

Kardiologie 2016 · 10:351–358  
 DOI 10.1007/s12181-016-0094-0  
 Online publiziert: 27. Oktober 2016  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
 – all rights reserved 2016



J. Mehilli<sup>1,2</sup> · C. W. Hamm<sup>3</sup> · U. Landmesser<sup>2,4</sup> · S. Massberg<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU Klinikum der Universität München, München, Deutschland

<sup>2</sup> Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, DZHK, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen, Deutschland

<sup>4</sup> Medizinische Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen (NSTEMI-ACS)

Das akute Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen (NSTEMI-ACS) umfasst das klinische Spektrum zweier Entitäten, die sich neben wichtigen pathophysiologischen Mechanismen durch den Nachweis kardiospezifischer Biomarker im Blut eindeutig definieren lassen. Die instabile Angina pectoris (iAP) ist definiert als myokardiale Ischämie in Ruhe oder unter leichter Belastung ohne begleitende Myokardnekrose, wohingegen der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) mit einer myokardialen Nekrose einhergeht. Prognostisch sind Patienten, die einen NSTEMI erleiden, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, profitieren eher von einer intensivierten antithrombozytären Therapie und einem frühen invasiven Vorgehen. Die Differenzierung zwischen NSTEMI und iAP wurde durch die Einführung hochsensitiver Troponin-Assays weiter verbessert. Mittels hochsensitiver Troponin-Assays lassen sich Typ-1-Infarkte häufiger nachweisen (4 % absolut), wodurch deren klinische Relevanz an Bedeutung zugenommen hat [1, 2].

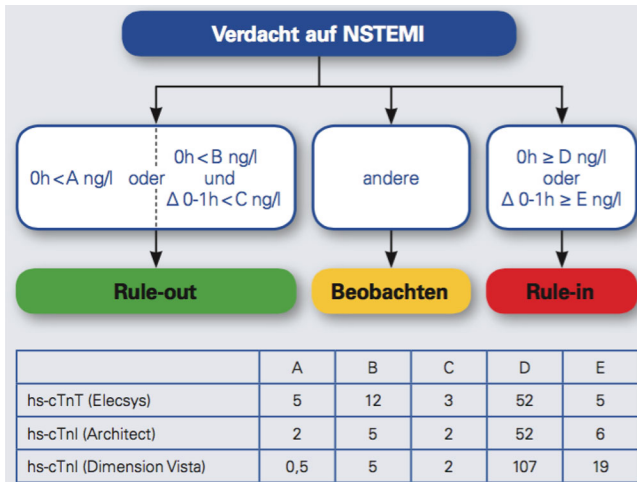
Im August 2015 wurden die neuen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie des

akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Hebung (NSTEMI-ACS) vor dem Hintergrund umfangreicher neuer Studiendaten publiziert [3]. Wesentliche Änderungen zu den Leitlinien vom September 2011 betreffen insbesondere Empfehlungen zur Diagnostik und Risikostratifizierung sowie Neuerungen der antithrombotischen Therapie und Antikoagulation. Der folgende Kommentar soll einen Überblick über die aus unserer Sicht wichtigsten Neuerungen und Änderungen der aktuellen gegenüber früheren Leitlinien darstellen und zusammenfassen.

### Diagnostik und Risikostratifizierung

Zur First-line-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom zählt das 12-Kanal-Ruhe-EKG, anhand dessen das weitere akute therapeutische Vorgehen festgelegt wird. Dieses sollte innerhalb von 10 min nach Aufnahme durchgeführt und beurteilt werden (I-B-Empfehlung). Im Vergleich zu signifikanten ST-Hebungen als Ausdruck einer transmuralen akuten myokardialen Ischämie mit der Notwendigkeit einer sofortigen invasiven

