

# Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS)

## Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS)

bearbeitet von C.W. Hamm  
 im Auftrag der Kommission für Klinische  
 Kardiologie von M. Borggrefe, M. Böhm,  
 J. Brachmann, H.-R. Figulla, G. Hasenfuß,  
 H.M. Hoffmeister, A. Osterspey, K. Rybak,  
 U. Sechtem, S. Silber  
 herausgegeben vom Vorstand der Deutschen  
 Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreis-  
 laufforschung e.V.

### Vorwort

Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) sind im Juni 2007 erschienen [1]. Sie sind eine vollständig überarbeitete Fassung der Leitlinien aus dem Jahr 2002 [2] und bilden den Wissenstand bis April 2007 ab. Fast zeitgleich erschienen die wesentlich umfangreicheren Leitlinien des American College of Cardiology/American Heart Association [3]. Beide Leitlinien sind durch Kooperation der Komitees eng aufeinander abgestimmt, unterscheiden sich dennoch in einigen Aspekten.

Die europäischen Leitlinien sind als "Practice Guidelines" praxisnah und ge-

ben im Gegensatz zu der amerikanischen Version konkrete Handlungsempfehlungen. In der ESC-Leitlinie erfolgte erstmals eine qualitative Bewertung der Studien, wie z. B. zeitgemäße Begleittherapie, Studiengröße, doppelblindes Studiendesign, harte Endpunkte etc. Außerdem ging der Sicherheitsaspekt einer Therapie im Sinne des "Efficacy-safety-Profiles" ein. Neu ist weiterhin die Angabe der NNT, "number-needed-to-treat", für einzelne Maßnahmen, aus der sich länderspezifisch eine Bewertung der Kosteneffektivität berechnen lässt.

Diese kurz gefasste Übersetzung der ESC-Leitlinie ersetzt die DGK-Leitlinie "Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung" [4]. Spezielle Aspekte aus deutscher Sicht und aktuelle Erkenntnisse wurden in dem jeweilig gekennzeichneten Kommentar berücksichtigt. Alle Detailinformationen und weitere Literaturangaben sind der Originalpublikation zu entnehmen [1].

Leitlinien fassen den aktuellen Stand des Wissens zusammen mit dem Ziel, den behandelnden Arzt zu unterstützen, dass der Patient die aktuell beste Therapie erhält. Dazu wird die vorhandene wissenschaftliche Evidenz gewichtet nach einer vorgegebenen Skala und in Empfehlungen umgesetzt (s. **Infobox 1**). Immer bleibt die letzte Entscheidung über die individuelle Behandlung aber beim behandelnden Arzt/Ärztin.

## 1. Einführung und Definitionen

Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist der akute Thoraxschmerz. Trotz eines gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrunds unterscheidet sich die Therapie grundlegend, sodass das ACS anhand des ST-Strecken-Verlaufs im EKG in 2 große Kategorien eingeteilt wird:

- Typischer Brustschmerz plus länger als 20 Minuten mit anhaltender ST-Strecken-Hebung
  - Der Befund spricht für den kompletten Verschluss einer Koronararterie; meistens entwickelt sich ein Herzinfarkt (Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung; STEMI).
  - Therapeutisches Ziel ist die schnelle Reperfusion mittels Fibrinolyse oder primärer PCI.
- Typischer Brustschmerz ohne anhaltende ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS)
  - Diese Patienten zeigen persistierende oder dynamische ST-Strecken-Senkungen, T-Wellen Abnormalitäten oder unauffällige bzw. unspezifische EKG-Befunde.
  - Initiale Arbeitsdiagnose bei diesen Patienten ist: NSTEMI-ACS. Nach Vorliegen der Troponinmessung wird weiter unterschieden in Nicht-ST-Hebungen-Myokardinfarkt (NS-

Abkürzungen	
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ACS	Acute Coronary Syndrome
ACT	Activated Clotting Time
ADP	Adenosine Diphosphat
AHA	American Heart Association
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Azetylsalizylsäure (Aspirin)
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CABG	Coronary Bypass Graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Confidence interval
CK	Creatine Kinase
CK-MB	Creatine Kinase Myocardial Band
(hs)CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTnT / cTnI	Cardiac Troponin T oder Cardiac Troponin I
DES	Drug eluting stent
DTI	Direkter Thrombininhibitor
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
Factor-Xa	Activated Factor X
FFP	Fresh frozen plasma
GFR	Glomerular Filtration Rate
GPIIb/IIIa	Glycoprotein IIb-IIIa
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HR	Hazard Ratio
IU	International Units
LV	links-ventrikulär
LVEF	links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NNT	Numbers Needed to Treat
NSTE-ACS	Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction
NT-proB-NP	N-terminal Prohormone Brain Natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
RR	Risk Ratio
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
UFH	Unfractionated Heparin

TEMI) und instabile Angina. Bei einem Teil der Patienten kann eine koronare Herzerkrankung als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.

- Das therapeutische Ziel ist die Verringerung der Ischämie und die Verhinderung einer Progression zum STEMI oder plötzlichen Herztod.

Einen Überblick über die Terminologie des akuten Koronarsyndroms zeigt die **Abb. 1**.

## 2. Epidemiologie und natürlicher Verlauf

Die Diagnose NSTE-ACS ist komplexer als die eines STEMI, weshalb Daten zur Prävalenz schwierig zu erheben sind. Zu rechnen ist mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate (Inzidenz) von 3 Patienten/1000 Einwohnern. Die geänderte Definition des Myokardinfarktes erschwert es zusätzlich, genaue Daten zu erheben [5]. Dennoch lassen große Register erkennen, dass sich die Häufigkeit in Richtung des NSTE-ACS verschiebt.

Die Krankenhaussterblichkeit des STEMI ist höher (7 vs. 5%), während sich die Sterblichkeit nach 6 Monaten angleicht (12 vs. 13%). Patienten mit NSTE-ACS sind älter und haben mehr Begleiterkrankungen wie Diabetes und Niereninsuffizienz.

## 3. Pathophysiologie

Das akute Koronarsyndrom ist eine lebensbedrohliche Manifestation der Atherosklerose. Ursächlich für das akute Ereignis ist gewöhnlich eine lokale Thrombusbildung auf dem Boden einer rupturierter Plaque oder einer Plaqueeosion. Diese führt ggf. verstärkt durch eine Vaskokonstriktion zu einer kritischen Reduktion des Blutflusses. Im Falle des STEMI verschließt der Thrombus in der Regel das Gefäß. Bei NSTE-ACS bleibt typischerweise der Blutfluss erhalten, und es bildet sich ein lokaler thrombozytenreicher Abscheidungsthrombus, der nach distal embolisieren kann und dort Mikrozellnekrosen hervorruft. Bei den pathophysiologischen Vorgängen, die zur Plaquestabilisierung führen, spielen inflammato-

rische Prozesse und die endotheliale Dysfunktion eine zentrale Rolle [6].

## 4. Diagnose und Risikostratifizierung

Diagnose und Risikostratifizierung sind beim ACS eng verknüpft. Eine systematische und fortlaufende Risikobeurteilung ist erforderlich, da sich das therapeutische Vorgehen daran orientiert. Das Risiko ist graduell zu verstehen, auch wenn für therapeutische Entscheidungen eine Einteilung in Kategorien vorgenommen werden muss.

### Anamnese und klinisches Bild

Das ACS ist charakterisiert durch Symptomvielfalt. Traditionell werden 4 klinische Formen unterscheiden, die zur Untersuchung führen:

- anhaltende Angina pectoris in Ruhe (>20 Minuten),
- neu auftretende (de novo) schwere Angina pectoris (Klasse III nach CCS),
- kürzlich erfolgte Destabilisierung einer stabilen Angina pectoris (Klasse III nach CCS),
- Angina pectoris nach Myokardinfarkt.

Eine Unterscheidung des ACS ohne bzw. mit ST-Hebung ist anhand der klinischen Beschwerden nicht zuverlässig möglich.

*Klinische Symptome:* Der retrosternale Druck oder Beklemmungsgefühl ("Angina"), ausstrahlend in den linken Arm, den Nacken oder den Hals, ist das typische Symptom. Atypische Symptome wie Ausstrahlung ins Epigastrium oder Dyspnoe sind häufig, besonders bei Jüngeren (25–40 Jahre), Älteren (>75 Jahre), Frauen und bei Patienten mit Diabetes, Niereninsuffizienz oder Demenz.

### Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf NSTE-ACS

- Körperliche Untersuchung:* Im Vordergrund steht der Ausschluss nicht-kardialer Schmerzursachen (z. B. Pneumonie, Perikarditis).
- EKG:* Ein EKG mit 12 Ableitungen ist innerhalb von 10 Minuten nach Kon-

takt mit dem Patienten aufzuzeichnen und von einem qualifizierten Arzt zu beurteilen. EKG-Aufzeichnungen sind mindestens nach 6 und 24 Stunden sowie bei erneuter Symptomatik zu wiederholen. Die Anzahl der Ableitungen mit ST-Senkungen und das Ausmaß der ST-Senkungen korrelieren mit der Ausdehnung und der Schwere der Ischämie. ST-Strecken-Senkungen  $\geq 0,5$  mm ( $0,05$  mV) in mehr als 2 benachbarten Ableitungen in Verbindung mit klinischen Symptomen sind verdächtig auf ACS und prognostisch ungünstig. Im klinischen Alltag ist dieses jedoch schwer zu bestimmen. Bedeutsamer sind ST-Strecken-Senkungen  $\geq 1$  mm ( $0,1$  mV), die mit einem Risiko von 11% für Tod/Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres assoziiert sind. Eine Senkung von  $\geq 2$  mm erhöht das Sterblichkeitsrisiko um das 6-Fache. ST-Strecken-Senkungen, kombiniert mit transienten ST-Strecken-Hebungen, charakterisieren eine Untergruppe mit besonders hohem Risiko. Tief symmetrische T-Wellen-Inversionen in den Brustwandableitungen können Hinweis auf höhergradige Stenosierungen des Ramus interventricularis anterior oder des linken Hauptstammes sein.

- **Biochemische Marker:** Kardiales Troponin T und I sind die spezifischsten und sensibelsten Marker einer Myokardschädigung und haben die höchste prognostische Bedeutung. Schon geringe Erhöhungen von Troponin sind mit erhöhtem Risiko verbunden. Bei Patienten mit Myokardinfarkt steigt der Troponinwert erstmals nach etwa 3–4 Stunden an und ist bis zu 2 Wochen erhöht. Bei NSTEMI-ACS können geringfügig erhöhte Werte nur für etwa 48–72 Stunden messbar sein (■ **Abb. 2**).

Die Diagnose ACS sollte niemals allein mit Troponin gestellt werden, sondern ist immer in Zusammenhang mit anderen Befunden und der Klinik zu interpretieren. Zur Differenzialdiagnose s. ■ **Tab. 1**.

