

Kardiologie 2012 · 6:283–301
 DOI 10.1007/s12181-012-0436-5
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Published by Springer-Verlag -
 all rights reserved 2012

S. Achenbach¹ · S. Szardien² · U. Zeymer³ · S. Gielen⁴ · C.W. Hamm^{1,2}

¹ Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum

Giessen und Marburg GmbH, Gießen

² Herz- und Thoraxzentrum, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim

³ Herzzentrum Ludwigshafen, Ludwigshafen

⁴ Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle, Halle

Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung

Im September 2011 sind überarbeitete Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI/ACS) erschienen. Sie spiegeln den Wissensstand bis Mai 2011 wider und lösen die Leitlinien aus dem Jahr 2007 ab. Änderungen bzgl. der Diagnostik betreffen im Wesentlichen die Verwendung des hochsensitiven Troponins einschließlich der sich daraus ergebenden Möglichkeit eines „Fast-track“-Protokolls zur Risikostratifizierung, den routinemäßig empfohlenen Einsatz der Echokardiographie, die Option zur Verwendung der CT-Koronarangiographie und den Einsatz des CRUSADE-Risikoscores zur Abschätzung von Blutungskomplikationen. Hinsichtlich der Therapie wurden u. a. Empfehlungen zum Gebrauch der neuen Thrombozytenaggregationshemmer und der Zeitvorgaben zur invasiven Diagnostik (24 h für Hochrisikopatienten) gegeben.

Die Zusammenfassung des ESC-Dokuments ersetzt eine eigene DGK-Leitlinie zu diesem Thema. Sie ist mit Kommentaren versehen, die auf Neuerungen hinweisen und spezielle Aspekte aus deutscher

Sicht berücksichtigen. Zwei dem Dokument nachgestellte Übersichtstabellen fassen wichtige „take home messages“ zusammen (■ **Infobox 1**, ■ **Infobox 2**). Alle Detailinformationen und weitere Literaturangaben sind der Originalpublikation zu entnehmen [1]. Zusätzlich existiert eine deutschsprachige Pocketleitlinie, die alle wesentlichen Handlungsempfehlungen in komprimierter Form enthält. Außerdem gibt es zwischenzeitlich Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften, die sich nicht wesentlich von den europäischen unterscheiden, da eine enge Abstimmung erfolgte [2].

1. Einführung, Definitionen und Epidemiologie

Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der akute Thoraxschmerz. Akute Koronarsyndrome umfassen ein weites Spektrum an klinischen Manifestationen, gehen aber auf ein gemeinsames pathophysiologisches Substrat zurück. Die Ruptur oder (seltener) die Erosion einer koronaren atherosklerotischen Plaque führt in unterschiedlichem Ausmaß zur Thrombose und distalen Embolisation mit nachfolgender myokardialer Minderperfusion. Eine persistierende ST-Hebung im EKG weist auf eine besonders schlechte Prog-

nose hin. Deshalb wird das akute Koronarsyndrom anhand des ST-Streckenverlaufs im EKG in 2 Kategorien eingeteilt:

- **Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI):**
 - Typischer Brustschmerz plus länger als 20 min anhaltende ST-Strecken-Hebung. Der Befund spricht für den kompletten Verschluss einer Koronararterie. Therapeutisches Ziel ist die schnelle, vollständige und anhaltende Reperfusion mittels primärer PCI oder Fibrinolyse. Es existieren eigenständige ESC-Leitlinien für das Management des akuten Koronarsyndroms mit ST-Hebung [3] sowie Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation [4].
- **Akuter Brustschmerz ohne anhaltende ST-Strecken-Hebung (NSTEMI/ACS):**
 - Bei diesen Patienten werden persistierende oder dynamische ST-Strecken-Senkungen, T-Wellen-Abnormalitäten oder unauffällige bzw. unspezifische EKG-Befunde gefunden. Die initiale Arbeitsdiagnose ist: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI/ACS). Die weitere Strategie sieht das Beheben von Ischämie und Symptomen sowie die Sicherung der Diagnose durch serielle EKGs, wiederholte Messungen serologischer

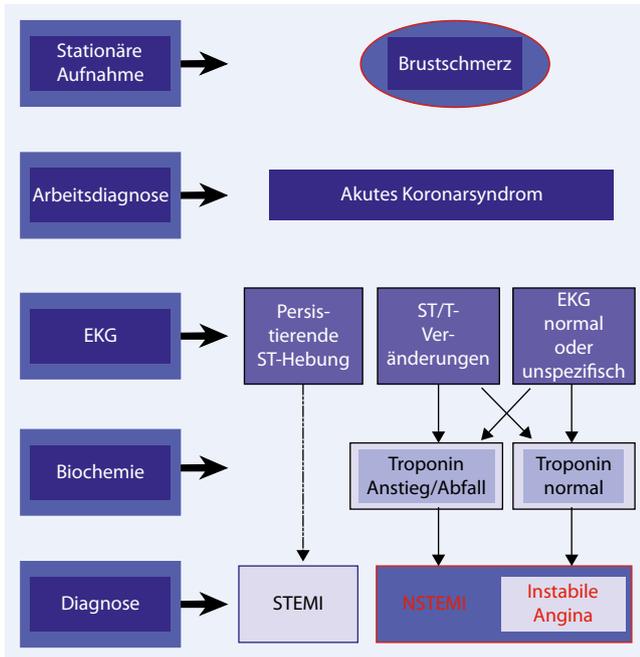


Abb. 1 ◀ Spektrum der akuten Koronarsyndrome. STEMI „ST-elevation myocardial infarction“, NSTEMI „non-ST-elevation myocardial infarction“

Marker der Myokardnekrose und bildgebende Verfahren vor. Anhand der Troponinmessung wird weiter unterschieden in Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina (■ **Abb. 1**).

NSTEMI-ACS sind häufiger als STEMI-ACS. Die jährliche Inzidenz beträgt in Europa etwa 3/1000. Sie unterscheidet sich von Land zu Land [5]. Während die akute Krankenhausmortalität bei Patienten mit STEMI höher ist als bei Patienten mit NSTEMI-ACS (5–10 vs. 3–5%), ist die Mortalität nach 6 Monaten (12 und 13%) und nach 12 Monaten (13–15%) etwa gleich. Nach 4 Jahren ist sie, bedingt durch ein höheres Alter und mehr Komorbiditäten, bei Patienten mit NSTEMI-ACS sogar doppelt so hoch wie bei Patienten nach STEMI.

Kommentar. STEMI und NSTEMI-ACS unterscheiden sich hinsichtlich des Pathomechanismus nicht. Allerdings weisen Patienten mit STEMI wegen des in der Regel kompletten Verschlusses einer Koronararterie eine besonders schlechte Akutprognose auf und erfordern deshalb die sofortige Therapie und Reperfusion. Es ist wichtig, zu berücksichtigen, dass sich auch unter den Patienten mit NSTEMI-ACS solche befinden, die eine dem STEMI vergleichbar schlechte akute Prognose haben.

Es kann z. B. eine ausgedehnte Ruheischämie vorhanden sein oder ein akuter Gefäßverschluss vorliegen, der sich im EKG nicht durch eine ST-Hebung manifestiert (wie beim strikt posterioren Infarkt durch CX-Verschluss). Da auch einige Differenzialdiagnosen (z. B. akute Aortendissektion) eine sehr hohe akute Mortalität haben, muss die Aufarbeitung mit derselben Dringlichkeit wie beim STEMI erfolgen.

2. Diagnose

2.1 Klinisches Bild

Die Diagnostik beim NSTEMI-ACS dient einerseits der Diagnosefindung, andererseits der Risikostratifizierung. Beides ist eng miteinander verknüpft. Klinisch ist das NSTEMI-ACS durch Symptomvielfalt charakterisiert. Traditionell werden 4 klinische Formen unterschieden:

- anhaltende (>20 min) Angina pectoris in Ruhe,
- neu auftretende (de novo) Angina pectoris,
- Destabilisierung einer zuvor stabilen Angina pectoris (Crescendoangina) oder
- Angina pectoris nach Myokardinfarkt.

Anhaltende Beschwerden treten bei 80% der Patienten auf, während die De-novo- oder zunehmende Angina pectoris (AP)

bei 20% vorliegen. Typische Symptome sind ein retrosternaler Druck oder Beklemmungsgefühl, aber atypische Manifestationen sind nicht selten. Diese schließen epigastrische Missempfindungen, Bauchschmerzen, Brustschmerzen mit stechendem oder pleuritischem Charakter und zunehmende Dyspnoe ein. Atypische Beschwerden finden sich häufiger bei älteren Patienten über 75 Jahren), Frauen sowie Patienten mit Diabetes, chronischer Niereninsuffizienz oder Demenz. Das Fehlen von Brustschmerzen führt zum Verkennen der Diagnose und inadäquater Behandlung der Erkrankung. Diagnostische Schwierigkeiten ergeben sich insbesondere bei normalem EKG oder bei vorbestehenden EKG-Veränderungen.

2.2 Diagnostische Maßnahmen

Patienten mit akutem Koronarsyndromen sollten vorzugsweise in spezialisierten Einheiten („chest pain unit“) abgeklärt und behandelt werden.

Körperliche Untersuchung

Der körperliche Untersuchungsbefund ist häufig normal, im Vordergrund steht der Ausschluss nichtkardialer Ursachen der Symptomatik.

EKG

Ein EKG mit 12 Ableitungen soll innerhalb 10 min nach dem ersten medizinischen Kontakt abgeleitet und durch einen qualifizierten Arzt befundet werden (Empfehlungsgrad IB). Ein Vergleich zu Vor-EKGs ist hilfreich. EKGs sollten nach 3–6 h, nach 24 h und bei erneuter Symptomatik wiederholt werden. Es muss beachtet werden, dass auch bei vollständig normalem EKG ein ACS nicht ausgeschlossen werden kann. Bei unauffälligem Standard-12-Kanal-EKG wird standardmäßig die Registrierung der erweiterten linkspräkordialen Ableitungen V₇–V₉ sowie V_{3R} und V_{4R} empfohlen.

Biomarker

Es sollte eine sofortige Blutabnahme zur Bestimmung des Troponins erfolgen. Das Ergebnis soll innerhalb 60 min verfügbar sein. Bei initial inkonklusivem Test sollte innerhalb 6–9 h eine zweite Bestimmung

erfolgen (bei hochsensitivem Troponinassay bereits nach 3 h). Gegebenenfalls ist nach 12–24 h eine erneute Bestimmung vorzunehmen (Empfehlungsgrad IA).

Das kardiale Troponin spielt eine zentrale Rolle für die Diagnosestellung und Risikoabschätzung. Es ermöglicht die Unterscheidung zwischen NSTEMI und instabiler Angina. Troponine weisen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die traditionellen Herzenzyme auf, wie z. B. die Kreatinkinase (CK) oder das Isoenzym MB (CK-MB). Es gibt keinen grundlegenden Unterschied zwischen der Bestimmung des Troponin T oder des Troponin I. Der diagnostische Schwellenwert für einen Myokardinfarkt ist definiert als das Vorliegen eines kardialen Troponinwerts oberhalb der 99. Perzentile eines normalen Vergleichskollektivs (oberer Grenzwert) unter Verwendung eines Assays mit einer Messtoleranz (Varianzkoeffizient) $\leq 10\%$ am oberen Grenzwert. Durch die kürzlich eingeführten hochsensitiven Troponinnachweise (hsTroponin) kann ein Myokardinfarkt bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz häufiger und früher nachgewiesen werden.