Revaskularisation wird bei unspezifischen EKG-Veränderungen ohne ST-Hebungen eine weitere laborchemische Diagnostik mittels kardiospezifischer Biomarker im Blut empfohlen (I-A-Empfehlung). Die Einführung hochsensitiver Troponin-Assays ermöglicht dabei einen schnellen und sicheren Nachweis einer myokardialen Nekrose [4], bzw. eine eindeutige Differenzierung zwischen einer iAP und einem akuten Infarktgeschehen (NSTEMI). Bereits in den Leitlinien 2011 wurde der Einsatz hochsensitiver (hs) Troponin-Assays in einem sog. 3-h-Ausschlussalgorithmus berücksichtigt. Hiernach wurde im Falle einer nicht aussagekräftigen ersten Messung, eine zweite Messung nach 3 h empfohlen. Diagnostisch zu berücksichtigen war zudem die bis zur zweiten Messung aufgetretene Dynamik (Anstieg/Abfall) des Troponins. In den aktuellen Leitlinien von 2015 wird alternativ zum 3-h-Algorithmus optional ein 1-h-Algorithmus vorgeschlagen (0 h/1 h), bei dem das Intervall zwischen erster und zweiter Messung auf 1 h reduziert werden kann. Hierzu werden zudem validierte Troponin-Grenzwerte für die unterschiedlichen hs-Troponin-Assays berücksichtigt (Abb. 1.). Auf



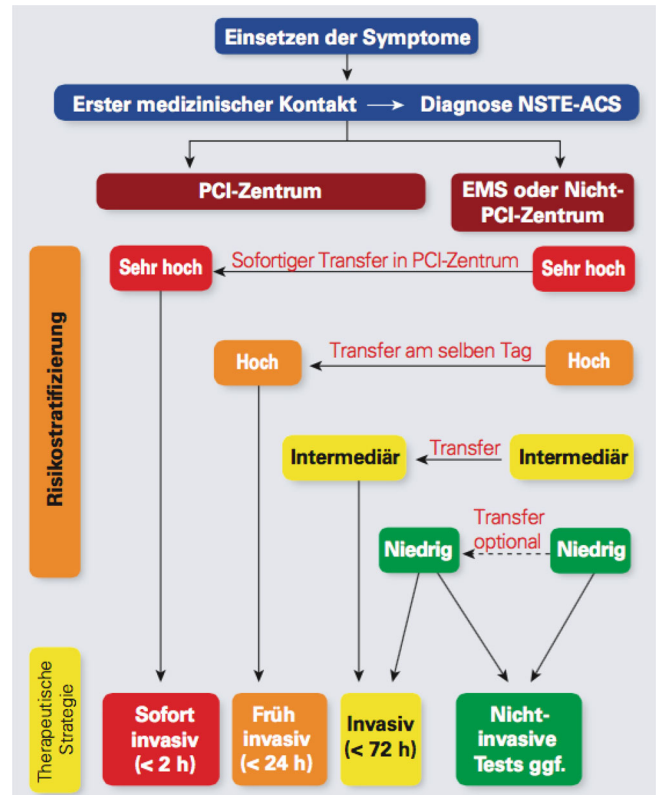
**Abb. 1** ▲ 0-h/1-h-Ein- und Ausschlussprotokoll mit Angabe validierter Troponin-Grenzwerte der unterschiedlichen hs-Troponin-Assays

der Grundlage multizentrischer Studiendaten teilt der 0-h/1-h-Algorithmus Patienten mit der Verdachtsdiagnose „NSTEMI“ in 3 Gruppen ein: NSTEMI ist ausgeschlossen, NSTEMI ist fraglich und NSTEMI ist wahrscheinlich. Der negative prädiktive Wert für die Wahrscheinlichkeit eines akuten Myokardinfarktes in dem 0-h/1-h-Algorithmus beträgt 98–100 %, wohingegen der positiv prädiktive Wert zwischen 75 und 80 % liegt. Ein großer Vorteil des neuen Algorithmus sind das verkürzte blinde Zeitintervall bis zur Einleitung wichtiger therapeutischer Schritte und die Möglichkeit eines deutlich beschleunigten „rule out“ eines NSTEMI [5, 6]. Allerdings geschieht dies auf Kosten der Spezifität unter bewusster Akzeptanz eines relativ höheren Anteils klassifizierter Infarkte, die sich nach Abschluss der Diagnostik nicht bestätigen. Beide Algorithmen (1 bzw. 3 h) sind in den aktuellen Leitlinien mit dem Empfehlungsgrad und der Evidenzklasse I-B empfohlen und damit als gleichwertig zu betrachten. Eine heterogene Gruppe sind die Patienten, bei denen trotz Anwendung des 0-h/1-h Algorithmus ein NSTEMI weiterhin fraglich ist. In dieser Gruppe sollten nach Risiko-Nutzen-Abwägung, Berücksichtigung der Differenzialdiagnosen und klinischer Symptomatik eine weiterführende Diagnostik sowie eine erneute Messung des Troponins nach 3–6 h erfolgen. Patienten mit höherem Risiko sollten demnach ei-