- Andere Biomarker sind hilfreich für die Differenzialdiagnose: D-Dimere

Kardiologie 2009 DOI 10.1007/s12181-009-0177-2

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved 2009

C.W. Hamm

### Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS)

#### Zusammenfassung

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat 2007 eine überarbeitete Fassung der Leitlinie zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung herausgegeben, die die frühere Leitlinie aus 2002 ablöst. Diese kommentierte Übersetzung wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie verabschiedet und bildet die aktuelle wissenschaftliche Evidenz ab. Erstmals erfolgte eine qualitative Bewertung der Studien, wie z. B. zeitgemäße Begleittherapie, Studiengröße, doppelblindes Studiende-

sign und harte Endpunkte. Außerdem ging der Sicherheitsaspekt einer Therapie im Sinne des „Efficacy-safety-Profiles“ ein. Die Empfehlungen dieser Leitlinie sind praxisnah und erlauben ein zeitgemäßes Management von Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

#### Schlüsselwörter

Leitlinie · Akutes Koronarsyndrom · Diagnostik · Therapie · Instabile Angina · Myokardinfarkt

### Commentary on the guidelines by the European Society of Cardiology (ESC) on the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome without ST elevation (NSTEMI-ACS)

#### Abstract

In 2007, the European Society of Cardiology published updated guidelines on the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome without ST elevation, which replace the previous guidelines of 2004. This commented translation is endorsed by the German Cardiac Society and reflects the current scientific evidence. For the first time, the study quality was weighted, e.g. contemporary adjunctive therapy, study size, double blind design and hard endpoints. In addition,

the safety aspect was considered in terms of an efficacy/safety profile. The recommendations are close to clinical practice and allow appropriate management of acute coronary syndrome patients.

#### Keywords

Guidelines · Acute coronary syndrome · Diagnosis · Therapy · Unstable angina · Myocardial infarction

**Infobox 1: Klassifikation der Empfehlung**

**Empfehlungsgrade**

- I Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
- II Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
- IIa Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
- IIb Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
- III Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist.

**Evidenzgrade**

- A Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Meta-Analysen
- B Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
- C Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

(Lungenembolie), die natriuretischen Peptide BNP oder NT-proBNP (Herzinsuffizienz), Hämoglobin (Anämie), Leukozytose (Entzündung), Marker der Nierenfunktion.

- **Bildgebende Verfahren:** Die Angiographie ist der Goldstandard für die Darstellung der Koronarien. Die CT ist wegen noch unzureichender diagnostischer Qualität und fehlender Interventionsmöglichkeit nicht geeignet. CT und MRT können allerdings zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie Lungenembolie und Aortendissektion eingesetzt werden.

Die Echokardiographie ist als nichtinvasives, kostengünstiges Verfahren einzusetzen, sofern entsprechende Kenntnisse vorliegen. Sie ist geeignet, die linksventrikuläre Funktion global und regional zu beurteilen und kann wichtige differenzialdiagnostische Hinweise wie Aortenstenose, Lungenembolie, hypertrophe Kardiomyopathie etc. liefern.

**Differenzialdiagnosen**

Zu Differenzialdiagnosen s. **Tab. 2.**

**Risiko-Scores**

Der GRACE-Risk-Score [7] wird bevorzugt, da er aus einem großen Register erstellt wurde, das am ehesten die Realität abbildet. Das Programm kann aus dem Internet (<http://www.outcomes-unmass-med.org/grace/>) heruntergeladen werden. In den Score gehen Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Kreatinin, Killip-Klasse bei der Einweisung, ST-Senkungen, kardiale Biomarker und ein eventueller Herzstillstand ein.

**Empfehlungen zu Diagnose und Risikostratifizierung**

Die Diagnosestellung und Beurteilung des Akutrisikos geschehen anhand von Anamnese, Symptomatik, EKG, Laborwerten und Risikoscores (I-B).

**EKG:**

- EKG mit 12 Ableitungen ist innerhalb von 10 Minuten nach Erstkontakt mit dem Patienten zu schreiben und von einem erfahrenen Arzt zu beurteilen. (I-C)
- Zusätzliche Ableitungen sollten geschrieben werden (V<sub>3R</sub>, V<sub>4R</sub>, V<sub>7-9</sub>).
- Wiederholung nach 6 und 24 Stunden sowie bei erneuter Symptomatik und vor stationärer Entlassung. (I-C)

**Labor:**

- Sofortige Blutabnahme zur Messung von Troponin T oder Troponin I. Das Ergebnis sollte innerhalb 60 Minuten vorliegen (I-C); bei negativem Ergebnis Wiederholung nach 6–12 Stunden. (I-A)

**Risiko-Scores:**

- Bestimmung des Akut- und Langzeitriskos mit eingeführten Risikoscores (z. B. GRACE). (I-B)

**Bildgebung:**

- Echokardiographie, u. a. zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen. (I-C)

**Entlassung:**

- Bei fehlendem Schmerzrezidiv, normalem EKG und negativem Troponin ist ein Belastungstest vor Entlassung zu empfehlen, um induzierbare Ischämien zu erkennen. (I-A)

**Langzeitmortalität und Rezidivrisiko können anhand der folgenden Kriterien bestimmt werden (I-B)**

- **Klinisch:** Alter, Herzfrequenz, Blutdruck, Diabetes, Killip-Klasse, Herzinfarkt oder KHK in der Anamnese.
- **EKG:** ST-Strecken-Senkung.
- **Labor:** Troponin T oder I, glomeruläre Filtrationsrate/Kreatinin-Clearance/Cystatin C, BNP oder NT-proBNP, hsCRP.
- **Bildgebende Verfahren:** niedrige Ejektionsfraktion, Drei-Gefäß-Erkrankung, Hauptstammstenose.
- **Risiko-Score:** Punktwert (z. B. GRACE-Score).

**Kommentar**

*Diagnose und Risikostratifizierung sind im Wesentlichen unverändert zu früheren Leitlinien. EKG und Troponin spielen die zentrale Rolle. Die neuen Zeitvorgaben zur EKG-Schreibung und Troponinbestimmung sind ein wichtiger Qualitätsmaßstab im klinischen Alltag. Neu aufgenommen wurde die Empfehlung zur echokardiographischen Untersuchung und der Gebrauch eines Risiko-Scores. Hier wurde der GRACE-Score favorisiert.*

**5. Therapie**

Zahlreiche klinische Studien und Metaanalysen lieferten die Evidenz zur Beurteilung von antiischämischen Substanzen, Antikoagulanzen, Plättchenhemmern und Revaskularisierungsverfahren (**Abb. 3**). Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich grundsätzlich nach der Strategie, d. h., ob eine rein konservative Behandlung oder eine Angiographie mit nachfolgender Revaskularisierung geplant ist.

**5.1 Antiischämische Substanzen**

Diese Substanzen sollen den Sauerstoffverbrauch senken und/oder die myokardiale Durchblutung verbessern.



## Empfehlungen zu antiischämischen Therapie

- **Betablocker** sind empfohlen, besonders bei Patienten mit Tachykardie oder erhöhtem Blutdruck, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. (I-B)
- **Nitrate:** Für die orale oder intravenöse Nitrattherapie sprechen pathophysiologische Überlegungen und klinische Erfahrung. (I-C)
- **Kalziumantagonisten:** Diese Substanzen führen zur symptomatischen Besserung bei Patienten, die schon Betablocker und Nitrate haben, und bei Patienten mit vasospastischer Angina. Nicht-Dihydropyridine (z. B. Diltiazem, Verapamil) sind geeignet für Patienten mit Kontraindikationen für Betablocker. (I-B) Nifedipin (und andere Dihydropyridine) sollten nicht eingesetzt werden bzw. nur in Kombination mit Betablockern. (III-B)

## 5.2 Antikoagulation

Verschiedene Antikoagulanzen, die an unterschiedlichen Stufen der Gerinnungskaskade angreifen, sind beim ACS untersucht worden:

**Unfraktioniertes Heparin (UFH):** UFH ist eine Mixtur aus Polysacchariden mit relativ schlecht vorhersehbaren Effekten auf die plasmatische Gerinnung durch Faktor-Xa- und Faktor-IIa-Inhibierung. Die Resorption nach subkutaner Gabe ist schlecht, weshalb die i.v.-Gabe bevorzugt werden sollte. Das therapeutische Fenster ist schmal, wodurch Kontrollen mittels aPTT-Messungen erforderlich sind. Nach Absetzen kommt es zu einem „rebound“ klinischer Ereignisse, sofern die Patienten nicht revascularisiert wurden [8].

Eine kombinierte Analyse von 6 klinischen Studien ergab eine 33%ige Reduktion von Herzinfarkt- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Placebo [9].

**Niedermolekulare Heparine:** Niedermolekulare Heparine werden aus UFH gewonnen und haben entsprechend ihrer Molekülgröße unterschiedliche Anti-IIa-Aktivität. Sie werden fast vollständig nach subkutaner Gabe resorbiert. Durch niedrigere Proteinbindung und geringere Plättchenaktivierung im Vergleich zu UFH ist der gerinnungshemmende Effekt besser vorhersehbar. Deshalb ist eine rou-

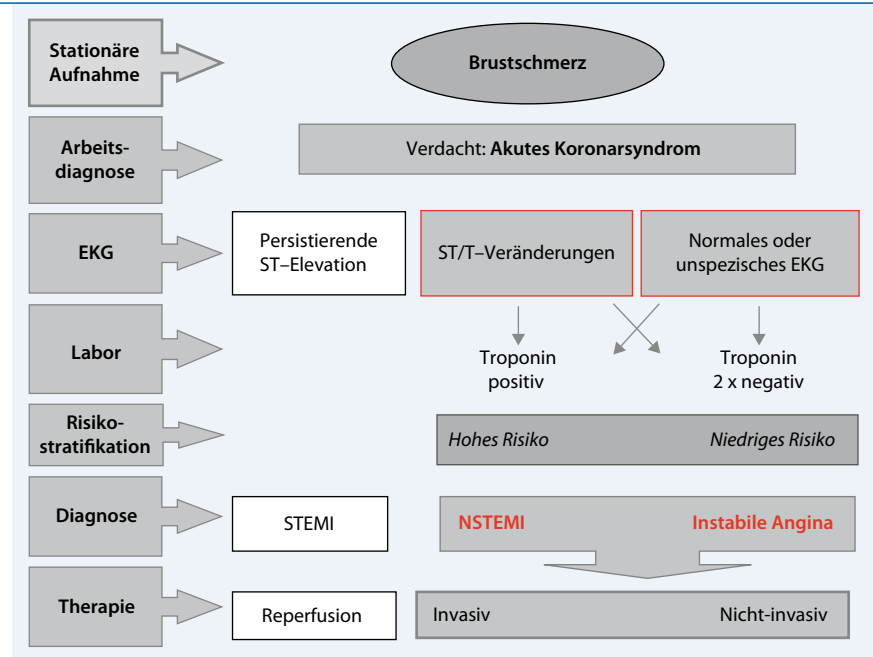


Abb. 1 ▲ Spektrum des ACS

tinmäßige Gerinnungsprüfung unter der empfohlenen Standardtherapie nicht erforderlich. Bei Risikopatienten kann die anti-Xa-Aktivität gemessen werden (Ziel: 0,6–1,0 IU/ml). Das Risiko für Blutungen ist insbesondere bei älteren, untergewichtigen, weiblichen und niereninsuffizienten Patienten erhöht. Bei schwerer Niereninsuffizienz (<30 ml/min) sind niedermolekulare Heparine kontraindiziert.