Der negative prädiktive Wert einer einzigen Bestimmung des hsTroponins bei Aufnahme beträgt $>95\%$. Durch eine zweite Bestimmung nach 3 h nähert sich die Sensitivität zur Detektion eines Myokardinfarkts der 100%-Marke. Durch die hohe Sensitivität lassen sich gering erhöhte Troponinwerte auch bei Patienten mit stabiler AP und bei gesunden Individuen finden. Chronische müssen daher von akuten Troponinerhöhungen unterschieden werden, und der Verlauf des Troponinwerts, ausgehend von der initialen Bestimmung, gewinnt Bedeutung. Insbesondere bei grenzwertigen Troponinwerten muss im Verlauf eine Veränderung auftreten, die die natürliche biologische Variation übertrifft (z. B. $>50\%$ Anstieg). Sie muss für jeden Troponinassay definiert werden. Ein Vorschlag für die Bewertung von hsTroponin T findet sich in **Abb. 2**. Erhöhte Troponinwerte werden auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen gefunden (**Tab. 1**), insbesondere bei Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert $>2,5$ mg/dl.

Kardiologie 2012 · 6:283–301 DOI 10.1007/s12181-012-0436-5

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2012

S. Achenbach · S. Szardien · U. Zeymer · S. Gielen · C.W. Hamm

Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung

Zusammenfassung

Das „Akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung“ (NSTEMI-ACS) umfasst hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung und des damit verbundenen Risikos ein außerordentlich großes Spektrum. Daher ist bei Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS neben der Sicherung der Diagnose auch eine Risikostratifizierung erforderlich, um eine adäquate weitere klinische Versorgung einzuleiten. Im September 2011 sind überarbeitete Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des NSTEMI-ACS erschienen. Wichtige Änderungen hinsichtlich der Diagnostik betreffen die Verwendung des hochsensitiven Troponins einschließlich der sich daraus ergebenden Möglichkeit eines „Fast-track“-Protokolls, den routinemäßig empfohlenen Einsatz der Echokardiographie und die Option zur Verwendung der CT-Koronarangiographie. Bezüglich der Risikostratifikation wird der Wert des GRACE Risk Score betont, zusätzlich ausdrücklich auf die

Relevanz von Blutungskomplikationen hingewiesen und der Einsatz des CRUSADE-Risikoscores für Blutungen empfohlen. Hinsichtlich der Therapie werden u. a. neue Empfehlungen zum Gebrauch von Thrombozytenaggregationshemmern und hinsichtlich der Zeitvorgaben zur invasiven Diagnostik (24 h für Hochrisikopatienten) gegeben. Der Kommentar zur ESC-Leitlinie bzgl. Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung fasst den Inhalt des Originaldokuments zusammen, weist auf relevante Neuerungen hin und berücksichtigt dabei spezielle Aspekte aus deutscher Sicht.

Schlüsselwörter

Leitlinie · Akutes Koronarsyndrom · Koronare Herzerkrankung · Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) · Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI)

Comments on the guidelines of the European Society for Cardiology (ESC) on diagnostics and therapy of non-ST-elevation acute coronary syndrome

Abstract

Non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) comprise a wide spectrum of disease severities and mortality risks. Next to establishing the diagnosis, clinical management therefore also requires risk stratification in order to adequately select the intensity and urgency of further work-up and treatment. In September 2011 updated recommendations for the management of patients with NSTEMI-ACS were published by the European Society of Cardiology. Major innovations included the use of highly sensitive troponin assays, including the resulting possibility of establishing a fast-track protocol, the routine recommendation of echocardiography in all patients and the introduction of coronary computed tomography (CT) angiography as a possibility to rule out coro-

nary disease in selected individuals. The importance of risk stratification is emphasized throughout the document and routine use of the GRACE risk score as well as the CRUSADE bleeding risk score is encouraged. The recommendations reflect the availability of new antithrombotic agents and new timelines for invasive work-up are introduced. This comment in German summarizes the ESC guidelines and highlights relevant amendments as compared to the previous version.

Keywords

Guidelines · Acute coronary syndrome · Coronary artery disease · Non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) · Non-ST-elevation myocardial infarct (NSTEMI)

Bildgebende Verfahren

Die Echokardiographie ist das wichtigste nichtinvasive bildgebende Verfahren. Eine qualifizierte echokardiographische

Untersuchung sollte zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und zur Erkennung wichtiger Differenzialdiagnosen wie der Aortendissektion, Aortenklap-

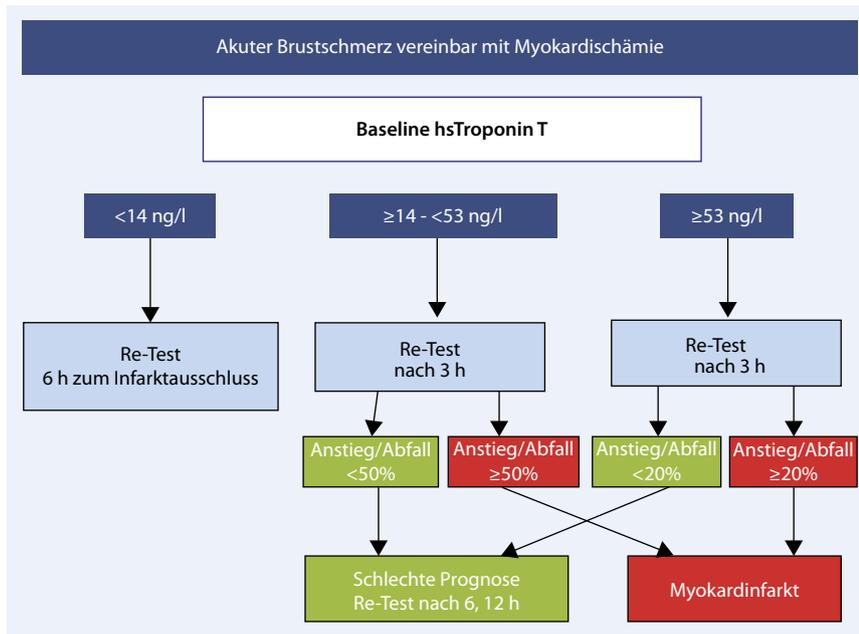


Abb. 2 Algorithmus zur Verwendung von hsTroponin T bei Verdacht auf ein ACS. hs hochsensitiv, ACS akutes Koronarsyndrom

penstenose oder Lungenembolie bei allen Patienten mit Verdacht auf NSTEMI-ACS in der Notaufnahme oder „chest pain unit“ durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IC). Im weiteren Verlauf soll bei Patienten ohne kardiale Biomarker und ohne charakteristische EKG-Veränderungen ein Ischämienachweis geführt werden (Empfehlungsgrad IA).

Die Mehrzeilen-CT kann bei geeigneten Patienten eingesetzt werden, um über die Darstellung der Koronararterien eine relevante koronare Herzerkrankung auszuschließen (Empfehlungsgrad IIa-B). Eine invasive Koronarangiographie sollte zu diagnostischen Zwecken bei Patienten mit hohem Risiko umgehend durchgeführt werden. Bei stabilen Patienten ohne wiederkehrende Angina, ohne Troponinerhöhung und EKG-Veränderungen sollte eine Koronarangiographie nur nach einem Ischämienachweis vorgenommen werden (Empfehlungsgrad IA). Der Zugangsort (femoral vs. radial) richtet sich nach der Expertise des Untersuchers; aufgrund der hohen Relevanz von Blutungskomplikationen sollte, ausreichende Erfahrung vorausgesetzt, der radiale Zugang jedoch bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko bevorzugt werden. Ein femoraler Zugang ist ggf. bei Patienten mit hämodynamisch instabiler Situation zu be-

vorzuziehen, um die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe zu erleichtern.

2.3 Differenzialdiagnosen

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

2.4 Risikostratifizierung

Zur Risikostratifizierung tragen bei:

- klinisches Bild (u. a. anhaltende Beschwerden, Tachykardie, Hypotension),
- EKG (ST-Streckensenkung, T-Negativierung),
- Ischämienachweis (durchzuführen nur bei Patienten ohne anhaltende Beschwerden),
- Biomarker (Troponin, aber auch „prain natriuretic peptide“ [BNP], ultrasensitives C-reaktives Protein [hsCRP], Hypoglykämie und Anämie),
- klinische Risikoscores (GRACE, <http://www.outcomes.org/grace>).

Zur Entscheidung über weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen ist eine Quantifizierung des Risikos nützlich. Die Verwendung des GRACE Risk Scores wird zur Risikostratifizierung bei Patienten mit NSTEMI-ACS empfohlen (Empfeh-

lungsgrad IB). Zudem wird die Verwendung des CRUSADE Bleeding Risk Score empfohlen (Empfehlungsgrad IB), um das Risiko einer Blutung im Rahmen eines NSTEMI-ACS abzuschätzen. Details sind zu finden unter <http://www.crusade-bleedingscore.org>.

Kommentar. Nach dem Vorbild der DGK-zertifizierten „chest pain units“ wird erstmals empfohlen, Patienten in entsprechenden spezialisierten Stationen zu untersuchen und zu behandeln.

Hinsichtlich der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms ergeben sich einige Änderungen im Vergleich zu den Leitlinien von 2007. Die zunehmende Empfindlichkeit der Troponinnachweise ermöglicht eine immer sensitivere Detektion eines Myokardschadens. Zum einen erlaubt das hochsensitive Troponin daher ein „3-h-Ausschlussprotokoll“ (Abb. 2). Zum anderen muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass auch bei Patienten ohne akutes Koronarsyndrom Troponinerhöhungen vorliegen können und der Troponinnachweis alleine kein hinreichendes Kriterium zur Diagnose eines NSTEMI ist. Der Verlauf des Troponins mit typischem „Rise-and-fall“-Muster ist gerade bei niedrigen Troponinwerten zu beachten. Die Unterscheidung in troponinnegative/-positive Patienten ist nicht mehr angemessen.

Neu ist die Forderung, dass bei allen Patienten mit Verdacht auf NSTEMI-ACS unmittelbar eine qualifizierte Echokardiographie durchzuführen ist (Empfehlungsgrad IC). Zur Identifikation wichtiger Differenzialdiagnosen und zur Risikoabschätzung (LV-Funktion?) ist dies sinnvoll, stellt aber besondere Anforderungen an Organisation und Logistik. Ebenfalls neu ist die Aufnahme der kardialen CT als empfohlenes Verfahren, mit dem relevante Koronararterienstenosen ausgeschlossen werden können (Empfehlungsgrad IIa). Sie wird als sinnvoll angesehen, wenn eine niedrige bis intermediäre Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung besteht und wenn Troponinwerte und EKG nicht pathologisch verändert sind. Sinnvoll eingesetzt werden kann aber die kardiale CT nur bei geeigneten Patienten (ausreichend niedrige Herzfrequenz, Fehlen von Arrhythmien), bei Verfügbarkeit eines geeigneten CT-Systems und bei Vorhandensein lokaler Expertise.

Tab. 1 Mögliche Ursachen einer nicht durch ein akutes Koronarsyndrom bedingten Troponinerhöhung^a

Chronische oder akute Niereninsuffizienz
Schwere Herzinsuffizienz – akut oder chronisch
Hypertensive Krise
Tachy- oder Bradyarrhythmien
Lungenembolie , schwere pulmonale Hypertonie
Entzündliche Erkrankungen, z. B. Myokarditis
Akute neurologische Erkrankungen, z. B. Apoplex oder Subarachnoidalblutung
Aortendissektion, Aortenklappenerkrankung oder hypertrophe Kardiomyopathie
Herzkontusion, Ablationstherapie, Schrittmacherstimulation, Kardioversion oder Endomyokardbiopsie
Hypothyreose
Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Infiltrative Myokardkrankungen wie Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose, Sklerodermie
Medikamenttoxizität, z. B. Adriamycin, 5-Fluorouracil, Herceptin, Schlangengifte
Verbrennungen, wenn >30% der Körperoberfläche betroffen sind
Rhabdomyolyse
Kritisch erkrankte Patienten, v. a. mit respiratorischer Insuffizienz und Sepsis
^a Halbfett gedruckt: häufige Ursachen.