ner Koronarangiographie, Patienten mit niedrigem/intermediärem Risiko einer weiterführenden Ischämiediagnostik oder einer CT-Koronarangiographie zugeführt werden. Zu betonen ist, dass beide Algorithmen (0/1 und 0/3 h) nicht für die Schnelltests gelten, sondern nur für die hochsensitiven laboranalytischen Assays.

### Rhythmusmonitoring

Die Inzidenz lebensbedrohlicher Arrhythmien in der Akutphase des NSTEMI-ACS wird auf nur ca. 3 % geschätzt [7]. Bisher existierten keine klaren Empfehlungen für das Monitoring dieser Patienten. In die aktuellen Leitlinien wurden nun erstmalig Empfehlungen zum Herzrhythmusmonitoring integriert. Eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung wird empfohlen, bis ein NSTEMI nachgewiesen oder ausgeschlossen ist (I-C-Empfehlung). Bei Patienten mit geringem Risiko für Herzrhythmusstörungen soll eine Rhythmusüberwachung bis zu



**Abb. 2** ▲ Zeitpunkt der invasiven Koronarangiographie in Abhängigkeit der Risikostratifizierung. PCI perkutane Koronarintervention, EMS emergency medical services, NSTEMI-ACS akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen

24 h (oder bis zur perkutanen Koronarintervention [PCI]) erwogen werden. Bei Patienten mit mittlerem/hohem Risiko (hämodynamische Instabilität, schwere Arrhythmien, linksventrikuläre Auswurffraktion < 40 %, frustre Reperfusion, zusätzliche kritische Koronarstenosen oder Komplikationen während der perkutanen Revaskularisation) sollte eine Überwachung länger als 24 h erwogen werden (jeweils IIA-C-Empfehlungen). Hier sind die Leitlinien aufgrund mangelnder Evidenz bewusst vage formuliert und lassen individuelle Entscheidungen zu. Insbesondere für die Gruppe der Hochrisikopatienten könnte man sich jedoch eine verbindliche Festlegung des Monitorings über mindestens 48 h vorstellen.