Die besten Daten liegen für Enoxaparin vor. In einer Metaanalyse von 6 Studien mit 21.946 Patienten, die Enoxaparin und UFH verglichen, reduzierte Enoxaparin das 30-Tages-Risiko für Herzinfarkt plus Tod signifikant um 9% [10]. Viele dieser Studien hatten jedoch eine nicht mehr zeitgemäße niedrige Rate von Revaskularisationen. In Kombination mit anderen antithrombotischen Substanzen wurde keine signifikant erhöhte Blutungsrate unter Enoxaparin beobachtet außer in der SYNERGY-Studie, in der ein Therapiewechsel wahrscheinlich ein erhöhtes Blutungsrisiko verursacht hat [11].

**Faktor-Xa-Inhibitoren:** Fondaparinux ist ein selektiver Faktor-Xa-Inhibitor, der synthetisch hergestellt wird. Nach subkutaner Gabe ist die Substanz vollständig bioverfügbar. Die Halbwertszeit beträgt 17 Stunden, sodass eine Einmalgabe ausreichend ist. Bei schwerer Niereninsuffizienz (<30 ml/min) ist Fondaparinux

kontraindiziert. Es wird in einer Standarddosis gegeben, die eine anti-Xa-Aktivitätsmessung nicht erforderlich macht. Der Effekt ist mit herkömmlichen Gerinnungstesten nicht messbar. Eine HIT-Entwicklung ist unwahrscheinlich.

Fondaparinux war in der OASIS-5-Studie mit 20.078 Patienten während der ersten 9 Tage so gut wirksam wie Enoxaparin, aber halbierte das Blutungsrisiko [12]. Nach 30 Tage war dadurch das Sterblichkeitsrisiko um 17% niedriger. Allerdings waren im Rahmen einer PCI unter Fondaparinux gehäuft Kathetherthromben beobachtet worden, sodass zusätzlich UFH zu geben ist.

**Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI):** DTI binden direkt an Thrombin (Faktor IIa) und inhibieren sowohl Fibrin gebundenes als auch freies Thrombin. Durch fehlende Proteinbindung ist der Effekt auf die Antikoagulation besser vorhersehbar. Übliche Koagulationsteste (aPTT, ACT) korrelieren gut mit den Plasmaspiegeln. DTI werden empfohlen bei HIT. Für kardiologische Indikationen ist nur Bivalirudin zugelassen.

Bivalirudin verursachte in der ACUTY-Studie weniger Blutungen als UFH/niedermolekulares Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Diese Reduktion der Blutungsraten führte jedoch nicht zu einer Risikoreduktion für Tod oder isch-

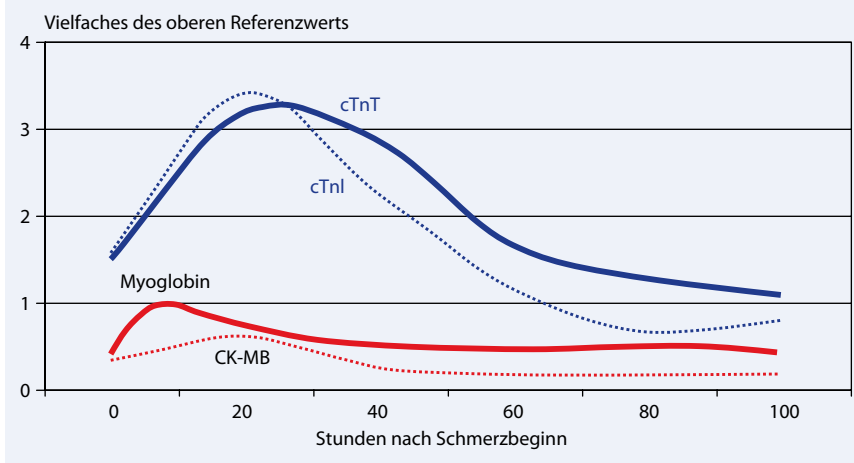


Abb. 2 ▲ Freisetzungsmuster von Biomarkern bei NSTEMI-ACS

mische Ereignisse nach 30 Tagen [13]. Methodische Mängel (nicht doppelblind, Statistik) schränken die Empfehlungsstärke ein.

### Empfehlungen zur Antikoagulationstherapie

- Eine Antikoagulation ist zusätzlich zur Thrombozytenaggregationshemmung bei allen NSTEMI-ACS-Patienten zu empfehlen. (I-A)
- Als Antikoagulantien stehen UFH, Enoxaparin, Fondaparinux und Bivalirudin zur Verfügung. Die Auswahl der Substanz sollte anhand von Ischämie- und Blutungsrisiko sowie geplanter Therapiestrategie (dringend/früh/nicht-invasiv) erfolgen. (I-B)
- Bei dringender invasiver Strategie: sofortige Antikoagulation mit UFH (I-C), Enoxaparin (IIa-B) oder Bivalirudin (I-B).
- Bei nicht dringender Indikation, wenn die Entscheidung über invasives oder nicht-invasives Vorgehen noch nicht gefallen ist, bestehen folgende Optionen:
  - Fondaparinux (bestes Nutzen/Risiko-Profil) (I-A),
  - Enoxaparin nur bei niedrigem Blutungsrisiko, da schlechteres Nutzen/Risiko-Profil (IIa-B),
  - eingeschränkte Empfehlung für andere niedermolekulare Heparine oder UFH (da Nutzen/Risiko-Profil im Vergleich zu Fondaparinux unbekannt) (IIa-B).
  - Falls eine PCI durchgeführt wird: Fortsetzung der bisherigen Anti-

- koagulation, wie z. B. UFH (I-C), Enoxaparin (IIa-B) oder Bivalirudin (I-B). Bei Fondaparinux-Vorbehandlung ist eine zusätzliche übliche Gabe von UFH erforderlich (Bolus von 50–100 IE/kg). (IIa-C)
- Die Antikoagulation kann innerhalb von 24 Stunden nach Koronarintervention beendet werden. (IIa-C)
- Bei konservativ behandelten Patienten Fortsetzung der Antikoagulation mit Fondaparinux oder Enoxaparin bis zur Krankenhausentlassung. (I-B)

### Kommentar

Bei den Empfehlungen zur Antikoagulation sind der Einfluss neuerer Studien und die Studienqualität auf die Beurteilung durch das Guideline Komitee erkennbar. Dies hat dazu geführt, dass UFH aufgrund der veralteten Studien bei invasivem Vorgehen nur noch mit dem Empfehlungsgrad C bewertet wurde und in einem konservativen Konzept nur den Grad der Evidenz B erhalten hat. Im Gegensatz dazu wird UFH in den ACC/AHA-Leitlinien weiterhin mit I-A bewertet. Die Grenzen der Evidenzklasseneinteilung werden offensichtlich, wenn nicht für alle Substanzen vergleichende Studien vorliegen (z. B. UFH gegen Fondaparinux).

Bedeutsam und neu ist die Betonung von Blutungskomplikationen für die Auswahl der Substanz im Sinne einer "Risk/benefit-Bewertung". Die Erkenntnis, dass Blutungen ein wichtiger Faktor für die Mortalität darstellen, ist als ein Paradigmenwandel zu verstehen. Das hat zur I-A-

Empfehlung von Fondaparinux geführt, obwohl es im Rahmen von Koronarinterventionen noch offene Fragen wie die Dosierung von zusätzlichem unfraktioniertem Heparin gibt. In der Zulassung der EMEA wurde deshalb Fondaparinux nicht empfohlen für Patienten, bei denen eine dringende Revaskularisierung erforderlich ist (Tab. 3, Tab. 4). In der Bewertung von Bivalirudin haben die Mängel im Studiendesign (nicht doppelblind, Statistik) sowohl in den amerikanischen als auch des ESC-Leitlinien zu einer Abwertung geführt.

## 5.3 Thrombozytenfunktionshemmer

Eine plättchenhemmende Therapie ist nicht nur in der Akutphase des ACS, sondern auch in der nachfolgenden Erhaltungstherapie unverzichtbar, da Plättchenaktivierung und -aggregation eine wichtige pathophysiologische Rolle spielen. Drei verschiedene und sich ergänzende Therapieprinzipien stehen zur Verfügung: Cyclo-oxygenase-1-Hemmung mit Azetylsalizylsäure (ASS), Hemmung der ADP-vermittelten Plättchenaktivierung durch P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker/Thienopyridine (Tiklopidin, Clopidogrel) und Aggregationshemmung mit intravenös verabreichten Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern (Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban).

Vorzeitiges Absetzen von Plättchenhemmern führt zu erhöhten kardiovaskulären Ereignisraten, insbesondere nach Stentimplantation. Die Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung (ASS plus Clopidogrel) kann unter bestimmten Umständen notwendig werden, wie z. B. bestimmte chirurgische Eingriffe oder lokal nicht beherrschbare Blutungen. In diesen Fällen muss eine individuelle Entscheidung über die weitere Therapie in Abhängigkeit der klinischen Situation, Typ und Zeitpunkt der Stentimplantation und Art sowie Dringlichkeit des chirurgischen Eingriffs getroffen werden. Alle Empfehlungen wie auch die Umstellung auf niedermolekulares Heparin sind nicht durch Evidenz belegt.

### 5.3.1 Azetylsalizylsäure (ASS)

In 3 Studien senkte ASS das Risiko für Myokardinfarkt und Tod bei instabiler

Angina pectoris. Eine Metaanalyse ermittelte eine 46%ige Reduktion von vaskulären Ereignissen [14].

### 5.3.2 Clopidogrel

In der CURE-Studie reduzierten Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein im 30-Tage-Verlauf die kardiovaskuläre Mortalität sowie die Rate nicht fataler Herzinfarkte und Schlaganfälle um 20% [15]. Der Effekt war innerhalb von 24 Stunden nachweisbar und in allen Subgruppen identisch. Durch eine höhere initiale Sättigungsdosierung von 600 mg kann eine schnellere und stärkere Thrombozytenhemmung erreicht werden. Erste Studiendaten weisen darauf hin, dass das zu einer weiteren Senkung klinischer Endpunkte führt, obwohl größere Studien dazu noch ausstehen.