Die Verwendung klinischer Scores hilft, das Mortalitätsrisiko von Patienten mit NSTEMI-ACS während des Krankenhausaufenthalts und der folgenden Monate abzuschätzen. Dem GRACE Risk Score wird gegenüber dem TIMI Risk Score der Vorzug gegeben, da er sich aus einem Register und nicht aus selektierten Studienpatienten ableitet und damit hinsichtlich des prädiktiven Werts überlegen ist. Blutungskomplikationen sind von ganz erheblicher prognostischer Bedeutung bei Patienten mit ACS, seien es intrakranielle oder retroperitoneale Blutungen unter Antikoagulation oder Blutungen im Rahmen des arteriellen Zugangs bei der PCI. Daher wurde in die Leitlinien die Ermittlung des CRUSADE Bleeding Risk Score als Empfehlung mit der IB neu aufgenommen. Neu ist schließlich auch die explizite Erwähnung des radialen Zugangs zur Koronarangiographie wegen der Vorteile bzgl. Blutungskomplikationen.

3. Therapie

3.1 Antiischämische Substanzen

Antiischämische Substanzen verringern entweder den myokardialen Sauerstoffbedarf (durch Reduktion von Herzfrequenz, Blutdruck, Vorlast oder myokardialer Kontraktilität) oder verbessern die myokardiale Sauerstoffversorgung (durch koronare Vasodilatation).

- Nitrate werden zur intravenösen oder oralen Gabe empfohlen, um eine Anginasymptomatik zu behandeln oder die Vorlast bei Herzinsuffizienz zu senken (IC).
- Betablocker werden bei allen Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion empfohlen, eine vorbestehende Therapie mit Betablockern sollte fortgeführt werden (IB). Eine intravenöse Betablockertherapie bei Aufnahme ist bei Patienten mit Tachykardie oder Hypertension zu erwägen (IIa-C). Betablocker sollten bei aktuell kardial dekompensierten Patienten (Killip-Klasse ≥ 3) nicht verabreicht werden.
- Kalziumantagonisten sind empfohlen zur symptomatischen Behandlung bei Patienten mit fortbestehender Angina unter Nitraten und Betablockern (Dihydropyridintyp wie z. B. Nifedipin, Empfehlungsgrad IB), bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Betablocker (Benzothiazepintyp wie z. B. Diltiazem oder Phenylalkylamine wie z. B. Verapamil, Empfehlungsgrad IB) und bei Patienten mit vasospastischer Angina (IC).

3.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS) sollte bei Aufnahme in einer Dosis von 150–300 mg (in

Deutschland eher 250–500 mg i.v.) appliziert und anschließend mit 75–100 mg/Tag weitergeführt werden (Empfehlungsgrad IA). Acetylsalicylsäure sollte nicht mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAID) kombiniert werden (Empfehlungsgrad IIIC).

P2Y₁₂-Rezeptorblocker, zusätzlich zu ASS über einen Zeitraum von 12 Monaten gegeben, verbessern die Prognose von Patienten mit NSTEMI-ACS. Mit Ticagrelor und Prasugrel sind 2 Substanzen verfügbar geworden, die im direkten Vergleich zu Clopidogrel eine Mortalitäts-senkung (Ticagrelor) bzw. eine Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nichttödlichem Infarkt und Schlaganfall (Ticagrelor, Prasugrel) bewirkten. Prasugrel zeigte keine Vorteile bei Patienten <60 kg oder >75 Jahre und Nachteile bei Patienten mit zurückliegendem Schlaganfall oder TIA. Einen Überblick über die verfügbaren P2Y₁₂-Inhibitoren gibt **Tab. 3**.

Ticagrelor wird mit einer Startdosis von 180 mg und einer Erhaltungsdosis von 2-mal 90 mg für alle Patienten mit moderatem bis hohem Risiko (z. B. erhöhtes Troponin) empfohlen. Dies gilt auch für konservativ therapierte Patienten und solche, die zuvor Clopidogrel einnahmen (Empfehlungsgrad IB).

Prasugrel wird mit einer Startdosis von 60 mg und einer Erhaltungsdosis von 10 mg/Tag bei Patienten ohne Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂ Rezeptorantagonisten empfohlen, wenn eine PCI geplant ist und kein erhöhtes Risiko lebensbedrohlicher Blutungen sowie keine Kontraindikationen vorliegen (Alter >75 Jahre, Körpergewicht <60 kg, zurückliegender Apoplex/transitorische ischämische Attacke [TIA], Empfehlungsgrad IB). Prasugrel war insbesondere bei Patienten mit Diabetes wirksamer als Clopidogrel.

Clopidogrel wird mit einer Startdosis von 300 mg und Erhaltungsdosis von 75 mg empfohlen, wenn Prasugrel und Ticagrelor nicht gegeben werden können (Empfehlungsgrad IA). Eine Startdosis von 600 mg bzw. die zusätzliche Gabe von 300 mg, falls die initiale Startdosis 300 mg betrug, wird bei Patienten mit vorgesehener PCI empfohlen, wenn Ticagrelor und Prasugrel nicht gegeben werden können (Empfehlungsgrad IB). Wird mit Clopi-

Tab. 2 Kardiale und nichtkardiale Differenzialdiagnosen des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung					
Kardial	Pulmonal	Hämatologisch	Vaskulär	Gastrointestinal	Orthopädisch/ infektiös
Myokarditis	Lungenembolie	Sichelzellkrise	Aortendissektion	Ösophagusspasmus	Bandscheibenerkrankung
Perikarditis	Lungeninfarkt	Anämie	Aortenaneurysma	Ösophagitis	Rippenfraktur
Kardiomyopathie	Pneumonie/ Pneumonitis		Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Gastrointestinales Ulkusleiden	Muskelverletzung/ entzündung
Klappenvitien	Pneumothorax			Pankreatitis	Kostochondritis
Tako-Tsubo- Kardiomyopathie				Cholezystitis	Herpes zoster
Kardiales Trauma					
Vorhofflimmern					

Tab. 3 P2Y ₁₂ -Inhibitoren			
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Klasse	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyridine
Reversibilität	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel
Aktivierung	Prodrug, durch Metabolismus beeinflusst	Prodrug, nicht durch Metabolismus beeinflusst	Aktive Substanz
Wirkbeginn ^a	2–4 h	30 min	30 min
Wirkdauer (Tage)	3–10	5–10	3–4
Absetzen vor großen chirurgischen Eingriffen (Tage)	5	7	5

^a50% Hemmung der Thrombozytenaggregation.

dogrel behandelt, ist eine Erhaltungsdosis von 150 mg täglich für die ersten 7 Tage zu erwägen (Empfehlungsgrad IIa-B).

Die Gabe von P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten sollte vor einer elektiven Operation (einschließlich aortokoronarer Bypassoperation) zumindest 5 Tage (Clopidogrel und Ticagrelor) bzw. 7 Tage (Prasugrel) abgesetzt werden (Empfehlungsgrad IIa-C). Nach der Operation sollte die Medikation so schnell wie möglich wieder aufgenommen werden (Empfehlungsgrad IIa-B). Die Testung der Thrombozytenfunktion zur Anpassung der Clopidogrel-dosis wird nur in Ausnahmefällen empfohlen (IIb-B).

Bei der kombinierten Gabe von Acetylsalicylsäure und P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten wird bei Patienten mit einer Ulkusanamnese oder zurückliegender GI-Blutung die prophylaktische Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren (möglichst nicht Omeprazol) empfohlen (Empfehlungsgrad IA), bei Patienten mit Risikofaktoren sollte sie erwogen werden.

Die Bedeutung der GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist im Vergleich zu

den Leitlinien von 2007 zurückgegangen. Dies liegt v. a. daran, dass mit Ticagrelor und Prasugrel effektivere orale Medikamente zur Plättchenaggregationshemmung vorliegen. Zudem sind Blutungsergebnisse unter der Medikation mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowohl in klinischen Studien, noch mehr aber im klinischen Alltag erhöht. Die generelle „Upstreamtherapie“, also ein Beginn vor einer PCI, zeigt keine Vorteile gegenüber dem Beginn während der Intervention.

Die Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wird deshalb bei Patienten, die bereits mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung therapiert werden und eine PCI mit erhöhtem Risiko erhalten (Troponinerhöhung, sichtbarer Thrombus) mit dem Grad IB empfohlen. Bei Hochrisikopatienten ohne Vorbehandlung mit P2Y₁₂-Inhibitoren kann zusätzlich zu ASS die Gabe von Eptifibatide oder Tirofiban erwogen werden (IIa-C). Sind Hochrisikopatienten bereits mit ASS und P2Y₁₂ Rezeptorantagonisten vorbehandelt, sollte die Zugabe von Eptifibatide oder Tirofiban allenfalls bei fort-

bestehender Ischämie und nur bei niedrigem Blutungsrisiko erwogen werden (IIb-C). Eine Routinebehandlung von Patienten vor einer geplanten Angiographie oder die Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer konservativen Therapiestrategie werden nicht empfohlen (IIIa).

3.3 Antikoagulanzen

Alle Patienten mit NSTEMI-ACS sollten zusätzlich zu Thrombozytenaggregationshemmern auch Antikoagulanzen erhalten (Empfehlungsgrad IA). Diverse Antikoagulanzen, die an verschiedenen Stellen der Gerinnungskaskade ansetzen, wurden hinsichtlich der Effektivität beim NSTEMI-ACS überprüft.

Fondaparinux, ein direkter Antagonist des aktivierten Faktor X (Faktor Xa), der bei subkutaner Gabe vollständig resorbiert wird, ist mit einer Dosis von 2,5 mg/Tag aufgrund des optimalen Effektivitäts-/Sicherheitsprofils zu bevorzugen (Empfehlungsgrad IA). Im Falle einer PCI muss unter Therapie mit Fondaparinux zusätzlich ein Bolus unfraktionierten Heparins gegeben werden (Empfehlungsgrad IB). Die Gabe des niedermolekularen Heparins Enoxaparin ist in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich empfohlen, wenn Fondaparinux nicht verfügbar ist (Empfehlungsgrad IB). Sind beide zuvor genannten Substanzen nicht verfügbar, wird die Gabe unfraktionierten Heparins (Ziel-PTT [partielle Thromboplastinzeit] 50–70 s) oder eine äquivalente Dosis anderer niedermolekularer Heparine empfohlen (IC). Vor allem bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist bei frühinvasiver Strategie die Gabe von Bi-

valirudin, eines direkten Thrombininhibitors, als Alternative zum unfractionierten Heparin oder niedermolekularen Heparinen in Kombination mit GP-IIa/IIIb-Rezeptorantagonisten empfohlen (IB), da Bivalirudin mit einer geringeren Rate an Blutungskomplikationen einhergeht. Es ist möglich, während der PCI von Heparinen auf Bivalirudin zu wechseln.

Nach einer invasiven Prozedur hingegen sollte das Absetzen der Antikoagulation, soweit nicht aus anderem Grund erforderlich, erwogen werden (IIa-C). Wenn Patienten rein konservativ behandelt werden, soll die gewählte Antikoagulation bis zur Klinikentlassung beibehalten werden (IA).