### Zeitpunkt und Durchführung einer Koronarangiographie und Revaskularisation

Die invasive Koronarangiographie spielt eine zentrale Rolle bei der Behand-

lung des NSTEMI-ACS. Sie ermöglicht die Bestätigung der Diagnose eines ACS, die Therapieentscheidung bezüglich der optimalen Revaskularisationsstrategie (Stentimplantation vs. Bypass vs. konservativ), entscheidet über den Beginn und die Art der weiterführenden antithrombozytären/antiischämischen Therapie und erlaubt eine prognostische Stratifizierung des individuellen Kurz- und Langzeitriskos des einzelnen Patienten. Für die initiale Risikostratifizierung zur Festlegung des Zeitpunktes der Koronarangiographie des NSTEMI-ACS teilen die neuen Leitlinien die Patienten in 4 Risikogruppen ein: niedriges, intermediäres, hohes und sehr hohes Risiko (■ **Tab. 1**). Bei Patienten mit sehr hohem Risiko (bedingt etwa durch hämodynamische Instabilität, kardiogener Schock, wiederkehrende und medikamentös refraktäre Thoraxschmerzen, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, Herzstillstand, akute Herzinsuffizienz, intermittierende ST-Hebungen oder dynamische ST-T-Veränderungen) sollte demnach innerhalb von 2 h eine sofortige Koronarangiographie in einem PCI-Zentrum erfolgen. Patienten mit einem hohen Risiko (infarkttypische Troponin-Dynamik, symptomatische oder asymptotische ST-T-Streckenänderungen, GRACE-Risiko-Score >140) wird eine Koronarangiographie innerhalb von 24 h, bei intermediärem Risiko innerhalb von 72 h empfohlen (■ **Abb. 2**). Sollte keines der in ■ **Tab. 1** aufgezählten Kriterien zutreffen, wird empfohlen, zunächst eine weiterführende Ischämiediagnostik durchzuführen. Ein großer Vorteil der neuen Leitlinienvorgaben ist, dass die Kriterien, die einen Patienten mit einem hohen- bzw. sehr hohen Risiko definieren, klinisch leicht zu erheben sind, wodurch eine schnelle Stratifizierung möglich ist. Die Empfehlung einer invasiven Diagnostik innerhalb von 2 h bei Patienten mit sehr hohem Risiko beruht laut den aktuellen Leitlinien auf einer allgemeinen Expertenmeinung und ist somit eine I-C-Empfehlung. Insgesamt konnte jedoch anhand aktueller Studiendaten gezeigt werden, dass ein frühes invasives Vorgehen mit einem niedrigeren Risiko rezidivierender Ischämien und kürzerem Krankenhausaufenthalt

Kardiologie 2016 · 10:351–358 DOI 10.1007/s12181-016-0094-0  
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg – all rights reserved 2016

J. Mehilli · C. W. Hamm · U. Landmesser · S. Massberg

## Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen (NSTEMI-ACS)

### Zusammenfassung

Die neue NSTEMI-ACS (akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen)-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) inkorporiert wichtige aktuelle Erkenntnisse insbesondere hinsichtlich der Früherkennung des NSTEMI-ACS und erleichtert über einen 0-h/1-h-Algorithmus die Triage in den „chest pain units“. Bezüglich der Dauer der antithrombotischen Therapie nach perkutaner Koronarintervention bei NSTEMI-ACS bleiben 12 Monate der Standard, kürzere wie auch längere Therapiephasen sind jedoch entsprechend aktueller Studienergebnisse nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung in Ausnahmefällen möglich. Bei ACS-Patienten mit zusätzlicher Indikation zur oralen Antikoagulation wird weiterhin eine Triple-Therapie empfohlen, deren Dauer

sich nach dem individuellen Blutungs- und Ischämierisiko richten muss. Bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sind aufgrund ihres günstigeren Risikoprofils hinsichtlich Blutung nun auch neue orale Antikoagulantien (NOAKs) als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in den Leitlinien verankert. Randomisierte Studien prüfen derzeit den Stellenwert von NOAKs, aber auch dualer Behandlungskonzepte (orale Antikoagulation plus antithrombozytäre Monotherapie) in der akuten und chronischen Phase.

### Schlüsselwörter

Risikostratifizierung · Troponin · Plättchenhemmung · Antikoagulation · Revaskularisation

## Comments on the 2015 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for management of non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)

### Abstract

The new European Society of Cardiology (ESC) guidelines on non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) reflect important current scientific evidence regarding early diagnosis of NSTEMI-ACS and facilitate better patient triage in chest pain units using a 0 h/1 h rule in/rule out algorithm. Furthermore, 12 months remain the standard duration of antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention (PCI) for NSTEMI-ACS, while based on current evidence shorter or longer treatment duration is possible in exceptional cases after careful consideration of the individual patient risks and benefits. For ACS patients with additional indications for oral anticoagulation, triple

therapy is still recommended and the duration strongly depends on individual risks of bleeding and ischemia. In addition, due to a favorable safety profile, non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) might be considered in patients with non-valvular atrial fibrillation as an alternative to vitamin K antagonists (VKA). There are several randomized trials currently investigating both NOAC and different dual antithrombotic treatment strategies (e.g. OAC plus antiplatelet monotherapy) in the acute and chronic phases of ACS.