Das Risiko für schwere Blutungen ist unter der Kombinationstherapie Clopidogrel/ASS um 38% erhöht, allerdings nicht bei lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungen und vorwiegend bei ASS-Dosierungen >100 mg täglich. Trotzdem ist der Vorteil der Clopidogreltherapie höher als das Blutungsrisiko; bei 1000 Patienten unter dualer Plättchenhemmung können 21 Todesfälle, Infarkte oder Schlaganfälle vermieden werden auf Kosten von 7 Patienten, die Transfusion brauchen, und 4 Patienten mit lebensgefährlichen Blutungen [16].

### 5.3.3 ASS/Clopidogrelresistenz

Darunter wird die Beobachtung verstanden, dass bei einigen Patienten nicht die erwartete Plättchenhemmung bei Kontrolle in Ex-vivo-Testen erreicht wird (deshalb besser "hypo-responsiveness"). Die klinische Bedeutung ist im Einzelfall nicht eindeutig. Nur die Interaktion von ASS mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) hat gesicherte klinische Bedeutung. Eine Clopidogrelresistenz wird in Abhängigkeit von der Definition bei 4–30% der Patienten gefunden. Wahrscheinlich führt dieses zu erhöhten Ereignisraten, ebenso wie das Absetzen von Clopidogrel. Neuere ADP-Rezeptorantagonisten ohne diese Nachteile sind noch in klinischer Erprobung.

## Empfehlungen zur oralen Thrombozytenaggregationshemmung

- Initial 160–325 mg ASS als Kautablette (I-A), danach dauerhaft 75–100 mg täglich, sofern keine ASS-Kontraindikationen bestehen. (I-A)
- Alle Patienten sollten initial 300 mg Clopidogrel, danach 75 mg Clopidogrel täglich für 12 Monate erhalten, außer bei sehr hohem Blutungsrisiko. (I-A)
- Bei ASS-Kontraindikationen sollte Clopidogrel anstelle von ASS gegeben werden. (I-B)
- Vor geplanter Koronarintervention sind für eine raschere Inhibition der Thrombozytenfunktion 600 mg Clopidogrel initial möglich. (IIa-B).
- Bei Patienten, die eine Bypass-Operation erhalten sollen und mit Clopidogrel vorbehandelt sind, sollte Clopidogrel 5 Tage vorher abgesetzt werden, sofern klinisch vertretbar. (IIa-C)
- Eine routinemäßige Bestimmung der Plättchenaggregationshemmung im Labor wird nicht empfohlen. (IIb-C)
- Nicht-steroidale Antirheumatika (selektive COX-2-Inhibitoren und nicht-selektive NSAID) sollten nicht zusammen mit ASS oder Clopidogrel gegeben werden. (III-C)
- Clopidogrel kann mit allen Statinen kombiniert werden (I-B)
- Die Dreifachkombination ASS, Clopidogrel und orale Antikoagulation sollte Ausnahmefällen vorbehalten bleiben und dann mit einem möglichst niedrigen INR und kürzester Therapiedauer erfolgen. (IIa-C)
- Ein Absetzen der dualen Plättchenhemmung während der ersten 12 Monate sollte vermieden werden (I-C)
- Eine vorübergehende Unterbrechung der plättchenhemmenden Therapie ist erforderlich bei größeren oder lebensbedrohlichen Blutungen oder bei chirurgischen Eingriffen, bei denen Blutungen lebensbedrohliche Konsequenzen haben (neurochirurgische Eingriffe). (IIa-C)
- Längeres oder endgültiges Absetzen von ASS, Clopidogrel oder beiden sollte vermieden werden, sofern nicht klinisch notwendig. In die Entscheidung sollten einfließen das Risiko für

**Tab. 1** Differenzialdiagnosen der Troponinerhöhung, ohne dass ein ACS vorliegt (häufige Ursachen im Fettdruck; [5])

– <b>Schwere akute und chronische Herzinsuffizienz</b>
– Aortendissektion, Aortenklappenerkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie
– Trauma, Ablation, Stimulation, Kardioversion, Endomyokardbiopsie
– Inflammatorische Erkrankungen, z. B. <b>Myokarditis</b> , myokardiale Begleitreaktion bei Endo-/perikarditis
– <b>Hypertensive Krise</b>
– <b>Tachy- oder Bradyarrhythmien</b>
– <b>Lungenembolie</b> , schwerer pulmonaler Hochdruck
– Hypothyreose
– "Apical ballooning syndrome" (Tako-Tsubo-Kardiomyopathie)
– Chronische oder akute <b>Niereninsuffizienz</b>
– Akute neurologische Erkrankungen, z. B. <b>Schlaganfall</b> , Subarachnoidalblutung
– Infiltrative Erkrankungen, z. B. Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose, Sklerodermie
– Toxisch, z. B. Adriamycin, 5-Fluorouracil, Herceptin, Schlangengifte
– Verbrennungen, wenn >30% der Körperoberfläche betroffen
– Rhabdomyolyse
– <b>Kritisch kranke Patienten</b> , besonders bei Lungenversagen, Sepsis

ein Rezidiv ischämischer Ereignisse, eine mögliche Stentimplantation und das Zeitintervall nach dem akutem Ereignis. (I-C)

## Kommentar

Die Dosierungsangaben von ASS sind durch die unterschiedlichen Darreichungsformen außerhalb von Deutschland vorgegeben. Die intravenöse ASS-Gabe (250–500 mg) ist sicherlich optimal, aber in vielen anderen Ländern nicht erhältlich. Ergänzt werden könnte noch die Möglichkeit, dass bei Magenunverträglichkeit ASS mit einem Protonenpumpenhemmer kombiniert werden kann, statt auf Clopidogrel zu wechseln [17].

Die Gabe von Clopidogrel wird jetzt konsequenterweise über 12 Monate empfohlen, da das die Therapiedauer im CURE-Studienprotokoll war [15]. Die vorsichtige Haltung zur Clopidogrel-Sättigungsdosis von 600 mg ist aus der momentanen Studienlage zu erklären. Die OASIS-7-Studie wird

**Tab. 2** Kardiale und nicht-kardiale Differentialdiagnosen des NSTEMI-ACS

Kardial	Pulmonal	Hämatologisch	Vaskulär	Gastrointestinal	Orthopädisch
Myokarditis	Lungenembolie	Sichelzellanämie	Aortendissektion	Ösophagusspasmus	Zervikale Diskopathie
Perikarditis	Lungeninfarkt		Aortenaneurysma	Ösophagitis	Rippenfraktur
Myoperikarditis	Pneumonie		Aortenisthmusstenose	Peptisches Ulkus	Muskeltrauma/ Inflammation
Klappenerkrankung	Pleuritis		Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Pankreatitis	Kostochondritis
Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)	Pneumothorax			Choleszystitis	

hierzu Daten liefern. Die derzeitige Formulierung erlaubt aber schon jetzt, die hohe Sättigungsdosis von 600 mg in der Praxis einzusetzen.

Ein Dilemma ist weiterhin die Empfehlung zu Bypass-Operation bei Patienten unter Clopidogrel. Bis auf Weiteres bleibt nur eine individuelle Entscheidungsfindung in Absprache mit dem Herzchirurgen.

Noch ungelöst ist ein kürzlich gezeigter "Rebound-Effekt" mit erhöhten Ereignisraten früh nach Absetzen von Clopidogrel [18]. Ob hier ein Ausschleichen Vorteile bietet, muss zukünftig geklärt werden. Derzeit ist zu empfehlen, Patienten in dieser Phase sorgsam zu beobachten.

Noch nicht Eingang gefunden hat der neue P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptorblocker Prasugrel, da die TRITON-Studie erst nach Erscheinen der ESC-Guidelines veröffentlicht wurde [19]. Im Vergleich zu Clopidogrel führt Prasugrel zu einer stärkeren, schnelleren und zuverlässigeren Plättchenhemmung. Daraus resultierte eine 18%-Senkung von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall über bis zu 15 Monate nach ACS. Allerdings kam es gleichzeitig zu einem signifikanten Anstieg von schweren Blutungskomplikationen (2,4 vs. 1,8%,  $p=0,03$ ). Deshalb ist die Gabe bei älteren (>75 Jahre) und untergewichtigen (<60kg) Patienten sowie Patienten nach Schlaganfall jeglicher Genese und anderen Blutungsrisiken nicht zu empfehlen. Außerdem liegen auch noch keine Daten für eine konservative Therapiestrategie vor.

### 5.3.4 GP-IIb/IIIa-Inhibitoren

GP-IIb/IIIa-Inhibitoren blockieren den letzten Schritt der Thrombozytenaktivierung durch Besetzung des Fibrinogenrezeptors und verhindern dadurch die Aggregation von aktivierten Thrombozyten. Die Empfehlungen für diese stärksten Hemmer der Thrombozytenfunktion richten sich nach dem Therapiekonzept, d. h., ob ein konservatives oder ein invasives Vorgehen geplant ist.

**Konservative Behandlung:** In einer Metaanalyse mit 31.402 NSTEMI-ACS-Patienten senkten GP-IIb/IIIa-Inhibitoren das 30-Tages-Risiko für Tod und Herzinfarkt signifikant um 9% (11,8 vs. 10,8%,  $p=0,015$ ) [20]. Besonders Hochrisikopatienten profitierten von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren (z. B. Troponin-positive Patienten, Diabetiker, bei ST-Senkung).

**Invasive Behandlung:** In 2 Metaanalysen nahm das 30-Tages-Risiko für Tod und Myokardinfarkt signifikant ab, wenn Patienten vor der PCI GP-IIb/IIIa-Inhibitoren erhielten und die Therapie während der Intervention fortgesetzt wurde [21, 22]. Vor der Angiographie ("Upstream-Therapie") kommen nur Eptifibatide oder Tirofiban infrage, während für Abciximab die beste Datenlage für die Gabe nach der Angiographie als Vorbereitung zur PCI existiert.

In der ACUITY-Timing-Studie steigerte die routinemäßige Upstream-Therapie mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren zwar das Blutungsrisiko bei Revaskularisationen im Vergleich zur selektiven GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie, schützte aber tendenziell besser vor ischämischen Ereignissen [23].

**Koronare Bypassoperationen:** GP-IIb/IIIa-Inhibitoren sollten bei Bypassoperationen abgesetzt werden. Tirofiban und Eptifibatide haben eine so kurze Halbwertszeit, dass sich die Thrombozytenfunktion bis zum Ende der Operation wieder erholt. Abciximab hat eine längere Halbwertszeit und muss früher abgesetzt werden.

**Kombinationstherapie:** Alle GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Studien verwendeten UFH. Andere Studien zeigten, dass auch Kombinationen mit niedermolekularen Heparinen (vor allem Enoxaparin) oder Fondaparinux sicher sind. In der ISAR-REACT-2-Studie war Abciximab/ASS/Clopidogrel ("Triple-Therapie") der Kombination ASS/Clopidogrel bei Revaskula-

risationen von Hochrisikopatienten (Troponin positiv) überlegen [24].