Ein besonderes Problem stellt die Antikoagulation und antithrombozytäre Medikation bei Patienten dar, die unter Langzeitbehandlung mit Antikoagulanzen (Vitamin-K-Antagonisten, Marcumar) stehen. Dies sind immerhin etwa 6–8% aller Patienten mit NSTEMI-ACS. Die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern und Marcumar ist mit einem 3- bis 4-fach erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Aus diesem Grund sollten antiproliferativ beschichtete Stents nur sehr zurückhaltend eingesetzt und im Falle einer erneut notwendigen Angiographie der radiale Zugang bevorzugt werden. In der Akutsituation sollte die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten unterbrochen und eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen in der empfohlenen Dosierung vorgenommen werden, wenn die INR <2,0 beträgt. Langfristig sollte die INR unter einer kombinierten Therapie auf 2,0–2,5 eingestellt werden. Eine Tripletherapie sollte so kurz wie möglich verordnet und während dieses Zeitraums durch die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors ergänzt werden.

Kommentar. Mit Ticagrelor und Prasugrel sind 2 neue antithrombozytäre Medikamente verfügbar, die aufgrund ihrer zuverlässigeren Wirkung beim akuten Koronarsyndrom Clopidogrel vorzuziehen sind. Prasugrel in der TRITON-TIMI-38-Studie und Ticagrelor in der PLATO-Studie zeigten beide eine geringere Rate des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Infarkt und Schlagan-

fall und Ticagrelor zudem bei Patienten mit positivem Troponin eine geringere Mortalität als Clopidogrel. Ein Vorteil stellte sich insbesondere bei Patienten mit Diabetes heraus, aber bei einigen Patientenkollektiven eine erhöhte Blutungsrate im Vergleich zum Clopidogrel. Bei nicht bypassoperierten Patienten wurde eine vergleichbare Erhöhung der schweren Blutungen unter Ticagrelor und Prasugrel gesehen. Dies unterstreicht die oft schwierige Balance zwischen einem günstigen Effekt hinsichtlich erneuter Ischämien und Infarkte, aber einem erhöhten Blutungsrisiko bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms. Insbesondere zeigt sich dies auch bei den Antikoagulanzen, unter denen Fondaparinux wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils (Halbierung der Blutungskomplikationen) als auch bei invasiver Strategie bevorzugt genannt wird, sofern während der PCI unfractioniertes Heparin dazu gegeben wird.

GP-IIa/IIIb-Rezeptorantagonisten haben durch die Verfügbarkeit von Prasugrel und Ticagrelor an Bedeutung verloren und werden nur noch bei Hochrisikopatienten, d. h. mit erhöhtem Troponin oder angiographisch intrakoronarer Thrombuslast, empfohlen. Eine routinemäßige „Upstreamtherapie“ vor PCI wird nicht empfohlen, wenn Patienten mit P2Y₁₂ Rezeptorantagonisten behandelt sind, ausgenommen bei Hochrisikopatienten (IIb-C). Ermöglicht wird jedoch die Gabe für Patienten ohne eine orale duale Plättchenhemmung, d. h. eher in klinischen Ausnahmesituationen (z. B. intubierte Patienten, wahrscheinliche Koronararterienbypass(CABG)-Operation, Empfehlungsgrad IIa-C).

Es bestehen 2 besondere Probleme bei der Therapie mit antithrombozytären Medikamenten. Dies ist zum einen das Blutungsrisiko bei akut notwendiger Bypassoperation, das unter P2Y₁₂-Antagonisten deutlich erhöht ist. Wegen des schnellen Wirkungseintritts von Ticagrelor und Prasugrel wird deshalb bei Patienten, die einer umgehenden invasiven Diagnostik zugeführt werden, in der klinischen Praxis die Gabe von Ticagrelor und Prasugrel vermieden. Die Medikamente werden vielfach erst unmittelbar nach einer PCI gegeben, wenn geklärt ist, dass eine akute Bypassoperation nicht notwendig ist. Dies ist nur unvollständig durch die Studienlage gestützt, scheint aber ein praktikabler Weg, voraus-

gesetzt, die Angiographie kann sofort erfolgen. Die Gabe von Clopidogrel prästationär durch den Notarzt erscheint nicht mehr gerechtfertigt, da durch die Gabe der neueren Substanzen im Katheterlabor ein schnellerer Wirkungseintritt erreicht werden kann. Für die prästationäre Gabe von Ticagrelor oder Prasugrel gibt es keine Daten, sie wird aber derzeit in Studien untersucht.

Zum anderen bleibt unverändert das Problem der Tripletherapie bei Patienten mit Indikation zur dauerhaften Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Die Datenlage ist nicht ausreichend, sodass sich die ESC-Leitlinien auf Expertenempfehlungen stützen. Die Verwendung von Ticagrelor erscheint wegen der kürzeren Wirkdauer u. U. vorteilhaft, dies ist bisher aber noch nicht systematisch untersucht.

3.4 Revaskularisation

Die Revaskularisation beim akuten Koronarsyndrom – PCI oder aortokoronare Bypass(ACB)-Operation – hat symptomatische und prognostische Ziele. Patienten mit NSTEMI-ACS sind eine heterogene Population hinsichtlich Risiko und Prognose. Sie reicht von Patienten mit sehr niedrigem Risiko, die am meisten von einer konservativen Therapie mit selektivem invasivem Vorgehen profitieren, bis hin zu Patienten mit hohem Risiko für Mortalität und kardiale Ereignisse, die umgehend einer Angiographie und Revaskularisation zugeführt werden sollten. Die schnelle Risikostratifizierung ist deshalb entscheidend. Sie kann anhand akzeptierter Hochrisikokriterien (■ **Tab. 4**) oder anhand von Risikoscores (GRACE Risk Score) erfolgen.

Die invasive Strategie ist besonders vorteilhaft bei Patienten mit positiven Biomarkern. Der optimale Zeitpunkt einer invasiven Diagnostik wird weiterhin diskutiert. Während einige Studien und Register ein erhöhtes Risiko bei früher Angiographie nachweisen, sprechen die Ergebnisse mehrerer anderer Untersuchungen und auch von Metaanalysen für das frühzeitige invasive Vorgehen, von einigen Untergruppen abgesehen, wie z. B. biomarkerneutigen Frauen.

Einige Patientengruppen mit besonders hohem Risiko, wie z. B. Patienten mit anhaltender AP, akuter Herzinsuffi-

Tab. 4 Kriterien für hohes Risiko mit Indikation zum invasiven Vorgehen bei NSTEMI-ACS	
Primär	Relevanter Anstieg oder Abfall des Troponins ^a Dynamische Veränderungen der ST-Strecke oder T-Welle (symptomatisch oder klinisch stumm)
Sekundär	Diabetes mellitus Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73m ²) Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion <40%) Frühe Postinfarktangiina Kurz zurückliegende PCI Zurückliegende ACB-Operation Mittlerer bis hoher GRACE Risk Score

^aAnstieg und Abfall von Troponin in Abhängigkeit von der Präzision des verwendeten Assays. NSTEMI-ACS akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, eGFR abgeschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate, PCI „percutaneous coronary intervention“, ACB aortokoronarer Bypass.

Tab. 5 Empfehlungen zur Sekundärprävention	
Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Betablocker bei allen Patienten mit reduzierter LV-Funktion (LV-EF ≤40%)	IA
ACE-Hemmer innerhalb 24 h bei allen Patienten mit LV-EF ≤40% oder Herzinsuffizienz, Diabetes, Hypertonie, Niereninsuffizienz	IA
ACE-Hemmer bei allen anderen Patienten	IB
Angiotensinrezeptorantagonisten bei Patienten mit Intoleranz gegen ACE-Hemmer	IB
Eplerenon bei Patienten nach Myokardinfarkt unter ACE-Hemmer-Therapie und Betablockade, mit LV-EF ≤35% und Diabetes oder Herzinsuffizienz, aber ohne relevante Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin >2,5 mg/dl bei Männern und >2,0 mg/dl bei Frauen) und ohne Hyperkaliämie	IA
Eine Statintherapie mit Zielwert LDL-Cholesterin <70 mg/dl (<1,8 mmol/l), zu beginnen früh nach der Klinikaufnahme	IB

LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LDL „low density lipoprotein“.

zient, hämodynamischer Instabilität oder lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien finden sich nicht in randomisierten Studien. Sie sollten einer *sofortigen invasiven Diagnostik* zugeführt werden (<2 h), unabhängig vom EKG oder dem Vorliegen von Biomarkern (Empfehlungsgrad IC).

Abgesehen von diesen Patientengruppen mit unmittelbarer Gefährdung sollten auch Patienten mit hohem Risiko aufgrund eines hohen GRACE Risk Scores (>140) oder zumindest einem primären Hochrisikokriterium (■ Tab. 4) einer *invasiven Angiographie innerhalb 24 h* zugeführt werden (IA). Gegebenenfalls erfordert dies die dringliche Verlegung in ein Zentrum mit der Möglichkeit zur Koronarangiographie und -revaskularisation.

Ein *invasives Vorgehen innerhalb 72 h* ist bei Patienten mit einem GRACE Risk Score <140, aber zumindest einem Kriterium der ■ Tab. 4 indiziert (IA). Bei Patienten mit niedrigem Risiko soll vor der

invasiven Diagnostik ein Ischämienachweis erfolgen (IA).

Zur Revaskularisationsstrategie – PCI vs. ACB-Operation – liegen für Patienten mit NSTEMI-ACS keine randomisierten Studien vor. Die Entscheidung sollte bei stabilen Patienten in gleicher Art wie bei stabiler koronarer Herzerkrankung getroffen werden [4]. Bei Eingefäßerkrankung wird in der Regel eine Ad-hoc-PCI erfolgen. Bei Mehrgefäßerkrankung (etwa 50% der Patienten mit NSTEMI-ACS) ist die Entscheidung komplexer. Die Möglichkeiten umfassen die PCI nur der „culprit lesion“, die Mehrgefäß-PCI, die ACB-Operation oder ggf. ein kombiniertes Vorgehen. Die Strategie sollte anhand klinischer Begleitumstände und angiographischer Kriterien erfolgen (z. B. SYNTAX Score) und das örtliche „Herzteamprotokoll“ berücksichtigen (IC). Die Revaskularisation nicht signifikanter Stenosen im Sinne eines „plaque sealing“ ist nicht empfohlen (IIIA).

Die Verwendung antiproliferativ beschichteter Stents (DES) im Vergleich zu unbeschichteten Stents wurde für Patienten mit NSTEMI-ACS nicht explizit geprüft. Allerdings ist die Verwendung von DES sicher und es sollten daher die gleichen Entscheidungskriterien angewendet werden wie bei stabilen Patienten (Empfehlungsgrad IA). Unabhängig vom implantierten Stenttyp sollte die duale Thrombozytenaggregation über 12 Monate beibehalten werden. Eine Ausnahme bilden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und Patienten unter oraler Dauerantikoagulation, bei denen eine individuelle Abschätzung von Nutzen und Risiko erforderlich ist. Gegebenenfalls sollten BMS implantiert, eine alleinige Ballondilatation oder eine ACB-Operation vorgenommen werden, um die Dauer der Tripletherapie auf einen Monat begrenzen zu können. Für die Aspirationsthorbektomie liegen bei Patienten mit NSTEMI-ACS keine Daten vor.

Kommentar. *Hinsichtlich des invasiven Vorgehens und der Strategie der Revaskularisation sind in den neuen Leitlinien erstmals primäre und sekundäre Kriterien für ein invasives Vorgehen definiert. Neu ist die Definition einer Patientengruppe, die innerhalb von 24 h invasiv abgeklärt werden sollte. Die Rolle des „Herzteams“, eines interdisziplinären Teams zur Entscheidungsfindung hinsichtlich PCI vs. ACB-Operation, wird in den neuen Leitlinien in Anlehnung an die ESC-Revaskularisationsleitlinien erwähnt, um die institutionelle Einrichtung eines solchen Teams weiter zu fördern. Weiterhin wird die PCI nicht signifikanter Stenosen abgelehnt. Ebenso wird die invasive Angiographie bei Patienten mit niedrigem Risiko und ohne Ischämienachweis unverändert nicht empfohlen.*

4. Spezielle Patientengruppen

Bestimmte Patientengruppen benötigen wegen eines erhöhten Risikos oder wegen des besonderen Risikos von Komplikationen eine besondere Behandlungsstrategie. Für einige Subpopulationen wurden daher gesonderte Empfehlungen formuliert.