### Keywords

Risk stratification · Troponin · Platelet inhibitors · Anticoagulation · Revascularisation

verbunden ist [8]. Eine große randomisierte Studie, die TIMACS-Studie, konnte zeigen, dass Patienten mit einem sehr hohen Risiko von einer frühen invasiven Strategie hinsichtlich Myokardinfarkt, Tod oder Schlaganfall profitieren [9].

Eine weitere wichtige Neuerung in den Leitlinien ist die Favorisierung des radialen vor dem femoralen Zugangsweg bei der Koronardiagnostik und perkuta-

nen Koronarintervention beim Patienten mit NSTEMI-ACS, und dies wird erstmals mit dem höchsten Empfehlungsgrad (I-A) versehen. Begründet wird dies durch die Ergebnisse der randomisierten MATRIX-Studie die den Einfluss des Gefäßzugangs (femoral vs. radial) auf das Outcome bei Patienten mit ACS untersucht hat. Interessanterweise konnte die Studie eine signifikante Reduktion der Gesamt-

**Tab. 1** Risikokriterien/Gruppierungen zum Zeitpunkt der invasiven Koronarangiographie

Kriterien für sehr hohes Risiko	Häodynamische Instabilität oder kardiogener Schock
	Medikamentös refraktärer, rezidivierender oder anhaltender Brustschmerz
	Lebensbedrohliche Arrhythmien oder Asystolie
	Mechanische Komplikationen eines Myokardinfarktes
	Akute Herzinsuffizienz
Kriterien für hohes Risiko	Wiederkehrende dynamische ST-T-Wellen-Veränderungen, insbesondere intermittierende ST-Hebungen
	Typische Troponin-Dynamik
	Dynamische ST- oder T-Wellen-Veränderungen (symptomatisch oder asymptomatisch)
Kriterien für intermediäres Risiko	GRACE-Score >140
	Diabetes mellitus
	Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
	LVEF <40 % oder begleitende Herzinsuffizienz
	Frühe Postinfarktangina
	Zustand nach perkutaner Koronarintervention
Kriterien für niedriges Risiko	Zustand nach ACVB-Operation
	GRACE-Score >109 und <140
	Keines der oben genannten Kriterien

ACVB aortokoronarer Venenbypass, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, GRACE Global Registry of Acute Cardiac Events, LVEF linksventrikuläre Auswurfraction

mortalität und Rate schwerer Blutungen durch die Wahl des radialen Zugangsweges aufzeigen [10]. Trotz der Ergebnisse der MATRIX-Studie wird weiterhin die Aufrechterhaltung einer Expertise für den femoralen Zugangsweg für spezielle Katheterprozeduren empfohlen.

### Art, Zeitpunkt und Dauer der antithrombozytären Therapie

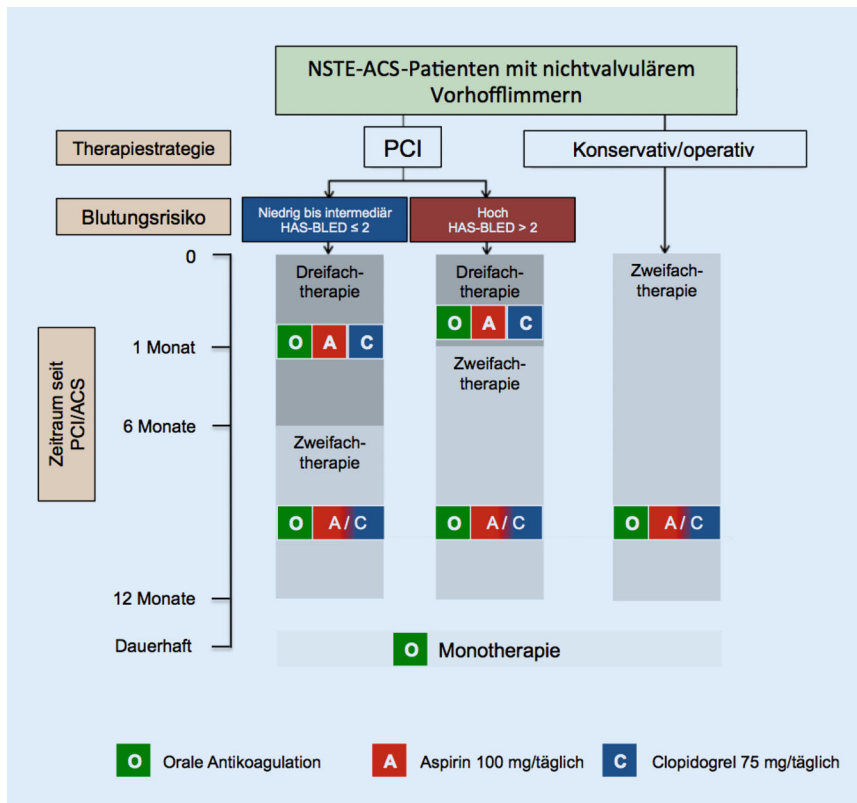
Patienten mit der gesicherten Diagnose NSTEMI sollten neben einer antithrombozytären Therapie mit Aspirin zusätzlich mit einem P2Y12-Rezeptorinhibitor für mindestens 12 Monate behandelt werden (I-A-Empfehlung). Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollte als First-line-Medikation Prasugrel oder Ticagrelor gewählt werden (I-B-Empfehlung). Nur im Falle von Kontraindikationen gegen die beiden oben genannten potenten P2Y12-Inhibitoren sowie bei Patienten, die einer chronischen Antikoagulationstherapie bedürfen, wird die Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel für 12 Monate empfohlen. Eine der grundlegendsten Änderungen in den neuen