### Empfehlungen zur GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie

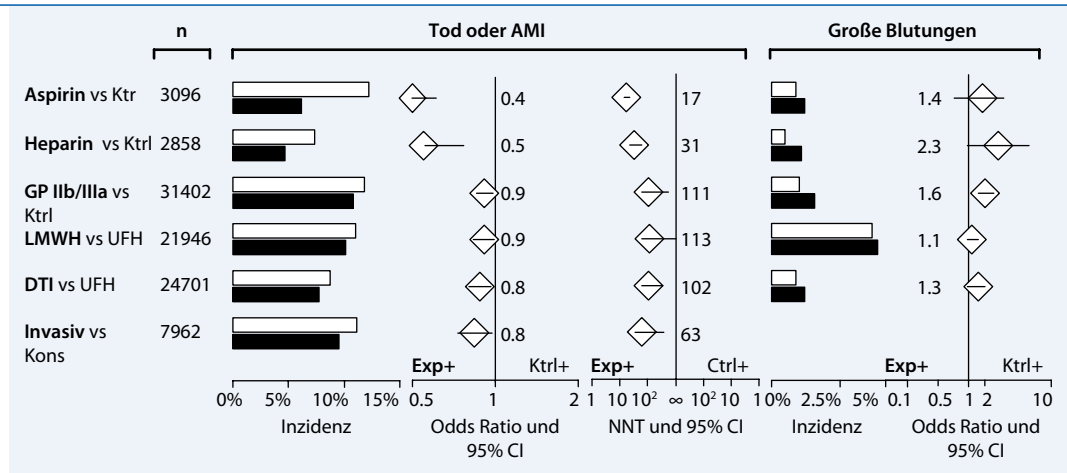
- Bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko (vor allem erhöhtem Troponin, Diabetes mellitus oder ST-Senkung) ist Tirofiban oder Eptifibatide als initiale Therapie zusätzlich zu oralen Thrombozytenhemmern zu empfehlen. (IIa-A)
- Die Wahl der Kombination von Plättchenhemmern mit Antikoagulanzen sollte abhängig gemacht werden vom Risiko für ischämische Ereignisse und Blutungskomplikationen. (I-B)
- Wenn eine Therapie mit Tirofiban oder Eptifibatide vor der Angiographie eingeleitet wurde, sollte diese während und nach PCI fortgesetzt werden. (IIa-B)
- Nicht mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren vorbehandelte Hochrisikopatienten mit geplanter Koronarintervention sollten Abciximab direkt nach der Angiographie erhalten. (I-A) Tirofiban und Eptifibatide sind hier weniger gut etabliert. (IIa-B)
- Bei bekannter Anatomie und geplanter PCI innerhalb von 24 Stunden unter GP-IIb/IIIa-Inhibitorenschutz liegt die beste Evidenz für Abciximab vor. (IIa-B)
- Der GP-IIb/IIIa-Inhibitor muss mit Antikoagulanzen kombiniert werden. (I-A)
- Bivalirudin kann alternativ zur Kombination GP-IIb/IIIa-Inhibitor plus UFH/niedermolekulares Heparin eingesetzt werden. (IIa-B)

### Kommentar

Die Empfehlungen zur Behandlung mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren unterscheiden sich grundsätzlich nicht von den früheren Leitlinien. Zusätzliche Evidenz belegt, dass die



**Abb. 3** ▶ Studiengrößen, Häufigkeit und Odds Ratios für Tod/AMI, NNT („number-needed-to-treat“) sowie Blutungsrisiko für wichtigste Therapie-maßnahmen beim NSTEMI-ACS. (Mod. nach ESC-Leitlinie [1])



orale duale Plättchenhemmung bei Patienten mit niedrigem Risiko ausreichend ist. Die Empfehlung für Bivalirudin als Alternative zu GP-IIb/IIIa-Inhibitoren wird noch zurückhaltend ausgesprochen.

#### 5.4 Revaskularisation

Revaskularisation mittels PCI oder CABG bei NSTEMI-ACS hat ein symptomatisches und ein prognostisches Ziel. Durch Beseitigung der Myokardischämie soll die Angina therapiert werden und eine Verbesserung der Prognose hinsichtlich Fortschreiten zum Myokardinfarkt oder Tod erreicht werden.

Die Koronarangiographie ist das geeignete diagnostische Verfahren, um zu beurteilen, ob der Patient perkutan oder chirurgisch revaskularisiert werden kann. Die Indikation bzgl. des besten Verfahrens entspricht den Kriterien bei der stabilen Angina. Intrakoronare Stents und die modernen Antithrombotika und Thrombozytenaggregationshemmer verbesserten die Erfolgsrate perkutaner Interventionen erheblich.

**Invasives vs. konservatives Vorgehen:** In zahlreichen Einzelstudien und Metaanalysen ist der Nutzen der Revaskularisierung hinsichtlich der 2- bzw. 5-Jahres-Mortalität gesichert [25, 26]. Abweichende Ergebnisse in Einzelstudien sind durch geringe Unterschiede im Revaskularisierungsgrad in den Therapiearmen (z. B. ICTUS-Studie) oder methodisch erklärbar [27].

**Zeitpunkt der Angiographie:** Diskutiert wird noch der optimale Zeitpunkt der Angiographie. Während einige Studien und Register ein erhöhtes Risiko bei früher Angiographie zeigen, sprechen die Ergeb-

nisse der ISAR-COOL-Studie für ein sofortiges invasives Vorgehen [28, 29, 30].

#### Empfehlungen zu invasiver Diagnostik und Revaskularisierung

- Die dringende Angiographie (<120 min) ist empfohlen bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierender Angina pectoris zusammen mit dynamischen ST-Veränderungen, Zeichen der schweren Herzinsuffizienz, lebensbedrohlichen Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität. (I-C)
- Eine frühe Angiographie (<72 Stunden) mit anschließender Revaskularisation (perkutan oder CABG) ist angezeigt bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risikoprofil (s. „8. Therapiestrategie“). (I-A)
- Keine routinemäßige invasive Untersuchung bei Patienten mit niedrigem Risiko (III-C), jedoch nicht-invasive Abklärung von induzierbarer Ischämie. (I-C)
- Eine Koronarintervention bei nicht-signifikanten Läsionen wird nicht empfohlen. (III-C)
- Stent-Auswahl (BMS oder DES): nach Risiko/Nutzen-Profil, Begleiterkrankungen und evtl. erforderliche nicht-kardiale Operationen (Unterbrechung der Thrombozytenaggregationshemmung). (I-C)

#### Kommentar

Im Vergleich zur letzten Auflage der Leitlinie ist das Zeitfenster für eine frühe Angiographie von 48 auf 72 Stunden erweitert worden. Im Gegenzug ist aber eine Gruppe eingeführt worden, die sofort invasiv abge-

klärt werden soll. Bei der hohen Dichte an Herzkathetermessplätzen in Deutschland müsste das problemlos umzusetzen sein. Die Datenlage für eine sehr frühe Angiographie bei allen Patienten erscheint noch nicht ausreichend. Neu ist aber das Ziel, Patienten mit Infarkten, die nicht im EKG erkennbar sind, frühzeitiger zu erfassen. Geleitet wurde die neue Empfehlung durch die Ergebnisse der RITA-3-Studie, die sehr wirklichkeitsnah vom Design ist und eine zeitgemäße Begleittherapie aufweist [27]. Neu ist die Stellungnahme, dass eine routinemäßige Angiographie bei allen Patienten mit Thoraxschmerzen nicht indiziert ist, da diese bei einigen Subgruppen (z. B. Frauen) mit einem höheren Risiko verbunden ist. Ebenso wird klargestellt, dass das „plaque sealing“, d. h. die PCI bei nicht signifikanten Stenosen, nicht angezeigt ist.

#### 5.5 Langzeitbehandlung

Patienten mit NSTEMI-ACS haben auch nach der Akutphase ein erheblich erhöhtes Risiko. Die Sekundärprävention ist deshalb ein zentrales Element der Behandlung des ACS, das nach Registerdaten vielfach noch unzureichend umgesetzt wird. Durch Lebensstiländerung und medikamentöse Therapie lässt sich die Prognose günstig beeinflussen.

#### Empfehlungen zur Langzeitbehandlung

- Lebensstiländerung:** Raucherentwöhnung, regelmäßige aerobe körperliche Aktivität (5-mal wöchentlich), Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, Blutdruckkontrolle (<140/90 mmHg), Diabeseinstellung (<HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%).

**Tab. 3 Primäre therapeutische Maßnahmen**

Sauerstoff	Insufflation (4–8 l/min) wenn Sauerstoff-Sättigung <90%
Nitrate	Sublingual oder intravenös (Vorsicht bei systolischem Blutdruck <90 mmHg)
ASS	Initiale Gabe als Kautablette (160–325 mg) oder i.v. (250 mg), danach 75–100 mg/Tag
Clopidogrel	Initial 300 mg (oder 600 mg für raschen Wirkungseintritt), danach 75 mg/Tag
Antikoagulation	Die Wahl abhängig vom geplanten Vorgehen (invasiv/nicht-invasiv) und Blutungsrisiko – UFH i.v.-Bolus 60–70 IU/kg (max. 5000 IU), danach Infusion 12–15 IU/kg/h (max. 1000 IU/h) titriert nach aPTT (1,5–2,5x) – Fondaparinux 2,5 mg/Tag subkutan – Enoxaparin 1 mg/kg 2-mal täglich subkutan – Dalteparin 120 IU/kg 2-mal täglich subkutan – Nadroparin 86 IU/kg 2-mal täglich subkutan – Bivalirudin 0,1 mg/kg Bolus, danach 0,25 mg/kg/h
Morphin	3–5 mg i.v. oder subkutan, in Abhängigkeit von Schmerzintensität
Betablocker (p.o.)	Bei Tachycardia oder erhöhtem Blutdruck ohne Zeichen der Herzinsuffizienz
Atropin	0,5–1 mg i.v., bei symptomatischer Bradykardie oder vagaler Reaktion

- **Cholesterinsenkung:** Statine werden für alle Patienten unabhängig vom Cholesterinspiegel nach 1–4 Tagen nach Aufnahme empfohlen; Zielwert LDL-Cholesterin <100 mg/dl (I-B). Eine intensiviertere Therapie mit LDL-Zielwert <70 mg/dl führt zur weiteren Risikosenkung und ist deshalb ratsam. (IIa-B).
- **Betarezeptorenblocker** sollten allen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion gegeben werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. (I-A)
- **ACE-Hemmer** sind indiziert bei allen Patienten mit eingeschränkter Ventrikel-funktion (LVEF ≤40%), Diabetes, Hochdruck und chronischer Niereninsuffizienz. (I-A) Auch bei anderen Patienten sollten ACE-Hemmer gegeben werden, um Rezidive von ischämischen Ereignissen zu verhindern. (IIa-B) Substanzen und Dosierungen mit nachgewiesener Wirkung sind zu empfehlen. (IIa-C)
- **Angiotensin-Rezeptorblocker** sind zu erwägen bei Patienten mit ACE-Hemmer-Intoleranz und/oder Zeichen der Herzinsuffizienz oder eingeschränkter LV-Funktion (LVEF ≤40%). (I-B)
- **Aldosteron-Rezeptorantagonisten** (Eplerenone) sind zu erwägen bei Patienten nach Infarkt mit einer LVEF <40%, die schon mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker behandelt sind und Diabeti-

ker oder herzinsuffizient sind, sofern keine bedeutsame Niereninsuffizienz oder Hyperkaliämie vorliegen. (I-B)

## 5.6 Rehabilitation und Arbeitsfähigkeit

Nach einem NSTEMI-ACS ist die Beurteilung der Funktionsreserven für das tägliche Leben und am Arbeitsplatz erforderlich. Dies wird im Wesentlichen bestimmt durch die verbliebene Herzfunktion, Schweregrad der koronaren Herzerkrankung, Nachweis und Ausmaß einer Myokardischämie sowie dem Vorliegen von Herzrhythmusstörungen.