Tab. 6 Initiale Therapiemaßnahmen

Sauerstoff	Gabe per Nasensonde oder Maske (4–8 l/min), wenn die Sauerstoffsättigung <90% beträgt
Nitrate	Sublingual oder intravenös (Vorsicht bei systolischem Blutdruck <90 mm Hg)
Morphin	3–5 mg intravenös oder subkutan bei starken Schmerzen

4.1 Höheres Lebensalter

Ab dem 5. Lebensjahrzehnt steigt mit jedem Lebensjahrzehnt das kardiale Risiko deutlich an. Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition für „ältere“ Patienten. Traditionell wurde eine Altersgrenze von 65 Jahren eingesetzt, aber ein Alter >75 oder gar >80 Jahre erscheint eher angemessen. In europäischen Registern weisen 27–34% der Patienten mit NSTEMI-ACS ein Alter von mehr als 75 Jahren auf. In wissenschaftlichen Studien sind sie allerdings unterrepräsentiert.

Das Alter ist einer der wichtigsten Prädiktoren erhöhten Risikos beim NSTEMI-ACS. Zudem treten bei älteren Patienten häufig Komorbiditäten auf. Nierenfunktionsstörungen spielen eine besondere Rolle. Durch die renale Ausscheidung antithrombotischer Medikamente und aufgrund einer intrinsisch erhöhten Blutungsneigung spielt das Vermeiden von Blutungskomplikationen bei älteren Patienten eine besondere Rolle. Auswahl und Dosierung antithrombotischer Medikamente sollten daher sorgfältig abgewogen werden (Empfehlungsgrad IC).

Wegen der oft unspezifischen Beschwerden älterer Patienten sollte die Diagnostik schon bei einem geringeren Verdacht als bei jüngeren Patienten erfolgen (IC). Wegen des hohen Risikos profitieren ältere Patienten in besonderem Maß von einer invasiven Strategie. Bei älteren Patienten sollte daher nach sorgfältiger Abwägung des Risikos – insbesondere von Blutungen und Transfusionen – ein frühes invasives Vorgehen mit der Option zur interventionellen Revaskularisation erwogen werden (IIa-B).

Alle Therapieentscheidungen sollten dabei aber auf jeden Fall die geschätzte Lebenserwartung und die Lebensqualität,

Begleiterkrankungen und Wünsche des Patienten berücksichtigen (IC).

4.2 Geschlecht

Frauen mit NSTEMI-ACS sind im Mittel älter als Männer, weisen häufiger eine Herzinsuffizienz und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus auf. Atypische Beschwerden sind häufiger, und das Blutungsrisiko ist bei Frauen erhöht. Allerdings zeigt sich bei Männern und Frauen eine ähnliche Prognose, und bei älteren Patienten ist die Prognose von Frauen sogar besser als bei Männern. Insgesamt jedoch sollten Diagnose und Therapie unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, bei Männern und Frauen identisch erfolgen (IB).

4.3 Diabetes mellitus

Im Euro Heart Survey hatten 37% aller Patienten mit NSTEMI-ACS einen bekannten oder neu diagnostizierten Diabetes mellitus. Diabetes ist ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität beim NSTEMI-ACS, das Mortalitätsrisiko ist um den Faktor 2 erhöht. Die Behandlungsqualität in Registern ist bei Diabetikern schlechter, sie erhalten seltener eine antithrombotische Medikation und werden seltener revaskularisiert.

Bei allen Patienten mit NSTEMI-ACS sollte eine Untersuchung zur Feststellung eines Diabetes mellitus erfolgen (Empfehlungsgrad IC). Die Blutzuckerspiegel sollten engmaschig überwacht und eine Hyperglykämie in der akuten Phase vermieden werden, aber ein zu strenges Regime der Insulintherapie kann zu Hypoglykämien führen. Daher sollten die Behandlungsalgorithmen so gewählt werden, dass sowohl eine exzessive Hyperglykämie (>180–200 mg/dl) als auch eine Hypoglykämie (<90 mg/dl) vermieden werden (IB).

Diabetes ist eines der Hochrisikokriterien bei NSTEMI-ACS. Daher sollte bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus eine invasive Strategie gewählt werden (IA). Zur Revaskularisation sollten DES gegenüber BMS bevorzugt werden (IA). Bei Patienten mit Hauptstammstenose und fortgeschrittener Mehrgefäßerkrankung wird empfohlen, der ACB-Operation der Vor-

zug zu geben (IA), auch wenn die zugrunde liegenden Studien zum größten Teil Patienten mit stabiler Angina pectoris einschlossen.

Nach Kontrastmittelgabe sollte bei Patienten mit Diabetes die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (IC). Es liegen keine Daten vor, die eine Verschiebung der invasiven Diagnostik bei Patienten mit Metformintherapie begründen würden.

Hinsichtlich der antithrombotischen Therapie existieren keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes (IC). Diabetes spricht eher für Prasugrel oder Ticagrelor als für Clopidogrel.

4.4 Niereninsuffizienz

Patienten mit Niereninsuffizienz weisen bei NSTEMI-ACS häufig atypische Beschwerden und eine Herzinsuffizienz auf. Die Niereninsuffizienz ist mit deutlich schlechterer Prognose assoziiert, und Patienten mit Niereninsuffizienz erhalten häufig keine leitliniengerechte Therapie.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht bei 30–40% der Patienten mit NSTEMI-ACS. Auch Kreatininwerte im oder nur knapp oberhalb des Normbereichs sind bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich. Die Nierenfunktion sollte deshalb mittels Kreatininclearance ermittelt oder mittels eGFR geschätzt werden, insbesondere bei älteren Patienten, Frauen und Patienten mit geringem Körpergewicht (Empfehlungsgrad IC).

Patienten mit Niereninsuffizienz sollten die gleiche Therapie des NSTEMI-ACS erhalten wie Patienten mit normaler Nierenfunktion, allerdings muss die Dosis insbesondere der antithrombotischen Medikation angepasst werden, um Blutungen zu vermeiden (IB).

Für Prasugrel und Ticagrelor ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Enoxaparin muss bei Kreatininclearance <30 ml/min auf 1 mg/kg/Tag reduziert werden. Fondaparinux ist bei einer Kreatininclearance <20 ml/min kontraindiziert. Es ist das bevorzugte Antikoagulum bei einer Kreatininclearance zwischen 30 und 60 ml/min. Im Zweifelsfall sollte unfractioniertes Heparin eingesetzt werden (IB).

Tab. 7 Checkliste der Behandlung, wenn die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms wahrscheinlich erscheint

Acetylsalicylsäure	Initiale Dosis 150–300 mg in einer nicht magensaftresistenten Form, gefolgt von 75–100 mg/Tag (intravenöse Gabe 250–500 mg akzeptabel)
P2Y₁₂-Inhibitor	Startdosis Ticagrelor oder Clopidogrel
Antikoagulation	Auswahl aus verschiedenen Optionen entsprechend der gewählten Strategie: - Fondaparinux s.c. 2,5 mg/Tag - Enoxaparin s.c. 2-mal 1 mg/kgKG/Tag - Unfraktioniertes Heparin i.v.-Bolus 60–70 IE/kgKG (maximal 5000 IE), gefolgt von einer Dauerinfusion von 12–15 IE/kgKG (maximal 1000 IE/h), mit dem Zielwert einer aPTT des 1,5- bis 2,5-fachen Normalwerts - Bivalirudin ist nur bei Patienten mit einer geplanten invasiven Strategie indiziert
Orale Betablocker	Falls der Patient tachykard oder hypertensiv ohne Zeichen der Herzinsuffizienz ist

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

Tab. 8 Checkliste für die antithrombotische Behandlung vor PCI

Acetylsalicylsäure	Startdosis vor PCI bestätigen
P2Y₁₂-Inhibitor	Startdosis von Ticagrelor oder Clopidogrel vor PCI bestätigen. Falls keine Vorbehandlung mit P2Y ₁₂ -Inhibitor stattfand, sollte auch Prasugrel erwogen werden (falls <75 Jahre, >60 kg, kein früherer Apoplex oder TIA)
Antikoagulation	Vorbehandelt mit Fondaparinux: unfraktioniertes Heparin für PCI hinzugeben Vorbehandelt mit Enoxaparin: zusätzliche Dosis Enoxaparin, falls indiziert Vorbehandelt mit unfraktioniertem Heparin: auf ACT >250 s titrieren oder auf Bivalirudin wechseln (Bolus 0,1 mg/kgKG, gefolgt von 0,25 mg/kgKG/h)
GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist	Tirofiban oder Eptifibatide bei Patienten mit Hochrisikoanatomie oder Troponinerhöhung erwägen Abciximab nur vor PCI bei Hochrisikopatienten

PCI „percutaneous coronary intervention“, TIA transitorische ischämische Attacke, ACT „activated clotting time“.

Bivalirudin, Eptifibatide und Tirofiban erfordern ebenfalls eine Dosisanpassung bei reduzierter Nierenfunktion. Für Abciximab und für Clopidogrel existieren keine Daten.

Eine invasive Strategie scheint bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorteilhaft zu sein, die Datenlage ist aber eingeschränkt. Niereninsuffizienz ist eines der sekundären Hochrisikokriterien, bei denen eine invasive Strategie empfohlen wird. Im Zusammenhang mit der invasiven Diagnostik werden die Hydrierung, die Verwendung niedrig- oder isosmolarer Kontrastmittel und eine Begrenzung des Kontrastmittelvolumens (<4 ml/kg) empfohlen (IB). Eine Revascularisation mittels PCI oder ACB-OP ist bei sorgfältiger Abschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses in Abhängigkeit

vom Schweregrad der Niereninsuffizienz empfohlen (IB).

4.5 Linksherzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist eine häufige Komplikation des NSTEMI-ACS, insbesondere bei älteren Patienten. Die Beurteilung der Troponine ist differenzialdiagnostisch schwierig, da auch eine akute Herzinsuffizienz zum Troponinanstieg führen kann.

Patienten mit Herzinsuffizienz erhalten weniger häufig eine adäquate und evidenzbasierte Therapie. Betablocker und ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker (ARB) sollten bei allen Patienten mit NSTEMI-ACS und LV-Dysfunktion, Aldosteronantagonisten (bevorzugt Eplerenon) bei LV-Dysfunktion und klinischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Empfehlungsgrad IA).

Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion sollten nach Möglichkeit revascularisiert werden (IA), und bei hochgradig reduzierter LV-Funktion sollte nach einem Monat die Indikation zur ICD-Therapie (implantierbare Defibrillatoren) überprüft werden (IIa-B).

4.6 Patienten ohne signifikante Koronararterienstenosen

Etwa 15% der Patienten mit NSTEMI-ACS weisen in der Koronarangiographie normale Koronargefäße oder nicht signifikante Stenosen auf. Die Diagnose wird hierdurch in Frage gestellt, aber trotzdem können ST-Streckenveränderungen und die Freisetzung von Biomarkern durch eine Myokardnekrose bedingt sein und müssen nicht notwendigerweise einer falsch-positiven Diagnose entsprechen. Als Ursache werden in den ESC-Leitlinien die spontane Lyse eines intrakoronaren Thrombus, Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina), Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, das „Syndrom X“ (mit sehr guter Prognose) und in seltenen Fällen Koronarembolien diskutiert.

