

- Clopidogrel ist für mindestens 9 Monate zu empfehlen (I-B).
- Bei Patienten ohne Risikomerkmale ist ein konservatives Vorgehen, das die Indikation zur Koronarangiographie von dem Ergebnis funktioneller Tests abhängig macht, dem invasiven Vorgehen nicht unterlegen (I-B).

Anhang

■ Methoden

Diese Leitlinien wurden erstellt von einer Kommission, die von der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie berufen war und alle Versorgungssektoren repräsentiert. Die Empfehlungen wurden in gemeinsamen Sitzungen im Konsens nach bestem Wissen ausgearbeitet nach den Qualitätskriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der AWMF (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II-quali.htm>). Es fanden nur Studien, Metaanalysen oder Kommentare Berücksichtigung, die als vollständiges Manuskript bis Ende September 2003 veröffentlicht und in der MEDLINE Datenbank erfasst waren. Die Erstellung

des Manuskripts erfolgte ohne Unterstützung oder Einflussnahme der Industrie.

Eine Überarbeitung dieser Leitlinie sollte bis Ende 2005 erfolgen.

Klassifikationen und Definitionen

■ Empfehlungsstärke

Klasse I: Gute Evidenz oder allgemeine Akzeptanz, dass Maßnahme nützlich und effektiv ist.

Klasse IIa: Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass Maßnahme nützlich und/oder effektiv ist.

Klasse IIb: Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass Maßnahme nicht nützlich und/oder ineffektiv ist.

■ Evidenzgrad

Evidenzgrad A: Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Meta-Analysen.

Evidenzgrad B: Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht-randomisierten Studien oder Registern.

Evidenzgrad C: Konsensus-Meinung der Experten-Gruppe ist wesentliche Grundlage.

Literatur

1. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint P, Simoons ML (2001) Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 22:1997-2006
2. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR, for the GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators (2002) Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 106:974-980
3. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S (1993) Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 39:71-78
4. Antithrombotic Trial Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86
5. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E (2002) Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 23:308-314
6. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur J, Braunwald E (1999) Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 100:1602-1608
7. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schachtman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335:1342-1349
8. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al (1999) Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 100:1593-1601

9. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Lauer MS (2002) Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 346:2047–2052
10. Arntz HR, Tebbe U, Schuster HP, Sauer G, Meyer J (2000) Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase. *Z Kardiol* 89:364–372
11. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23:1809–1840
12. Bescos LL, Fernandez-Ortiz A, Zamora HB et al (2000) Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for unstable angina/myocardial infarction with no ST elevation. *Rev Esp Cardiol* 53:838–850
13. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et al (1998) Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) trial Investigators. *N Engl J Med* 338:1785–1792
14. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML (1999) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 100:2045–2048
15. Boersma E, Harrington R, Moliterno D, White H, Theroux P, Van De Werf F, de Torbal A, Piper K, Armstrong P, Wallentin L, Wilcox R, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 359:189–198
16. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet J, Yvorra S, Desfossez L (1996) Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. *Eur Heart J* 17:1015–1021
17. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitman MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 102:1193–1209
18. Braunwald E (1989) Unstable angina. A classification. *Circulation* 80:410–414
19. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Wolski KE, Efron MB, Topol EJ (1999) Effect of abciximab on the pattern of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. RAPPORT investigators. ReoPro And Primary PTCA Organization and Randomized Trial. *Am J Cardiol* 84:728–730
20. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit (2001) Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 85:133–142
21. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard I, Sakariassen K, Boneu B (2000) Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 101:2823–2828
22. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al for the TACTICS investigators (2001) Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344:1879–1887
23. CAPTURE Investigators (1997) Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 349:1429–1435
24. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB et al (2003) Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival. *J Am Coll Cardiol* 42:1188–1195
25. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K et al (1981) Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 64:360–367
26. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ (2001) Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. A meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 103:201–206
27. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premereur J, Bigonzi F (1997) A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 337:447–452
28. Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL (1983) Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation* 67:276–282
29. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, Kouz S, Grover J (2001) Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 104:522–526
30. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E (2001) The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345:1014–1021
31. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT (1995) Value of myoglobin, troponin T and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 92:3401–3407
32. Dellborg M, Andersen K (1997) Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 80:35E–39E
33. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Wallentin L (2002) ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 23:41–49

34. Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauforschung. *Z Kardiol* 92:501–521
35. Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ, Marso SP, Tardiff BE, Hogeboom C, Harrington RA (2000) Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatide: results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg* 70:866–871; discussion 871–872
36. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S (2000) Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 355:1936–1942
37. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial (1994) Thrombolysis In Myocardial Ischemia. *Circulation* 89:1545–1556
38. EPIC investigators (1994) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk angioplasty. *N Engl J Med* 330:956–961
39. EPISTENT investigators (1998) Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/ IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 352:87–92
40. ESPRIT investigators (2000) Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 356:2037–2044
41. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al (2002) Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 360:743–751
42. FRISC II investigators (1999) Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 354:708–715
43. FRISC-II Investigators (1999) Long-term low-molecular-weight heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 354:701–707
44. FRISC study group (1996) Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 347:561–568
45. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Landenson JH, Destro A, Baccos D, Rusticali F, Jaffe AS (1997) Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 95:2053–2059
46. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm CW, Jørgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, Löfdahl P (1991) S-Troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatinine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 37/8:1405–1411
47. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kuroski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA (2000) Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 102:211–217
48. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE (2000) Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 86:275–279
49. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Meinerz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G (2003) Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 92:522–524
50. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW et al (2003) Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 107:238–244
51. GRACE investigators (2001) Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 141: 190–199
52. Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP et al (2001) Therapeutic value of eptifibatide at community hospitals transferring patients to tertiary referral centers early after admission for acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 37:492–498
53. GUSTO IIB investigators (1996) A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB investigators. *N Engl J Med* 335: 775–782
54. GUSTO-IV ACS investigators (2001) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome of patients with acute coronary syndromes without early revascularization: The GUSTO-IV ACS randomised trial. *Lancet* 357:1915–1924
55. Hamm CW, Braunwald E (2000) A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102:118–122
56. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146–150
57. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T (1997) Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 337:1648–1653
58. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B et al (1999) Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 340:1623–1629
59. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A (2002) A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the mediterranean basin. *Eur Heart J* 23:1190–1201
60. Heeschen C, Goldmann BU, Müller RH, Hamm CW (1998) Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 44:1925–1930
61. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Lamgenbrink L, White HD (1999) Troponin concentrations for risk stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 354: 1757–1762

62. Heesch C, Hamm CW, Goldmann BU, Möller RH, Meinerz T (1998) Kosteneffektivität der Troponin-Bestimmung durch einen Schnelltest in der Notaufnahme. *Dtsch Med Wschr* 42:1229-1234
63. Heesch C, van den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML; for the CAPTURE Investigators (1999) Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 100: 1509-1514
64. Heesch C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML (2000) Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 35:1535-1542
65. Heesch C, Goldmann BU, Terres W, Hamm CW (2000) Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 21:1159-1166
66. Heesch C, Dimmeler St, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML for the CAPTURE Study Investigators (2003) Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 348: 1104-1111
67. Held PYS, Furberg CD (1989) Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 299:1187-1192
68. Holmvang L, Dellborg AK et al (1999) Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 83:667-674
69. IMPACT II Investigators (1997) Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 349:1422-1428
70. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al (2000) It's time for a change to troponin standard. *Circulation* 102:1216-1220
71. James SK, Lindahl B, Siegbahn A (2003) N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 108:275-281
72. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B (2002) N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 40:437-445
73. Kaplan K DR, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M (1983) Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 51:694-698
74. Katus HA, Looser S, Hallermayer K et al (1992) Development and in vitro characterisation of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 38:386-393
75. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ et al (1991) Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83:902-912
76. Kaul P, Fu Y, Chang W-C, Harrington RA et al for the PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators (2001) Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. *J Am Coll Cardiol* 38:64-71
77. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E et al (2001) Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 13:272-278
78. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM et al (2002) Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: An expert consensus. *Am Heart J* 144:615-624
79. Klootwijk KP, Hamm CW (1999) Acute coronary syndromes: Diagnosis. *Lancet* 353(Suppl II):10-15
80. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tcheng JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM (2003) Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 92:651-655
81. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN (1996) Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 144:537-547
82. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F et al (2002) A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40: 1902-1914
83. Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Jonasson T, Ringqvist I, Fellenius C, Wallentin L (1995) The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a pre-discharge exercise test after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 16:888-893
84. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer B-E, Schultheiss H-P (1997) Cardiac Troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 30:1354-1359
85. Leon M, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339:1665-1671
86. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ (1997) Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 30:149-156
87. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarnecko JJ, Cohen DJ et al for the REPLACE-2 Investigators (2003) Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *JAMA* 289: 853-863
88. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L (1997) Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 18:762-770
89. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L (2000) Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 343:1139-1147

90. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) study group (1997) Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 29:43–48
91. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group (1996) Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 93:1651–1657
92. Lubsen JTJ (1987) Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 60:18A–25A
93. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L (1997) Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. *Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. Circulation* 96:2578–2585
94. McCord J, Nowack RM, McCullough PA et al (2001) Ninety minutes exclusion of acute myocardial infarction using quantitative point of care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 104:1483–1488
95. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 358:527–533
96. Missov E, Calzolari C, Pau B (1997) Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 96:2953–2958
97. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L, Yeung AC, Harris KA, Demopoulos LA, Topol EJ, for the TARGET Investigators (2002) Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 360:355–360
98. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E (2000) Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 36:1812–1817
99. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E (2001) Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 286:2405–2412
100. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E (2003) Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 41:1264–1272
101. Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M et al (1999) Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem* 45:7:1002–1008
102. Neumann F-J, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Behilli J, Bollwein H, Bestehorn H-P, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A (2003) Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. *JAMA* 290:1593–1599
103. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV et al (2002) Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 287:3087–3095
104. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E (1993) Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 39:131–142
105. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D (1998) Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 81:1405–1410
106. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D (1996) Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 276:811–815
107. O’Shea JC, Hafley GE, Greenberg S et al (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2468–2473
108. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA et al (2000) Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 140:917–927
109. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C (1986) Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest. A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 57:899–906
110. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, Sparrow J, Wicks M, Hubbard W, Thomas R, Sutton GC, Hendry G, Purcell H, Fox K (1996) Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 75:222–228
111. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP (2000) Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342:1163–1170
112. PRISM (1998) A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 338:1498–1505
113. PRISM-PLUS (1998) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 338:1488–1497
114. PURSUIT Trial Investigators (1998) Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 339:436–443
115. Rapid Evaluation by Assay of Cardiac Troponin T (REACTT) Investigators Study Group (1997) Evaluation of a bedside whole-blood rapid troponin T assay in the emergency department. *Acad Emerg Med* 4:1018–1024

116. RESTORE Investigators (1997) Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 96:1445–1453
117. Ridker PM, Rifai MPH, Clearfield M et al (2001) Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344: 1959–1965
118. RISC Study (1990) Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 336:827–830
119. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Théroux P, Topol EJ (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 104:2767–2771
120. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Théroux P, White HD, Topol EJ (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 23:1441–1448
121. Roffi M, Moliterno DJ, Meier B et al (2002) Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105:2730–2736
122. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E (2002) Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 105:1760–1763
123. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ (1999) Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707–713
124. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, Ottani F, White HD, Armstrong PW, Ohman EM, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ (2002) The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 39:22–29
125. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al (1998) Randomised comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 352:673–681
126. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334:1084–1089
127. Schreiber TL, Macina G, McNulty A, Bunnell P, Kikel M, Miller DH, Devereux RB, Tenney R, Cowley M, Zola B (1989) Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64:840–844
128. Schuchert A, Hamm CW, Scholz J, Wimmer S, Goldmann B, Meinertz T (1999) Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 138:45–48
129. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al for the MIRACL Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 285:1711–1718
130. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ et al (1999) The legal implications of medical guidelines – a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 20:1152–1157
131. Smith NL RG, Psaty BM et al (1998) Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 32:1305–1311
132. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 95:163–168
133. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M et al (2003) Safety and efficacy of unfractionated heparin in patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 146:33–41
134. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT et al (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 288:2411–2420
135. Stenestrand U, Wallentin L (2001) Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 285:430–436
136. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann F-J, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Moses JW, Cohen DJ, Cohen EA, Cohen M, Wolski K, DiBattiste PM, Topol EJ (2002) Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 105:2347–2354
137. Sylven C, Lindahl S, Hellkvist K, Nykvist O, Rasmanis G (1998) Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, troponin T. *Am Heart J* 135:677–683
138. Telford AM WC (1981) Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1:1225–1228
139. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group (2002) Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 359:294–302
140. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 21:1502–1513
141. The Task Force of the European Society of Cardiology, Recommendations (1997) Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 18:394–413
142. Théroux P, Alexander J, Dupuis J, Pesant Y, Gervais P, Grandmont D, Kouz S, Laramée P, Huynh T, Barr E, Sax FL, on behalf of the PRISM-PLUS Investigators (2001) Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or without facilities for invasive management. *Am J Cardiol* 87:375–380
143. Théroux P, Ouimet H, McCans J et al (1988) Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *New Eng J Med* 319:1105–1111

144. Théroux P, Taeymans Y, Morissette D et al (1985) A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 5:717-722
145. Théroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M (1993) Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 88: 2045-2048
146. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM et al; for the EPISTENT Investigators (1999) Evaluation of the platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicenter randomized trial. *Lancet* 354:2019-2024
147. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al (2001) Comparison of two platelet IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 344:1888-1894
148. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L (1997) Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 96:4204-4210
149. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann F-J, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 24:28-66
150. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM (1995) Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 25:1286-1292
151. van't Hof AWJ, de Vries ST, Dambrink JE, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Zijlstra F, de Boer M-J (2003) A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 24:1401-1405
152. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S et al (2000) Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 356:9-16
153. Wallentin LC (1991) Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *J Am Coll Cardiol* 18:1587-1593
154. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB et al (2002) Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 89:1-6
155. Wilcox I, Freedman SB, Allman KC, Collins FL, Leitch JW, Kelly DT, Harris PJ (1991) Prognostic significance of a pre-discharge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 18:677-683
156. Wu AH, Apple FS, Gibler B et al (1999) National academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: recommendation for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 5:1104-1121
157. Wu AH, Abbas SA, Green S, Pearsall L, Dhakam S, Azar R, Onoroski M, Senaie A, McKay RG, Waters D (1995) Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 76:970-972
158. Yusuf S, Zaho F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-502