### Empfehlungen zur Rehabilitation und Arbeitsfähigkeit

- Nach NSTEMI-ACS ist eine Beurteilung der Funktionsreserve zu empfehlen. (I-C)
- Bei jedem Patienten sollte ein nicht-invasiver Ischämietest (z. B. Belastungs-EKG) innerhalb von 4–7 Wochen nach stationärer Entlassung vorgenommen werden. (IIa-C)
- Basierend auf diesem Testergebnis und dem allgemeinen kardiovaskulären Risikoprofil sollte der Patient informiert werden über den Zeitpunkt und den Grad der Aufnahme von körperlicher Aktivität, einschließlich Berufstätigkeit, Freizeit und sexuelle Aktivität. (I-C)

## 6. Komplikationen

### Blutungskomplikationen

In klinischen Studien und Registern finden sich in Abhängigkeit der verwendeten Definition bei etwa 2–8% der Patienten größere Blutungen. Blutungskomplikationen erhöhen das Risiko für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall im 30-Tage-Verlauf um den Faktor 4 bis 5. Die Verhinderung von Blutungen ist deshalb ein wichtiger Aspekt in der Therapie des ACS geworden. Transfusionen erhöhen unabhängig von der Blutung das Risiko und sollten deshalb restriktiv zur Anwendung kommen [31].

*Risikofaktoren für Blutungskomplikationen:* Alter, weibliches Geschlecht, Blutungsanamnese, Niereninsuffizienz, GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, Anämie [32, 33].

### Empfehlungen zu Blutungskomplikationen

- Die Bestimmung des Blutungsrisikos ist ein wichtiger Bestandteil im therapeutischen Entscheidungsprozess. Das Blutungsrisiko ist erhöht bei hohen Dosen und Überdosierungen von Antithrombotika, längerer Therapiedauer, Kombinationen verschiedener Antithrombotika, Wechsel des Antikoagulans sowie höherem Lebensalter, eingeschränkter Nierenfunktion, niedrigerem Körpergewicht, weiblichem Geschlecht, Ausgangs-Hämoglobinwert und invasivem Vorgehen. (I-B)
- Das Blutungsrisiko ist bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko sind Medikamente und Prozeduren (z. B. Zugangsweg radial) mit geringeren Blutungsraten zu bevorzugen. (I-B)
- Bei kleineren Blutungen sollte nach Möglichkeit die gerinnungswirksame Therapie nicht unterbrochen werden. (I-C)
- Bei größeren Blutungen ist die gerinnungswirksame Therapie zu unterbrechen und/oder zu antagonisieren, sofern die Blutung nicht durch gezielte blutungsstillende Maßnahmen kontrolliert werden kann. (I-C)

- Bluttransfusionen haben negativen Einfluss auf den weiteren Verlauf und sollten deshalb nur nach individueller Entscheidung verabreicht werden, aber nicht bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einem Hämatokrit >25% und/oder Hämoglobin >8 g/l. (I-C)

## Thrombozytopenie

Thrombozytopenien treten üblicherweise im Verlauf der Behandlung auf und sind meist medikamentös bedingt.

Eine GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-induzierte Thrombozytopenie ist nach klinischen Studien bei 0,5–5,6% der Patienten zu erwarten. Das Risiko ist mit Abciximab höher als mit Eptifibatide oder Tirofiban.

Bei Heparintherapie ist ein leichter Thrombozytenabfall häufig und meist spontan reversibel. Die immunogene Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) unter UFH oder niedermolekularen Heparinen ist eine ernste Komplikation und verursacht oft schwere Thromboembolien.

## Empfehlungen bei Thrombozytopenie

- Ein Abfall der Thrombozytenzahl <100.000/μl oder >50% vom Ausgangswert unter der Behandlung mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren und/oder Heparin (UFH oder LMWH) ist als bedeutsam anzusehen und erfordert die sofortige Unterbrechung der Therapie. (I-C)
- Schwere Thrombozytopenien (<10.000/μl) unter GP-IIb/IIIa-Inhibitoren erfordern Thrombozytentransfusionen, evtl. plus Fibrinogensubstitution mit FFP oder Kryopräzipitaten bei Blutungen. (I-C)
- Gesicherte oder vermutete HIT unter UFH oder niedermolekularem Heparin erfordern Absetzen; bei thrombotischen Komplikationen Antikoagulation mit direkten Thrombininhibitoren. (I-C)
- HIT-Prävention durch Fondaparinux oder Bivalirudin oder nur kurzzeitige Heparintherapie. (I-B)

## Kommentar

*Blutungen sind eine ernsthafte Komplikationen, die früher in ihrer Bedeutung für die Prognose des Patienten unterschätzt wurden. Deshalb wird in den ESC-Guidelines detailliert auf dieses Risiko und deren Beherrschung eingegangen.*

## 7. Besondere Patientengruppen und Behandlungssituationen

Bestimmte NSTEMI-ACS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für unerwünschte kardiale Ereignisse und benötigen eine besondere Behandlungsstrategie. Die Subgruppen mit speziellen Risiken überschneiden sich erheblich; z. B. sind ältere Patienten oft Frauen und/oder haben Nierenfunktionseinschränkungen, Diabetes oder eine Anämie.

### Ältere Patienten

Ab dem 50. Lebensjahr steigt mit jedem Lebensjahrzehnt das kardiale Risiko deutlich an. Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition, aber Altersgrenzen >65 oder >75 Jahre sind akzeptiert. Ältere zeichnen sich nicht nur durch atypische Symptome, sondern auch durch höhere Co-Morbidität aus. Besonders Nierenfunktionsstörungen spielen eine wichtige Rolle für die Dosierung von Medikamenten und Kontrastmitteln.

### Empfehlungen für ältere Patienten

- Ältere Patienten (>75 Jahre) haben oft atypische Symptome. Die diagnostische Abklärung sollte schon bei einem geringeren Verdacht als bei Jüngeren erfolgen. (I-C)
- Therapieentscheidungen sollten die geschätzte Lebenserwartung, den Wunsch des Patienten und Begleiterkrankungen stärker berücksichtigen, um das Risiko zu minimieren und das Behandlungsergebnis dieser Hochrisikogruppe zu optimieren. (I-C)
- Ältere Patienten sind nach sorgfältiger Risikoabwägung von einem frühen invasiven Vorgehen nicht generell auszuschließen. Das besondere Risiko für Komplikationen besonders nach CABG ist zu berücksichtigen. (I-B)

### Tab. 4 Dringende (<120 min) invasive Abklärung

- Therapie-refraktäre Angina
- Wiederholte Angina-Episoden unter intensiver antianginöser Therapie mit ST-Strecken-Senkungen (≥2 mm) oder tief-negativen T-Wellen
- Klinische Zeichen der Schockentwicklung oder hämodynamische Instabilität
- Lebensbedrohliche Arrhythmien (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien)

### Tab. 5 Frühe (<72 Stunden) invasive Abklärung

- Erhöhtes Troponin
- Dynamische ST/T-Veränderungen (symptomatisch oder stumm)
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Eingeschränkte „LV function“ (EF <40%)
- Frühe Postinfarktangina
- PCI in den letzten 6 Monaten
- Frühere CABG
- Mittlerer bis hoher Risiko-Score (GRACE)

## Weibliches Geschlecht

Frauen erleiden ihr erstes kardiovaskuläres Ereignis durchschnittlich 10 Jahre später als Männer. Weibliche NSTEMI-ACS-Patienten sind deshalb älter und haben mehr Begleiterkrankungen. Daten aus Registern zeigen jedoch nicht, dass das Geschlecht ein unabhängiger Prädiktor einer schlechteren Prognose ist. Frauen sollten daher wie Männer untersucht und behandelt werden, allerdings mit besonderer Berücksichtigung von Begleiterkrankungen. Die Indikation zu invasiven Maßnahmen und die Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren ist besonders kritisch zu stellen.

## Empfehlungen für Frauen

- Diagnostik und Therapie sollten genau wie bei Männern erfolgen, unter besonderer Berücksichtigung von Begleiterkrankungen. (I-B)

## Diabetiker

In europäischen Registern haben 29–35% der NSTEMI-ACS-Patienten Diabetes. Diabetiker sind Hochrisikopatienten; sie ha-

ben eine doppelt so hohe Mortalität wie Nicht-Diabetiker und leiden häufiger unter Hypertonie, Adipositas und Nierenerkrankungen. Außerdem werden Diabetiker häufig nicht leitliniengerecht behandelt. Analog zu Patienten mit STEMI wird eine enge Blutzuckerkontrolle mit ggf. Insulininfusion empfohlen (s. ESC-Leitlinie [34]). Die Therapie mit Metformin sollte möglichst 24 Stunden vor und 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe ausgesetzt werden. Das Risiko einer Laktatazidose ist sehr niedrig, aber bei Niereninsuffizienz erhöht.

In der FRISC-2- und der TACTICS-TIMI-18-Studie senkte die frühe invasive Behandlung die Mortalität und die Anzahl nicht tödlicher Infarkte im Vergleich zur konservativen Behandlung um 22–27%. Da bei Diabetikern oft mehrere Koronarien betroffen sind, wird aufgrund der BARI-Studie zur Bypass-Operation geraten [35]. Nach neueren Studien mit zeitgemäßer Begleittherapie ergibt sich kein Unterschied bei der Überlebensrate von Diabetikern mit Therapie-refraktärer Angina pectoris nach CABG bzw. PCI.

Diabetiker profitieren besonders von der Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Eine Metaanalyse von 6 großen NSTEMI-ACS-Studien ergab eine 26%ige Reduktion der 30-Tages-Mortalität durch GP-IIb/IIIa-Inhibitoren [36].

Bei Diabetikern erfolgen Revaskularisationen seltener als bei Nicht-Diabetikern, und sie erhalten seltener GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Diese Unterversorgung hat Auswirkungen auf die frühe und die Langzeitmortalität.