4.7 Anämie, Blutungen und Transfusion

Eine Anämie geht mit erhöhter Komplikationsrate bei allen Formen des ACS einher. Dies hält auch über den akuten Klinikaufenthalt hinaus an. Wissenschaftliche Studien zum Management von Patienten mit NSTEMI-ACS und Anämie existieren nicht. Aufgrund des mit der Anämie einhergehenden erheblich erhöhten Risikos sowohl für Ischämie- als auch für Blutungsereignisse wird jedoch die Bestimmung des Hämoglobinwerts zur Risikostratifizierung bei allen Patienten empfohlen (IB). Ebenso sollte bei allen Patienten das individuelle Blutungsrisiko durch entsprechende Risikoscores ermittelt werden (IC).

Gastrointestinale Hämorrhagien sind bei etwa 50% aller Patienten mit Blutungen die zugrunde liegende Ursache. Patienten mit erhöhtem Risiko für GI-Blutungen sollten daher eine Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren erhalten (IB).

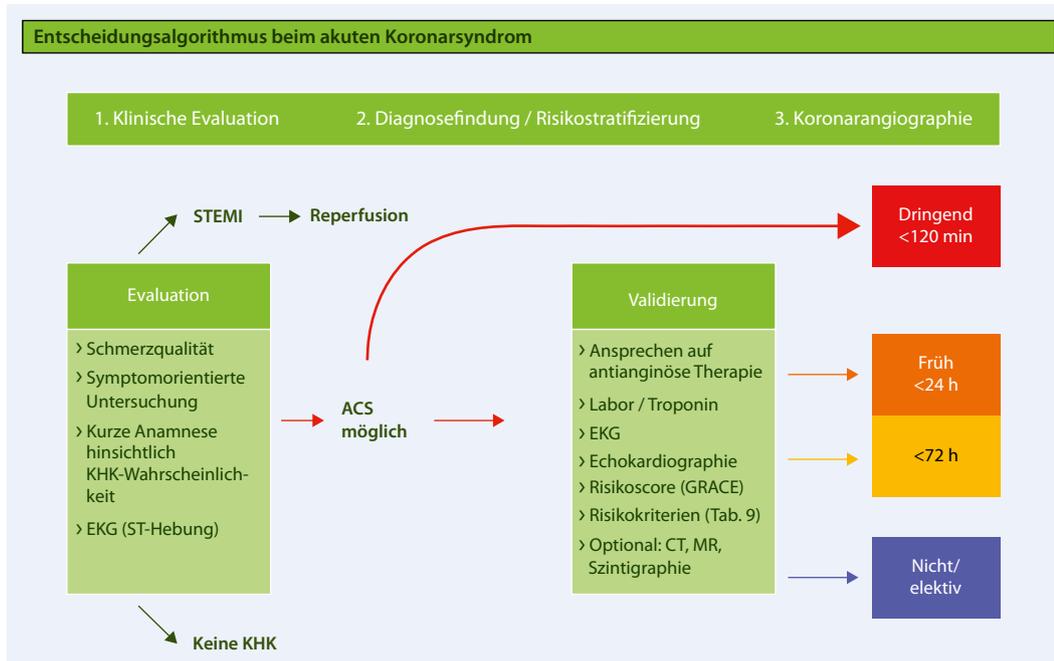


Abb. 3 ◀ Therapiestrategie beim NSTE-ACS. STE-MI, ST-elevation myocardial infarction; KHK koronare Herzkrankheit, ACS akutes Koronarsyndrom

Bei geringgradigen Blutungen sollte die Behandlung des NSTE-ACS unverändert fortgeführt werden (IC). Bei schweren Blutungen, die nicht anders zu kontrollieren sind, muss allerdings die antithrombozytäre und gerinnungshemmende Therapie unterbrochen werden (IC).

Neben den hämodynamischen Konsequenzen und notwendigen Unterbrechung der antithrombozytären und antithrombotischen Medikation werden prothrombotische und proinflammatorische Effekte der Blutung sowie auch direkte negative Effekte einer Bluttransfusion als Ursache der schlechteren Prognose bei Patienten mit Blutungen diskutiert. Daher sollte eine Bluttransfusion nur nach individueller Abwägung, bei hämodynamisch stabilen Patienten, aber nicht bei einem Hämatokrit >25% oder Hämoglobinwert >7 g/dl durchgeführt werden (IB). Die Gabe von Erythropoietin ist nicht indiziert (IIIA).

4.8 Thrombozytopenie

Die 2 wesentlichen Ursachen für eine Thrombozytopenie bei der Therapie des NSTE-ACS ist die Thrombopenie durch GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowie die heparinassoziierte Thrombopenie (HIT). Eine HIT tritt bei bis zu 15% der mit unfraktioniertem Heparin therapierten Patienten auf, wesentlich seltener bei

niedermolekularem Heparin und nicht unter Fondaparinux.

Fallen die Thrombozytenwerte unter 100.000/μl oder um mehr als 50% des Ausgangswerts, ist die sofortige Unterbrechung der Therapie mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und Heparin (sowohl unfraktioniertes Heparin als auch niedermolekulare Heparine) indiziert (Empfehlungsgrad IC). Bei einer durch GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten induzierte und mit Blutungen einhergehende Thrombopenie <10.000/μl ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten indiziert, ggf. die Substitution von Fibrinogen durch „fresh frozen plasma“ (FFP) oder Fibrinogenkonzentrate (IC).

Bei nachgewiesener oder vermuteter HIT muss die Heparintherapie unterbrochen werden. Bei thrombotischen Komplikationen muss ein direkter Thrombinantagonist eingesetzt werden (IC). Zur Prävention einer HIT wird die Verwendung von Antikoagulanzen mit geringem oder fehlendem Risiko einer HIT (wie Fondaparinux oder Bivalirudin) empfohlen. Falls unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin als Antikoagulanzen gewählt wird, ist die Gabe nur kurzzeitig empfohlen (IC).

Kommentar. Die Empfehlungen zu speziellen Patientengruppen nehmen einen großen Raum in den ESC-Leitlinien zum

NSTE-ACS ein. Von besonderer Bedeutung sind einerseits die Identifikation und intensive Behandlung von Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko und erhöhtem Risiko ischämischer Ereignisse (wie z. B. Patienten mit Diabetes oder Niereninsuffizienz), zum anderen die Vermeidung therapiebedingter Komplikationen. Bei einigen Patientengruppen, wie z. B. älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz, liegen beide Risiken vor: Diese Patienten haben eine hohe Ereignisrate, profitieren daher besonders von intensiver Therapie, außerdem sind die Komplikationsraten erhöht. Es gilt daher, eine sorgfältige Balance zwischen intensiver Therapie und dem Vermeiden von Komplikationen durch die Behandlung zu erzielen. Notwendigerweise bleiben die Leitlinien hier unspezifisch, obwohl sie eindringlich auf diese Problematik hinweisen.

Eine ganz zentrale Stellung nehmen Blutungskomplikationen ein. Neue Daten weisen eindringlich das stark erhöhte Risiko durch Blutungen nach, daher sind alle Maßnahmen zu ergreifen, um Blutungen zu verhindern. Dies schließt zum Beispiel die Suche nach Diabetes und Niereninsuffizienz, die sorgfältige Medikamentendosierung oder die neu empfohlene prophylaktische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine gastrointestinale Blutung ein.

Tab. 9 Checkliste zur Therapieüberprüfung bei Krankenhausentlassung

Acetylsalicylsäure	Lebenslange Einnahme
P2Y₁₂-Inhibitor	Einnahme für 12 Monate, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht
Betablocker	Bei reduzierter linksventrikulärer Funktion
ACE-Hemmer/ARB	Bei reduzierter linksventrikulärer Funktion Gegebenenfalls auch bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion
Aldosteronantagonist/Eplerepron	Bei reduzierter linksventrikulärer Funktion (LV-EF $\leq 35\%$) und entweder Diabetes mellitus oder klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, ohne signifikante Niereninsuffizienz
Statin	Dosisanpassung mit dem Ziel eines LDL-Cholesterins < 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
Lebensstil	Beratung hinsichtlich Risikofaktoren, Einbindung in ein kardiales Rehabilitationsprogramm/Programm zur Sekundärprävention

ARB Angiotensinrezeptorblocker, LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LDL „low density lipoprotein“.

In 2 Punkten empfehlen die neuen Leitlinien im Vergleich zu früheren Versionen eher therapeutische Zurückhaltung: Zum einen ist klar geworden, dass von Bluttransfusionen ein sehr hohes Risiko hinsichtlich Komplikationen im weiteren Verlauf ausgeht. Daher wird bei hämodynamisch stabilen Patienten jetzt eine Transfusion erst bei Hb-Werten > 7 mg/dl empfohlen (zuvor 8 mg/dl). Zum anderen wird bei Patienten mit Diabetes jetzt eine weniger strenge Kontrolle des Blutzuckerspiegels gefordert, um Hypoglykämien zu vermeiden.

5. Langzeitbehandlung

Patienten mit NSTEMI-ACS haben auch nach der Akutphase ein erheblich erhöhtes Risiko. Die Sekundärprävention ist daher von herausragender Bedeutung. Die Leitlinien verweisen auf die ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [6] und die American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines on Secondary Prevention [7], die explizite Empfehlungen für Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom enthalten. Wichtig ist, dass auch Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne Troponinfreisetzung dieser intensiven Sekundärprävention bedürfen. Die Teilnahme an einem Programm zur Rehabilitation kann die Compliance verbessern und ist v. a. bei Patienten mit mehreren modifizierbaren Risikofaktoren zu empfehlen. Detaillierte Therapieempfehlungen sind als Supplement auf der Guidelines-Homepage der ESC zu finden (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Die wichtigsten Empfehlungen sind in **Tab. 5** aufgeführt.

Kommentar. Im Vergleich zur vorherigen Version von 2007 sind die Empfehlungen zur Langzeittherapie sehr kurz gehalten. Stattdessen wird auf entsprechende, separate Leitlinien zur Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice verwiesen. Abweichend zu dem in diesen Leitlinien genannten Zielwert des LDL-Cholesterins von zumindest < 100 mg/dl, optimal < 80 mg/dl bei Patienten mit bekannter KHK wird jetzt für alle Patienten eine Statintherapie mit einem Zielwert für das LDL-Cholesterin < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) mit der Evidenzklasse IB empfohlen. Die Evidenzklasse für die Gabe von ACE-Hemmern bei Patienten mit einer LV-EF $> 40\%$ nach NSTEMI-ACS hat sich von IIA-B auf IB verändert. Von der kombinierten Gabe von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorantagonisten wird abgeraten. Betablocker sind nur bei reduzierter LV-Funktion und/oder Doppelindikation Hochdruck vorgegeben.

6. Überprüfung der Versorgungsqualität

Es wird empfohlen, regionale und/oder nationale Programme zur systematischen Überprüfung der Umsetzung einer leitliniengerechten Therapie zu entwickeln und einzelnen Krankenhäusern Feedback bzgl. der Leitlinientreue zu geben (IC).

7. Behandlungsstrategie

Patienten mit akuten Koronarsyndromen und insbesondere Patienten mit Verdacht auf NSTEMI-ACS sind sehr heterogen und weisen ein großes Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen sowie eine große Spanne des Todes- und Herzinfarkttrisikos auf. Zur Standardisierung des klinischen Vorgehens wird ein wissenschaftlich fundierter, stufenweiser Algorithmus empfohlen. Besondere Befunde können bei einzelnen Patienten aber ein Abweichen von dieser Strategie begründen und erforderlich machen. Der behandelnde Arzt entscheidet immer individuell unter Berücksichtigung von Anamnese, Begleiterkrankungen, Alter, klinischem Zustand, Untersuchungsergebnissen sowie den pharmakologischen und nicht pharmakologischen Therapieoptionen (**Abb. 3**).