Leitlinien betrifft das Timing und die Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung bei NSTEMI-Patienten mit geplanter PCI. Entgegen den Empfehlungen von 2011, die eine Vorbehandlung gleich nach Diagnosestellung eines NSTEMI vorsieht, wird insbesondere im Fall von Prasugrel ausdrücklich von einer Vorbehandlung abgeraten (III-B-Empfehlung). Ausschlaggebend für diese Änderung waren die Ergebnisse der randomisierten ACCOAST-Studie, bei der eine Prasugrel-Vorbehandlung von Patienten mit NSTEMI gegenüber einer Prasugrel-Behandlung nach Koronardiagnostik und Entscheidung zur PCI keine Reduktion der Inzidenz ischämischer Ereignisse bewirkte, jedoch mit einem 3-fach erhöhten Blutungsrisiko verbunden war [11]. In Ermangelung aktueller Studiendaten wird eine Vorbehandlung mit Ticagrelor und auch Clopidogrel bei NSTEMI-Patienten vor geplanter PCI weder empfohlen noch wird davon abgeraten. Tatsächlich gibt es für die Vorbehandlung mit Ticagrelor bis dato nur Ergebnisse der ATLANTIC-Studie an STEMI-Patienten, die keine Reduktion des primären Endpunktes

durch eine Vorbehandlung nachweisen konnte. Zwar war die Rate früher Stentthrombosen bei vorbehandelten STEMI-Patienten signifikant reduziert (0,2 vs. 1,2 %), gleichzeitig zeigte sich jedoch eine numerisch höhere Rate an Todesfällen [12]. Für beide Endpunkte war die ATLANTIC-Studie nicht gewertet, ein klinischer Nettobenefit einer Vorbehandlung mit Ticagrelor ist daher bis heute nicht belegt.