### Empfehlungen für Diabetiker

- In der akuten Phase sind bei allen diabetischen Patienten engmaschige Blutzuckerkontrollen zur frühzeitigen Erreichung einer Normoglykämie zu empfehlen. (I-C)
- Gegebenenfalls ist eine intravenöse Insulingabe bei Patienten mit hohen Blutzuckerspiegeln bei Aufnahme erforderlich. (IIa-C)
- Eine frühzeitige invasive Behandlung ist zu empfehlen. (I-A)
- Die initiale Therapie sollte GP-IIb/IIIa-Inhibitoren einschließen und bis nach der PCI fortgesetzt werden. (IIa-B)

### Niereninsuffizienz

Niereninsuffiziente NSTEMI-ACS-Patienten haben eine besonders schlechte Prognose und werden häufig suboptimal behandelt. Das Risiko steigt exponentiell ab einer GFR von  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [37]. Diabetes ist der Grund für 50% aller Niereninsuffizienzen im Endstadium. Die Niereninsuffizienz ist außerdem ein unabhängiger Risikofaktor für Blutungen.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance unter  $30 \text{ ml/min}$ ) müssen renal eliminierte Medikamente niedriger dosiert werden oder sind kontraindiziert. Im GRACE-Register steigt das Blutungsrisiko bei Heparintherapie parallel zum Grad der Niereninsuffizienz an [38].

Patienten mit Niereninsuffizienz profitieren von der invasiven Therapie [39]. Sofern nicht klinisch notwendig, sollte aber die sofortige Angiographie oder PCI verschoben werden, um das Risiko eines postprozeduralen Nierenversagens zu verringern.

### Empfehlungen für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen

- Bei jedem Patienten sollte die Kreatinin-clearance und/oder glomeruläre Filtrationsrate berechnet werden. (I-B) Besondere Aufmerksamkeit ist Älteren, Frauen und Patienten mit geringem Körpergewicht zu geben, da trotz normalem Serumkreatinin die Kreatinin-clearance und glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt sein können. (I-B)
- Die initiale Behandlung sollte wie bei jedem anderen Patienten erfolgen. (I-B)
- Antikoagulanzen sind sorgfältig zu dosieren. Bei einer Kreatinin-clearance unter  $30 \text{ ml/min}$  oder glomerulärer Filtrationsrate unter  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  sind eine Dosisanpassung oder Kontraindikationen zu beachten (I-C). UFH ist aPTT-adjustiert zu geben. (I-C)
- GP-IIb/IIIa-Inhibitoren können bei Niereninsuffizienz gegeben werden. Bei Tirofiban und Eptifibatid muss eine Dosisanpassung erfolgen. Eine sorgfältige Beurteilung der Blutungsrisiken ist bei Abciximab angezeigt. (I-B)

- Bei Kreatinin-clearance unter  $60 \text{ ml/min}$  besteht ein hohes Risiko für weitere ischämische Ereignisse. Deshalb sind eine invasive Diagnostik und Revaskularisierung, wann immer möglich, anzustreben. (IIa-B)
- Angemessene Maßnahmen (Kochsalzinfusion) zur Senkung des Risikos für Kontrastmittel-induzierte Nephropathie sind zu ergreifen. (I-B)

### Anämie

Eine Anämie (Hämoglobin  $<13 \text{ g/dl}$  bei Männern,  $<12 \text{ g/dl}$  bei Frauen) findet sich bei 5–10% der Patienten mit NSTEMI-ACS und ist mit einem erhöhten Risiko verbunden [40]. In einer Metaanalyse mit 40.000 Patienten (NSTEMI-ACS oder STEMI) stieg während der ersten 30 Tage das Risiko für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Ischämieereiziv ab einem Hämoglobin unter  $11 \text{ g/dl}$  pro weiterem  $1 \text{ g/dl}$  Hämoglobinabfall um 45% [41].

Patienten mit Anämie haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Deshalb ist das Vorliegen einer Anämie bei den therapeutischen Überlegungen zu berücksichtigen.

### Empfehlungen für Patienten mit Anämie

- Ein niedriger Hämoglobinausgangswert ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Ereignisse und Blutungen während der ersten 30 Tage und sollte in der initialen Risikostratifizierung berücksichtigt werden. (I-B)
- Alle Maßnahmen sollten ergriffen werden, Blutungen zu vermeiden, die zu einer Verschlechterung der Anämie führen. (I-B)
- Nur bei Anämie-bedingten hämodynamischen Einschränkungen ist eine Bluttransfusion indiziert. Bei gut tolerierter Anämie besteht keine systematische Indikation. (I-C)

### Normale Koronargefäße

Etwa 15% der Patienten mit NSTEMI-ACS haben normale oder annähernd normale Koronararterien. Bei Frauen ist die Rate höher. Trotzdem ist die Prognose dieser



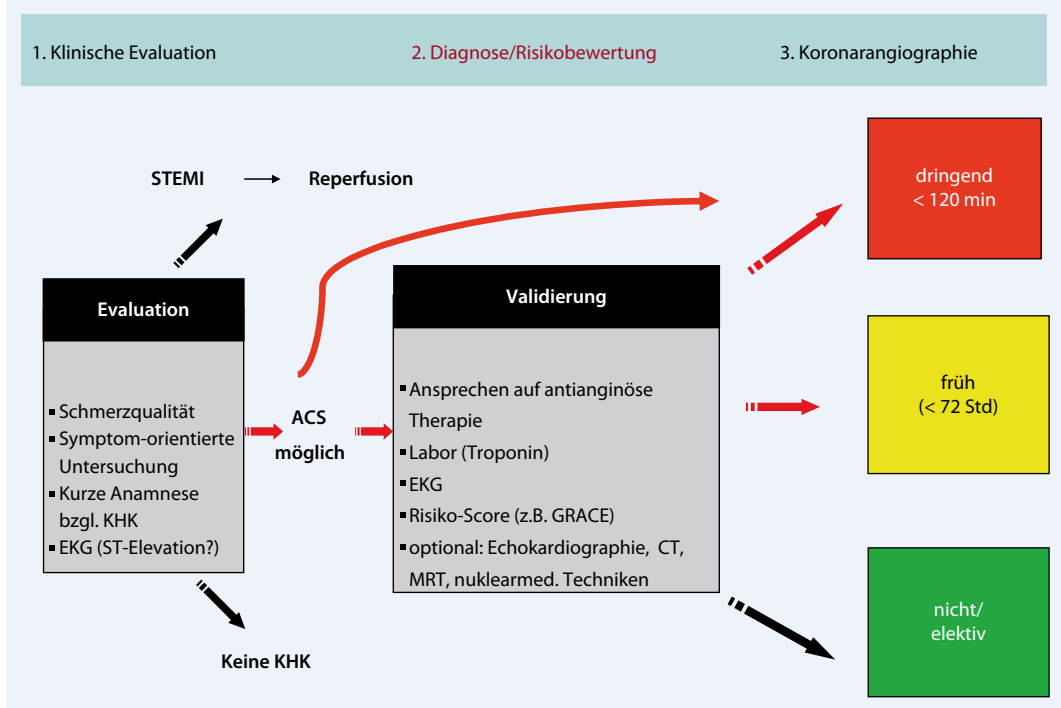


Abb. 4 ► Behandlungsalgorithmus

Patienten vergleichbar mit denen mit bedeutsamer Koronarsklerose. Deshalb sind auch bei diesen Patienten eine antithrombotische Therapie und Sekundärprävention angezeigt [42].

Als Ursachen kommen infrage: Koronarspasmus (Prinzmetal-Angina), akute Koronarthrombose mit spontaner Rekanalisation, koronare Embolie, "Syndrome X".

### Kommentar

Erstmals wird in ACS-Leitlinien detailliert auf Subgruppen eingegangen, die ein besonders erhöhtes Risiko haben und unterversorgt sind, was vielfach erst aus Registern deutlich wurde. Die Behandlung sollte trotz dieser Begleiterkrankungen nicht grundsätzlich von den üblichen Empfehlungen abweichen.

## 8. Therapiestrategie

ACS-Patienten sind sehr heterogen und haben ein unterschiedliches Todes- und Herzinfarkttrisiko. Die Leitlinien empfehlen ein wissenschaftlich begründetes, stufenweises Vorgehen, wobei besondere Befunde ein Abweichen von dieser Strategie erforderlich machen können. Der behandelnde Arzt entscheidet immer individuell unter Berücksichtigung von Anamnese, Begleiterkrankungen, Alter, klinischem

Zustand, Untersuchungsergebnissen sowie den pharmakologischen und nicht pharmakologischen Therapieoptionen (► Abb. 4).

### Erste Stufe: initiale Evaluation

Brustschmerzen oder thorakales Unwohlsein sind die Symptome, die den Patienten veranlassen, medizinische Hilfe zu suchen. Die Patienten müssen sofort stationär von einem qualifizierten Arzt untersucht werden. "Chest pain units" sind am besten geeignet für eine qualifizierte und schnelle Abklärung.

Die erste Stufe dient dazu, ohne Verzögerung eine möglichst präzise Arbeitsdiagnose zu erstellen, auf der das weitere therapeutische Konzept aufbauen kann. Dazu bedient man sich:

- Beurteilung des Schmerzcharakters und eine Symptom-orientierte körperliche Untersuchung,
- anamnestische Beurteilung der KHK-Wahrscheinlichkeit (z. B. Alter, Risikofaktoren, früherer Infarkt oder Hinweise auf KHK),
- EKG-Befund (ST-Strecken-Senkung/-Hebung oder andere pathologische Befunde).

Dieser Prozess sollte innerhalb von 10 Minuten nach erstem Kontakt mit einem

Arzt abgeschlossen sein, um den Patienten in eine der 3 Kategorien einzuordnen:

- ST-Hebungs-Infarkt, mit Indikation zur sofortigen Reperfusionstherapie,
- Nicht-ST-Hebungs-akutes-Koronarsyndrom (NSTEMI-ACS),
- ACS höchst unwahrscheinlich.

Die Zuordnung zur Kategorie "ACS höchst unwahrscheinlich" sollte nur sehr zurückhaltend gewählt werden und wenn andere Ursachen offensichtlich sind (z. B. Trauma). Bei persistierenden Brustschmerzen sind zusätzliche EKG-Ableitungen zu registrieren (V<sub>3</sub>R, V<sub>4</sub>R, V<sub>7</sub>-V<sub>8</sub>).

Blutproben sollten sofort nach Aufnahme abgenommen werden, und das Ergebnis sollte innerhalb von 60 Minuten vorliegen. Minimale Laborwerte sind: Troponin T oder Troponin I, CK(-MB), Serumkreatinin, Hämoglobin und Leukozytenzahl.

Die Zuordnung zur Kategorie "NSTEMI-ACS" entscheidet über die 2. Stufe der Abklärung und Therapieeinleitung.