Stufe eins: Initiale Evaluation

Thoraxschmerzen oder andere Beschwerden, die ein akutes Koronarsyndrom möglich erscheinen lassen, werden dazu führen, dass der Patient medizinische Hilfe sucht oder stationär eingewiesen wird. Ein Patient mit Verdacht auf NSTEMI-ACS muss in einer stationären Einrichtung evaluiert und unmittelbar durch einen qualifizierten Arzt gesehen werden. Spezialisierte „chest pain units“ oder Intensivstationen ermöglichen die beste und schnellste Versorgung.

Der erste Schritt ist, den Patienten unverzüglich mit einer Arbeitsdiagnose zu versehen, auf der die initiale Behandlung basiert. Beurteilungskriterien sind:

- Charakteristik des Thoraxschmerzes und eine symptomorientierte körperliche Untersuchung,
- Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung (z. B. Alter, Risikofaktoren, früherer Myokardinfarkt, PCI, ACB-Operation),
- Elektrokardiogramm.

Auf der Grundlage dieser Befunde, die innerhalb von 10 min nach dem ersten medizinischen Kontakt verfügbar sein sollten, kann dem Patienten eine von 3 wesentlichen Arbeitsdiagnosen zugeordnet werden:

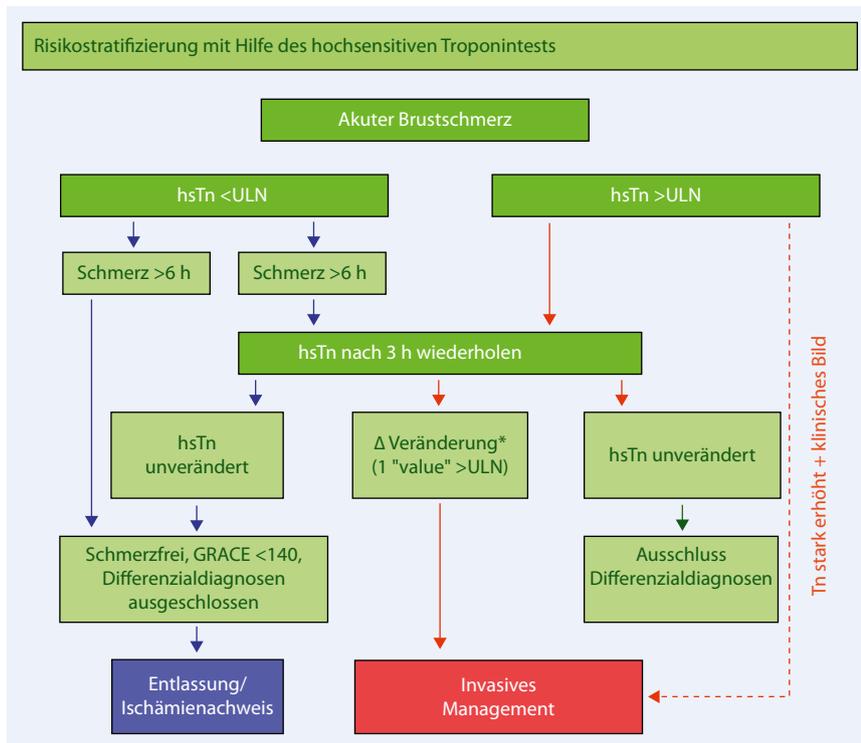


Abb. 4 ▲ Diagnostischer Algorithmus unter Verwendung von hsTn. *Tn* Troponin, *hsTn* hochsensitives Troponin, *ULN* oberer Normalwert, Δ^* Veränderung abhängig von der Testmethode

- STEMI,
- NSTEMI-ACS,
- ACS (sehr) unwahrscheinlich.

Die Behandlung von Patienten mit STEMI wird in den entsprechenden Leitlinien abgedeckt. Die Zuordnung zur Kategorie „unwahrscheinlich“ muss mit Vorsicht und nur dann vorgenommen werden, wenn eine andere Erklärung offensichtlich ist (z. B. Thoraxtrauma). Die initialen Behandlungsmaßnahmen sind in **Tab. 6** zusammengefasst.

Bei Ankunft des Patienten im Krankenhaus wird eine Blutprobe entnommen, und die Ergebnisse sollten innerhalb von 60 min für die zweite Stufe zur Verfügung stehen. Die initialen Laborbestimmungen müssen zusätzlich zu Standardwerten zumindest Troponin T oder I, Kreatinin, Glukose, Hämoglobin und Blutbild umfassen.

Bei Zuordnung des Patienten zur Kategorie „NSTEMI-ACS“ erfolgt der 2. Schritt.

Stufe zwei: Diagnosevalidierung und Risikostatifikation

Nachdem der Patient der Kategorie „NSTEMI-ACS“ zugeordnet wurde, werden intravenöse und orale antithrombotische Maßnahmen entsprechend **Tab. 7** initiiert. Das weitere Vorgehen basiert auf zusätzlichen Informationen/Befunden:

- Ansprechen auf antianginöse Therapie,
- Routineblutwerte, v. a. Troponin (bei Aufnahme und nach 6–9 h) und andere Biomarker entsprechend der Arbeitsdiagnosen (z. B. D-Dimer, BNP/pro-NT-BNP). Falls ein hochsensitiver Troponinnachweis zum Einsatz kommt, ist ein Fast-track-Protokoll (3 h) zum Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms möglich (**Abb. 4**),
- wiederholte oder kontinuierliche Beurteilung der ST-Strecke,
- Anwendung ischämischer Risikoscores (GRACE Risk Score),
- Echokardiographie,
- optional: Thoraxröntgen, CT, MRT, nuklearmedizinische Bildgebung für

- Differenzialdiagnosen (z. B. Aorten-dissektion, Lungenembolie etc.),
- Beurteilung des Blutungsrisikos (z. B. CRUSADE Score).

Die Risikostratifizierung muss als wichtiger Bestandteil des Entscheidungsprozesses regelmäßig überprüft werden. Sie beinhaltet die Beurteilung sowohl des ischämischen wie auch des Blutungsrisikos. Zur Vermeidung von Komplikationen sind Auswahl und Dosis der eingesetzten Medikamente von großer Bedeutung, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion, älteren Patienten und Patienten mit Diabetes. Die pharmakologischen Optionen sind in **Tab. 7** zusammengefasst.

Stufe drei: Invasive Strategie

Eine Koronarangiographie mit nachfolgender Revaskularisation kann wiederkehrende Ischämien verhindern und die Prognose verbessern. Die Dringlichkeit der Angiographie kann in folgende Kategorien eingeteilt werden:

- *invasiv* (<72 h),
- *dringlich invasiv* (<120 min),
- *früh invasiv* (<24 h),
- *primär konservativ*.

Die Auswahl der optimalen Strategie hängt vom Risikoprofil des individuellen Patienten ab.

Dringlich invasive Strategie

Diese erfolgt <120 min nach dem ersten medizinischen Kontakt und sollte bei Patienten mit sehr hohem Risiko gewählt werden. Diese Patienten sind charakterisiert durch:

- refraktäre Angina,
- wiederkehrende Angina trotz intensiver antianginöser Behandlung, einhergehend mit ST-Strecken-Senkung (2 mm) oder tief negativen T-Wellen,
- klinische Symptome der Herzinsuffizienz oder hämodynamische Instabilität („Schock“),
- lebensbedrohliche Arrhythmien (Kammerflimmern oder -tachykardie).

Die Gabe eines GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten kann bei Patienten mit diesen Charakteristika erwogen werden, um

Infobox 1 „Take home messages“ – Diagnostik

NSTE-ACS im Vergleich zur ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI)

- Häufiger, Patienten sind älter und haben mehr Komorbiditäten
- Initiales Mortalitätsrisiko geringer, aber Angleichung nach 6 Monaten und langfristig höhere Mortalität als beim STEMI

Initiale Strategie bei Patienten mit NSTE-ACS

- Aufnahme in spezialisierte „chest pain units“ oder „coronary care units“
- Behandlung von Ischämie und Symptomen
- Monitoring des EKG und der Troponinwerte

Klinisches Bild

- Anhaltender (>20 min) Ruheschmerz (Angina pectoris)
- Neu auftretende (de novo) schwere Angina pectoris
- Kürzlich erfolgte Destabilisierung einer zuvor stabilen Angina pectoris
- Angina pectoris nach Myokardinfarkt

EKG

- Innerhalb 10 min nach Erstkontakt
- Zusätzliche Ableitungen, falls 12-Kanal-EKG unauffällig
- Vorliegen von ST-Streckensenkung und/oder T-Negativierung?
- Vergleich mit Vor-EKGs nützlich
- Serielle EKGs oder kontinuierliches Monitoring
- Ein normales EKG schließt die Diagnose nicht aus (z. B. Ischämie CX-Gebiet)

Biomarker

- Troponin I oder T als diagnostischer Standard
- Anstieg nach 2–4 h
- Geringe Anstiege bilden sich nach 2–3 Tagen zurück, höhere Werte können 2 Wochen persistieren
- Diagnostischer „cut off“: >99. Perzentile der Normalbevölkerung mit einem Assay, der eine Messtoleranz <10% am oberen Grenzwert aufweist
- hsTroponin: negativer prädiktiver Wert 95% bei Blutabnahme zum Aufnahmezeitpunkt; nahe 100% bei Kontrolle nach 3 h
- Ergebnis sollte innerhalb 60 min verfügbar sein, sonst Bedsidetests einsetzen

Zahlreiche Gründe für Troponinanstieg außerhalb eines NSTE-ACS oder STEMI, z. B.

- Tachy-, Bradyarrhythmien
- Myokarditis
- Aortendissektion
- Lungenembolie
- Niereninsuffizienz
- Apoplex, Hirnblutung
- Kritische Erkrankungen, insbesondere Sepsis

Nichtinvasive Diagnostik

- Echokardiographie bei allen Patienten
- Ischämietest (z. B. Belastungs-EKG) bei allen Patienten mit normalem EKG und ohne Biomarker
- CT-Koronarangiographie zum Ausschluss von Koronarstenosen bei geeigneten Patienten mit geringer bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit (KHK), wenn Troponin und EKG keine eindeutige Aussage zulassen
- MRT als Möglichkeit zur Erfassung von Funktion, Perfusion und Nekrose

Risikostratifizierung

- Ischämisches Risiko (GRACE Risk Score)
- Blutungsrisiko (CRUSADE Score)

Kriterien, die für ein erhöhtes Risiko sprechen

- Klinisch: Anhaltende oder wiederholte Episoden von Brustschmerz, Tachykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz
- EKG: ST-Senkung oder T-Negativierung bei Aufnahme, symmetrische, tiefe T-Negativierung in den Brustwandableitungen, ST-Senkung $\geq 0,1$ mV oder ST-Senkung $\geq 0,05$ mV in 2 nebeneinander liegenden Ableitungen, ST-Streckenhebung in Ableitung avR

Infobox 2 „Take home messages“ – Therapie

Antischämische Therapie

- Nitrate (i.v. oder oral) zur Therapie der Angina pectoris
- Betablocker bei Tachykardie und/oder Hypertonie
- Betablocker bei allen Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion
- Betablocker in der Langzeittherapie belassen außer bei Herzinsuffizienz Killip-Klasse \geq III
- Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die bereits Betablocker erhalten oder bei Patienten mit Kontraindikationen für Betablocker