### Zweite Stufe: Diagnosevalidierung und Risikostratifizierung

Nach Bestätigung der Diagnose NSTEMI-ACS wird die Ersttherapie eingeleitet (► Tab. 3). Dazu gehören Nitrate, Beta-

blocker, ASS, Clopidogrel, Antikoagulanzen (abhängig von der weiteren Strategie akut-invasiv, früh-invasiv oder konservativ). Die weitere Behandlungsstrategie orientiert sich am individuellen Risiko des Patienten nach folgenden Kriterien und Befunden:

- Laborergebnisse, besonders Troponin (bei Aufnahme und nach 6–12 Stunden) und andere Marker entsprechend der Arbeitsdiagnose (z. B. D-Dimere, BNP/NT-proBNP),
- wiederholte EKG-Registrierungen (kontinuierliches ST-Monitoring, wenn verfügbar),
- Echokardiographie, MRT, Thorax-CT oder nuklearmedizinische Techniken, besonders zur differenzialdiagnostischen Abklärung (z. B. Aortendissektion, Lungenembolie),
- Ansprechen auf die antianginöse Therapie,
- Risiko-Score-Ergebnis,
- Blutungsrisiko-Evaluation.

Die Risikobeurteilung stellt daher eine entscheidende Komponente des Entscheidungsprozesses dar und muss regelmäßig überprüft werden. Wiederholt sind das Risiko für ischämische und Blutungskomplikationen anhand neu eintreffender Daten zu prüfen, die zur Anpassung der Therapiestrategie führen. Die Auswahl und Dosierungen der gerinnungswirksamen Substanzen sind zu prüfen, besonders bei älteren und niereninsuffizienten Patienten.

### Dritte Stufe: invasive/nicht-invasive Behandlung

Eine invasive Therapie kann frühe Komplikationen verhüten und die langfristige Prognose verbessern. Entsprechend ist früh zu klären, ob eine Angiographie indiziert ist und mit welcher Dringlichkeit (**Abb. 4**).

Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen einem konservativen, früh-invasiven und dringlich-invasiven Vorgehen.

**Konservative Strategie:** Bei niedrigem Risiko nach folgenden Kriterien:

- kein Brustschmerzrezidiv,
- keine Zeichen der Herzinsuffizienz,
- keine EKG-Veränderungen (initial und nach 6–12 Stunden),

- kein Troponinanstieg (bei Aufnahme und nach 6–12 Stunden).

Ein Risiko-Score kann zur Entscheidungsfindung genutzt werden. Die weitere Therapie dieser Patienten richtet sich nach den Empfehlungen zur stabilen Angina [43]. Vor Entlassung ist ein Stresstest auf induzierbare Ischämie hilfreich für weitere Entscheidungen.

Patienten, die nicht unter die oben genannten Kriterien fallen, sollten invasiv abgeklärt werden.

**Dringlich-invasive Strategie:** Besteht die Gefahr einer größeren Infarzierung, die nicht im EKG durch ST-Hebung erkennbar ist (z. B. A.-circumflexa-Verschluss), oder einer baldigen Gefäßokklusion, ist eine sofortige invasive Behandlung erforderlich. Diese Patienten sind charakterisiert durch Merkmale s. **Tab. 4**.

Zusätzlich zur Standardtherapie sollte bei symptomatischen Patienten die Zeit bis zur Katheterisierung mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren (Tirofiban, Eptifibatide) überbrückt werden.

**Früh-invasive Strategie:** Die meisten Patienten sprechen zwar auf die initiale antianginöse Therapie an, bei erhöhtem Risiko sollten sie aber innerhalb von 72 Stunden angiographiert werden. Die Risikomerkmale, die eine routinemäßige angiographische Abklärung erfordern, sind in **Tab. 5** aufgelistet.

Vor der Angiographie sollte bei Risikopatienten (Troponin positiv, dynamische ST/T-Strecken-Veränderungen, Diabetes) zusätzlich zur Standardtherapie ein GP-IIb/IIIa-Inhibitor (Tirofiban, Eptifibatide) gegeben werden, sofern das Blutungsrisiko nicht erhöht ist.

### Vierte Stufe: Revaskularisation

Patienten ohne kritische Läsionen in der Koronarangiographie werden konservativ weiterbehandelt. Andere Ursachen der Symptome sind abzuklären. Das Fehlen kritischer Koronarstenosen schließt bei typischer Angina und Biomarkererhöhung ein ACS nicht aus, und die Patienten sollten entsprechend weiter medikamentös geführt werden.

Für Patienten mit einer Eingefäßerkrankung ist die PCI mit Stentimplantation in der Regel die Therapie der Wahl.

Im Falle einer Mehrgefäßkrankung ist die Therapieentscheidung bzgl. PCI oder CABG analog der stabilen Angina und muss individuell gestellt werden. Bei ausgewählten Patienten kann auch ein sequenzielles Vorgehen, d. h. zuerst die "culprit lesion" mittels PCI und später elektive CABG, infrage kommen.

Vor der perkutanen Intervention sollte das Antikoagulans nicht gewechselt werden. Falls der Patient mit Fondaparinux vorbehandelt ist, muss zusätzlich UFH gegeben werden. Mit Tirofiban oder Eptifibatide vorbehandelte Patienten sollten diesen GP-IIb/IIIa-Inhibitor auch während der Intervention erhalten. Bei fehlender Vorbehandlung mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren wird Abciximab vor der perkutanen Intervention empfohlen, Tirofiban oder Eptifibatide sind hier weniger gut untersucht.

Falls eine Bypass-Operation vorgesehen ist, sollte Clopidogrel 5 Tage vorher abgesetzt werden, sofern die klinische Situation und der angiographische Befund dies erlauben.

Falls der angiographische Befund keine Möglichkeit der Revaskularisation erlaubt, sollte die antianginöse Therapie intensiviert werden, und es sollten Maßnahmen zur Sekundärprävention eingeleitet werden.

### Fünfte Stufe: Entlassung und poststationäre Therapie

Obwohl das höchste Risiko beim NSTEMI/ACS in der Frühphase besteht, bleibt das Risiko über mehrere Monate erhöht. Lebensbedrohliche Rhythmusstörungen treten zu 80% innerhalb der ersten 12 Stunden auf, sodass ein Monitoring über mehr als 24–48 Stunden nicht notwendig ist.

Die Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung richtet sich nach den klinischen und angiographischen Befunden. Nach erfolgreicher PCI sollten Patienten mindestens 24 Stunden stationär überwacht werden.

### Kommentar

*Die Therapiestrategie ("management strategy") fasst wirklichkeitsnah die wichtigsten Empfehlungen zusammen und fügt sie in ein praxisnahes Behandlungskonzept. Damit können diese in jeder Abteilung als SOP*

(Standard Operating Procedures) hinterlegt und genutzt werden. Bewusst wird auch die Beurteilung des behandelnden Arztes gewürdigt, der die Freiheit bekommt, seine klinische Erfahrung im Entscheidungsprozess z. B. zur dringenden invasiven Abklärung einzubringen. Die ESC-Guidelines sind angelegt, den praktisch tätigen Arzt bei seiner Routinearbeit zu unterstützen und nicht einzuengen.

## 9. Erfassung der Behandlungsqualität

Die Veröffentlichung von Leitlinien wirkt sich allein nur sehr begrenzt auf die Versorgungsqualität aus, es sei denn, lokale oder nationale Audits folgen. Zur Erzielung wirklicher Fortschritte ist ein multidisziplinäres Vorgehen erforderlich, das Fortbildung mit der Identifizierung und Lösung von Problemen kombiniert. Das kontinuierliche Messen von Qualitätsparametern kann die Behandlungsergebnisse verbessern. Entsprechende regionale und nationale Programme, die entsprechende Rückkopplung an die individuellen Versorgungsträger liefern, sind zu unterstützen (I-C).

Gegenwärtig eignen sich die folgenden Parameter am besten für die Erfassung der Behandlungsqualität von NSTEMI-ACS-Patienten:

- Klasse-I-Empfehlungen zu Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation: ASS, Clopidogrel, UFH/niedermolekulares Heparin (Enoxaparin)/Fondaparinux/Bivalirudin, GP-IIb/IIIa-Inhibitoren vor und/oder während früher perkutaner Koronarinterventionen,
- Klasse-I-Empfehlung zur interventionalen Therapie: frühe invasive Therapie bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko,
- Risikostratifizierung: Auswahl der Therapieverfahren nach Risikostratifizierung und Kontraindikationen,
- Klasse-I-Empfehlungen zur Sekundärprävention: Statine, Betablocker bei reduzierter linksventrikulärer Funktion, ACE-Hemmer, Beendigung des Rauchens, Diabeseinstellung, Lebensstilveränderungen.

## Korrespondenzadresse

**C.W. Hamm**  
Kerckhoff-Klinik, Herz- und Thoraxzentrum  
Bad Nauheim

## Literatur

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28(13):1598–1660
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23:1809–1840
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al (2007) ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction – executive summary – a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 50(7):652–726
4. Hamm CW, Arntz HR, Bode C et al (2004) Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 1: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung. *Z Kardiol* 93:72–90
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2525–2538
6. Hamm C, Heesch C, Falk E, Fox KAA (2006) Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW (eds) *The ESC textbook of cardiovascular medicine*: Blackwell Publishing, Oxford, U.K., pp 333–366
7. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al (2006) Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333:1091
8. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al (1988) Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 319:1105–1111
9. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al (2000) Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 355:1936–1942
10. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al (2004) Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 292:89–96
11. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al (2004) Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 292:45–54
12. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al (2006) Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 354:1464–1476
13. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 355:2203–2216
14. Antithrombotic Trialists 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
15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al (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
16. Fox KA, Mehta SR, Peters R et al (2004) Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 110:1202–1208
17. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al (2005) Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 362:238–244
18. Ho MP, Peterson ED, Wang L et al (2008) Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 299:532–539
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–2015
20. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 359:189–198
21. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 23:1441–1448
22. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P et al (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
23. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al (2007) Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing Trial. *JAMA* 297:591–602
24. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al (2006) Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 295:1531–1538
25. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al (2006) Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 48:1319–1325
26. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC et al (2005) 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 366:914–920
27. Cannon CP (2004) Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 25:1471–1472
28. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA (2006) Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004815
29. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH et al (2007) Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary events (GRACE). *Heart* 93:177–182

30. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G et al (2003) Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („cooling-off“ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1593–1599
31. Hill SR, Carless PA, Henry DA et al (2002) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*:CD00204
32. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP et al (2003) Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 24:1815–1823
33. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al (2005) Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 294:3108–3116
34. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28:88–136
35. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H et al (2001) Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 38:1440–1449
36. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 104:2767–2771
37. Go AS, Chertow GM, Fan D et al (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–1305
38. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G et al (2005) Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 26:2285–2293
39. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM et al (2002) Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 90:1246–1249
40. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al (2004) Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 292:1555–1562
41. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP et al (2005) Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 111:2042–2049
42. Bugiardini R, Bairey Merz CN (2005) Angina with „normal“ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 293:477–484
43. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341–1381