Antithrombocytäre Therapie

- Acetylsalicylsäure lebenslang für alle Patienten
- P2Y₁₂-Inhibitor für 12 Monate, wenn keine Kontraindikationen wie z. B. ein sehr hohes Blutungsrisiko bestehen
- Ticagrelor bei allen Patienten indiziert, Prasugrel nur bei geplanter „percutaneous coronary intervention“ (PCI) bei Patienten, die bisher kein Clopidogrel erhalten, ohne Apoplex in der Anamnese, Vorsicht bei KG < 60 kg oder Alter > 75 Jahre
- Clopidogrel, falls Ticagrelor und Prasugrel nicht gegeben werden können
- GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Hochrisiko-PCI, keine „Upstreamtherapie“ als Routine
- Protonenpumpeninhibitor bei dualer Plättchenaggregationshemmung für Patienten mit früherer gastrointestinaler (GI-)Blutung oder gastroduodenalem Ulkus

Antikoagulation

- Fondaparinux hat das beste Nutzen-Risiko-Profil
- Bei PCI unter Fondaparinux zusätzlich unfraktioniertes Heparin
- Enoxaparin bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko
- Andere niedermolekulare Heparine oder unfraktioniertes Heparin weniger empfehlenswert, da nicht mit Fondaparinux verglichen
- Bivalirudin als Alternative zur Kombination aus GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten plus Heparin bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, die eine PCI erhalten

Koronarangiographie und Revaskularisation

- Der Zeitpunkt der Revaskularisation richtet sich nach dem individuellen Risiko
- Innerhalb 72 h bei allen Patienten mit erhöhtem Risiko
- Innerhalb 2 h für Patienten mit sehr hohem Risiko (lebensbedrohliche Symptome)
- Innerhalb 24 h für Patienten mit Hochrisikokriterien (GRACE Score > 140, Troponinanstieg, ST-T-Streckenveränderungen im EKG)
- „Drug-eluting stent“ (DES) gegenüber „bare metal stent“ (BMS) bei PCI bevorzugt
- Patienten mit niedrigem Risiko sollten zunächst nichtinvasiv evaluiert werden

Spezielle Patientengruppen

- Spezielle Aufmerksamkeit bei Diabetes, älteren Patienten, chronischer Niereninsuffizienz, Anämie
- Dosierung der Medikation an Nierenfunktion anpassen

Langzeittherapie, Sekundärprävention

- Statintherapie bei allen Patienten, Zielwert LDL-Cholesterin < 70 mg/dl
- Betablocker für alle Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF) < 40%
- ACE-Hemmer bei allen Patienten mit LV-EF < 40%, Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes oder Niereninsuffizienz (falls nicht kontraindiziert)
- Therapie mit ACE-Hemmern auch bei allen anderen Patienten erwägen
- Angiotensinrezeptorblocker mit nachgewiesener Effektivität als Alternative bei Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern
- Aldosteronantagonisten zusätzlich zu Betablockern und ACE-Hemmern, wenn LV-EF < 35%
- Einschluss in ein strukturiertes Programm zur Sekundärprävention mit Intervention bzgl. Ernährung, Lebensstil, körperlicher Aktivität

die Zeit bis zur Koronarangiographie zu überbrücken. Eine Checkliste der antithrombotischen Therapie vor PCI findet sich in **Tab. 8**.

Früh invasive Strategie

Diese Strategie beginnt <24 h nach dem ersten medizinischen Kontakt. Die meisten Patienten sprechen auf die initiale Behandlung an, weisen aber ein erhöhtes Risiko auf und benötigen eine Koronarangiographie mit nachfolgender Revaskularisation. Hochrisikopatienten, die einen GRACE Risk Score >140 und/oder zumindest ein primäres Hochrisikokriterium aufweisen (**Tab. 4**), sollten innerhalb von 24 h der invasiven Diagnostik zugeführt werden.

Invasive Strategie

Diese sollte <72 h nach dem ersten medizinischen Kontakt einsetzen. Bei Patienten mit geringerem Akutrisiko, d. h. einem sekundären Risikokriterium entsprechend **Tab. 4** und ohne wiederkehrende Symptome sollte eine Koronarangiographie innerhalb eines Zeitfensters von 72 h durchgeführt werden.

Konservative Strategie

Bei dieser Strategie wird keine oder eine elektive Koronarangiographie vorgenommen. Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllen, weisen ein niedriges Risiko auf und sollten nicht routinemäßig einer frühen invasiven Strategie zugeführt werden:

- kein wiederkehrender Thoraxschmerz,
- keine klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz,
- keine pathologischen Veränderungen im initialen oder Verlaufs-EKG (nach 6–9 h),
- keine Troponinerhöhung (initial und nach 6–9 h),
- keine induzierbare Ischämie.

Wenn mittels eines Risikoscores (s. Abschn. 2.4) ein niedriges Risiko festgestellt wird, sollte eine konservative Therapie bevorzugt werden. Das weitere Vorgehen bei diesen Patienten erfolgt entsprechend der Empfehlungen für die stabile koronare Herzerkrankung. Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus ist ein

Belastungstest zum Nachweis einer induzierbaren Ischämie für die weitere Therapieplanung nützlich und wird vor einer invasiven Koronarangiographie gefordert.

Stufe vier: Auswahl des Verfahrens zur Revaskularisation

Patienten ohne kritische Koronarstenose werden medikamentös behandelt. Andere Ursachen der Symptome sind zu klären. Das Fehlen einer kritischen Koronarstenose schließt aber die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms nicht aus, falls das klinische Bild bei Aufnahme typisch für ischämisch bedingte Thoraxbeschwerden war und Biomarker positiv waren. In dieser Situation sollten die Patienten eine weitere medikamentöse Behandlung entsprechend einem NSTEMI-ACS erhalten.

Die Empfehlungen zur Wahl des Revaskularisationsverfahrens beim NSTEMI-ACS gleichen denen für die elektive Revaskularisation. Bei Patienten mit Eingefäßerkrankung ist die PCI mit Stentimplantation der „culprit lesion“ das Verfahren der Wahl. Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung muss eine Entscheidung zwischen PCI und ACB-Operation individuell entsprechend lokaler, durch das „Herzteam“ festgelegter Protokolle getroffen werden. Auch ein sequenzielles Vorgehen mit PCI der „culprit lesion“ und nachfolgender elektiver CABG-Operation oder sequenziell die 2. oder 3. elektive PCI kann bei einigen Patienten in Frage kommen.

Die Antikoagulation sollte während PCI nicht gewechselt werden. Patienten, die mittels Fondaparinux vorbehandelt wurden, müssen vor PCI zusätzlich unfractioniertes Heparin erhalten. Die Gabe eines GP-IIb/IIIa-Inhibitors sollte bei positivem Troponin oder angiographischem Nachweis eines intrakoronaren Thrombus erwogen werden. Falls eine ACB-Operation geplant wird, sollte die Gabe von P2Y₁₂-Inhibitoren sistiert und die Operation nur dann verschoben werden, falls es der klinische Zustand des Patienten und der koronarangiographische Befund gestattet.

Falls der angiographische Befund keine Möglichkeit der Revaskularisation erlaubt, sollte die antianginöse Therapie in-

tensiviert und Maßnahmen zur Sekundärprävention eingeleitet werden.

Stufe fünf: Entlassung und poststationäre Therapie

Obwohl das höchste Risiko beim NSTEMI-ACS in der Frühphase besteht, bleibt es für Myokardinfarkt und Tod über mehrere Monate erhöht. Bei Patienten, die mittels früher Revaskularisation behandelt wurden, besteht ein niedriges (ca. 2,5%) Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien, von denen 80% innerhalb der ersten 12 h nach Symptombeginn auftreten. Ein Monitoring über mehr als 24–48 h ist daher als Routine nicht notwendig. Nach erfolgreicher PCI sollten die Patienten mindestens 24 h stationär überwacht werden.

Die intensive Behandlung von Risikofaktoren und Veränderungen des Lebensstils sind bei allen Patienten nach der Diagnose eines NSTEMI-ACS angezeigt. Der Einschluss in ein Programm zur kardialen Rehabilitation nach der Entlassung kann die Compliance des Patienten bzgl. der Medikation verbessern und die Modifikation von Risikofaktoren unterstützen. Eine Checkliste mit den Maßnahmen, die bei Krankenhausentlassung erforderlich sind, gibt **Tab. 9** wieder.

Abschließende Bemerkung

Leitlinien fassen den aktuellen Stand des Wissens zusammen und haben das Ziel, den behandelnden Arzt so zu unterstützen, dass der Patient die nach derzeitigem Ermessen beste Therapie erhält. Dazu wird die vorhandene wissenschaftliche Evidenz nach einer vorgegebenen Skala gewichtet und in Empfehlungen umgesetzt. Je nach Begleitumständen kann sich die optimale Therapie für den einzelnen Patienten jedoch von den allgemeinen Empfehlungen unterscheiden. Immer bleibt daher die letzte Entscheidung über die individuelle Behandlung beim behandelnden Arzt/Ärztin.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Achenbach

Medizinische Klinik I – Kardiologie und
Angiologie, Universitätsklinikum Giessen und
Marburg GmbH
Klinikstr. 36, 35392 Giessen
stephan.achenbach@innere.med.uni-giessen.
de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al (2011) ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2999–3054
2. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al (2011) 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 57:1920–1959
3. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909–2945
4. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al (2010) Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31:2501–2555
5. Yeh RW, Sidney S, Chandra M et al (2010) Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 362:2155–2165
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 28:2375–2414
7. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al (2006) AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113:2363–2372

Galenus-von-Pergamon-Preis 2012



14 Innovationen im Wettstreit um die begehrte Auszeichnung

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis werden jedes Jahr pharmakologische Innovationen gewürdigt. Auch in diesem Jahr ist die Konkurrenz um die Auszeichnung groß. Welcher der 14 Bewerber den Preis erhält, entscheidet eine unabhängige wissenschaftliche Jury aus 15 Medizinern und Pharmazeuten.

Der Galenus-von-Pergamon-Preis gliedert sich in einen A-Preis für eine hervorragende, in Deutschland bereits zugelassene Arzneimittelinnovation in den Kategorien „Primary Care“ und „Specialist Care“ sowie einen B-Preis für eine hervorragende Forschungsleistung in der klinischen oder experimentellen Pharmakologie in Deutschland. Die Preisverleihung findet im Rahmen einer festlichen Gala am 18. Oktober 2012 in Berlin statt. Die Schirmherrschaft hat Dr. Annette Schavan, Bundesministerin für Bildung und Forschung, übernommen.

Hier stellen wir Ihnen einen der 14 Bewerber vor:

Brinavess® (Vernakalant)

Zur raschen Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern (VHF) steht seit Dezember 2010 das neue Antiarrhythmikum Vernakalant (Brinavess®) von MSD zur Verfügung. Vernakalant wirkt in erster Linie am Vorhof und blockiert verschiedene Kaliumkanäle und den Natriumkanal. Die Substanz verlängert die atriale Refraktärzeit und verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Vernakalant wird als Infusionslösung verabreicht, sodass – anders als bei einer Elektrokardioversion – keine Kurz-narkose erforderlich ist.

In klinischen Studien lag die mediane Dauer bis zur Konversion in den Sinusrhythmus bei Patienten mit Ansprechen bei nur 10 Minuten ab Beginn der ersten Infusion. Der Patient kann bereits nach zwei Stunden Monitoring entlassen werden. Zugelassen ist Vernakalant für zwei Gruppen von Patienten mit kürzlich aufgetretenem VHF: Patienten ohne vorherigen chirurgischen Eingriff, die innerhalb der vergangenen sieben Tage VHF entwickelt haben, sowie Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff.

Quelle und weitere Infos:
www.aerztezeitung.de