Eine zentrale und weiterhin stark diskutierte Frage betrifft die optimale Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) nach NSTEMI. Mehrere große randomisierte Studien widmeten sich dieser Thematik und evaluierten unterschiedliche Therapiedauern nach erfolgter Implantation von Drug-eluting-Stents (DES). Grundsätzlich empfiehlt die neue Leitlinie bei Patienten mit NSTEMI prinzipiell eine 12-monatige DAPT nach erfolgter DES-Implantation (I-A-Empfehlung). Allerdings kann die Therapiedauer nach sorgsamer Abwägung des individuellen Blutungs- und Ischämierisiko verkürzt (1 bis 6 Monate) oder verlängert (>12 Monate) werden. Beide Strategien sind in den neuen Leitlinien als IIB-B-Empfehlung aufgeführt und somit unzureichend evidenzbasiert. Was bedeutet dies für den klinischen Alltag? Ein möglicher Benefit einer verkürzten DAPT ergibt sich insbesondere bei revascularisierten Patienten mit einem geringen Ischämie- (unkomplizierte Koronarintervention mit einem DES der neuen Generation), jedoch hohem Blutungsrisiko (insbesondere bei Patienten mit Indikation für eine orale Antikoagulation, bei denen auch der Einsatz von Prasugrel oder Ticagrelor nicht empfohlen ist). Auch bei Patienten mit einer nicht-aufschiebbaren, nicht-herzchirurgischen Operation oder einer akuten schweren Blutungskomplikation kann eine Unterbrechung der DAPT nach 1 bis 3 Monaten diskutiert werden (IIB-C-Empfehlung). Andererseits könnten Patienten mit hohem Ischämierisiko (Diabetiker, komplexe Mehrgefäß-KHK [koronare Herzkrankheit], stattgehabter Stentthrombose, komplexe Interventionen, Implantation eines DES der ersten Generation) sowie einem gleichzeitig





**Abb. 3** ▲ Antithrombozytäre Therapie bei Patienten mit NSTEMI und nichtvalvulärem Vorhofflimmern. *NSTEMI* Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, *HAS-BLED* Score zur Risikoabschätzung des Blutungsrisikos („uncontrolled hypertension, abnormal renal/liver function, history of stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs increasing bleeding risk or alcohol abuse“), *BMS* bare metal stent, *PCI* perkutane koronare Intervention

niedrigen Blutungsrisiko zukünftig von einer verlängerten DAPT profitieren.

## Orale Antikoagulation

Weitere, zentrale Neuerungen der NSTEMI-ACS-Leitlinie von 2015 finden sich bei den Empfehlungen zur DAPT bei Patienten mit NSTEMI und zusätzlicher Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK). Grundsätzlich sollten Patienten mit klarer Indikation für eine OAK (z. B. Vorhofflimmern mit einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  Score  $\geq 2$ , frische venöse Thromboembolie, LV-Thrombus oder mechanische Klappenprothese) eine OAK zusätzlich zur antithrombozytären Therapie erhalten (I-C-Empfehlung). Nur bei Patienten mit sehr niedrigem Thromboembolierisiko ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score = 1 bzw. 0) kann auf eine OAK verzichtet werden, hier wird die alleinige DAPT empfohlen.

Über diese grundsätzlichen Empfehlungen hinaus wurden die aktuellen Leitlinien um einen differenzierten Algo-

rithmus insbesondere hinsichtlich Therapiedauer, Medikamentenkombination und Stenttyp bei Patienten mit PCI bei NSTEMI und gleichzeitigem nichtvalvulärem Vorhofflimmern ergänzt. Hierzu sehen die Leitlinien eine Stratifizierung des Blutungsrisikos mithilfe des HAS-BLED-Scores vor (Abb. 3). Nach erfolgter PCI sollten NSTEMI-Patienten mit Indikation zur Vollantikoagulation und niedrig/intermediärem Blutungsrisiko ( $\text{HAS-BLED} \leq 2$ ) demzufolge eine Dreifachtherapie (ASS plus Clopidogrel plus Antikoagulans) für zunächst 6 Monate, gefolgt von einer weiteren 6-monatigen Zweifachtherapie (ASS oder Clopidogrel plus Antikoagulans) erhalten (IIa-C-Empfehlung). Bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko ( $\text{HAS-BLED} > 2$ ) ist eine Dreifachtherapie für 1 Monat, gefolgt von einer 11-monatigen Zweifachtherapie empfohlen (IIb-B-Empfehlung). Eine Verkürzung der Dreifachtherapie wird nur bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko empfohlen, un-

terstützt durch die Daten der ISAR-Triple-Studie [13]. Von einer Dreifachtherapie mit Ticagrelor oder Prasugrel wird aufgrund des in Studien nachgewiesenen deutlich erhöhten Blutungsrisikos grundsätzlich abgeraten (III-C-Empfehlung) [14, 15]. Im Gegensatz zu den alten Leitlinien wird auch bei Patienten mit Indikation zur OAK generell der Einsatz von DES der neuen Generation anstelle von „bare metal stent“ (BMS) empfohlen (IIa-B-Empfehlung) [16]. Patienten die konservativ behandelt oder einer Bypassoperation zugeführt werden, sollten die Zweifachtherapie über 12 Monate fortführen.

Bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sind in der aktuellen Leitlinie die neuen oralen Antikoagulanzen (nicht-Vitamin K orale Antikoagulanzen, NOAKs) als therapeutische Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten (VKA, z. B. Marcumar) zugelassen, auch wenn der Stellenwert und die Sicherheit von NOAKs gegenüber VKA bei Patienten mit ACS und Indikation zur oralen Antikoagulation bislang noch nicht abschließend geklärt ist. Wichtige Studien zu diesem Kollektiv befinden sich derzeit noch in der Rekrutierungsphase (Tab. 2). Daten bereits abgeschlossener randomisierter Studien gibt es bislang, von der frühzeitig beendeten APPRAISE-2-Studie abgesehen [17], nur aus der ATLAS-ACS-2-TIMI-51-Studie, die das Konzept einer intensivierten antithrombotischen Therapie, bestehend aus einer Kombination einer DAPT plus NOAK in geringer Dosis bei Patienten mit ACS, allerdings ohne Vorhofflimmern, im Vergleich zu einer Standard-DAPT untersuchte. Zwar zeigte die ATLAS-ACS-2-TIMI-51-Studie eine Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) unter einer intensivierten antithrombotischen Triple-Therapie, allerdings auf Kosten signifikant höherer Blutungsraten [18]. Da dezidierte Studien zu NSTEMI-Patienten mit gleichzeitiger Indikation zur OAK bislang ausstehen, beziehen sich die Leitlinien im Wesentlichen auf Expertenmeinungen, die eine Fortführung/Einleitung einer oralen Antikoagulation mit einem NOAK

**Tab. 2** Laufende Studien mit neuen oralen Antikoaganzien

5 Studien	Klinische Konstellation	Ergebnisse
Rivaroxaban (PIONEER)	All-comers PCI <sup>a</sup>	2016/2017
Dabigatran (REDUAL-PCI)	All-comers PCI	2017/2018 (?)
Apixaban (AUGUSTUS)	All-comers PCI	2017/2018
Apixaban (APPROACH ACS-AF)	ACS PCI	2017/2018
Edoxaban (ENTRUST AF PCI)	All-comers PCI	?

<sup>a</sup>nicht-selektionierte mit PCI-behandelten Patienten

bei indizierter Dreifachtherapie erlauben [19]. Begründet ist die Expertenempfehlung durch die in randomisierten Studien und Metaanalysen nachgewiesenen geringen Raten an schweren, insbesondere intrakraniellen Blutungen unter einer Therapie mit NOAKs im Vergleich zu VKA [20]. Konzeptionell sollte dieser Vorteil bei Konstellationen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie PCI-Patienten mit zusätzlicher Indikation zur DAPT in besonderer Weise zum Tragen kommen. Tatsächlich zeigte eine Subgruppenanalyse der RELY-Studie, dass der günstige Effekt von Dabigatran 110 mg bid (2-mal täglich) gegenüber VKA auch bei Patienten mit zusätzlicher antithrombozytärer Therapie nachweisbar ist [21]. Laufende Studien (■ Tab. 2) müssen jedoch den tatsächlichen Stellenwert der NOAKs bei ACS-Patienten mit Vorhofflimmern zeigen.

Im Wesentlichen auf Expertenmeinungen basieren auch die Empfehlungen zur chronischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern >1 Jahr nach der Index-PCI bei ACS. Die aktuellen Leitlinien empfehlen hier primär eine Monotherapie, bestehend aus einer OAK mit VKA oder NOAK. Eine duale Therapie aus OAK plus einer antithrombozytären Substanz (ASS oder Clopidogrel) kann jedoch bei Patienten mit hohem Risiko für eine erneute Koronarischämie in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko erwogen werden. Registerstudien legen einen protektiven Effekt von VKA bezüglich koronarer Ereignisse nahe [22]. Für NOAKs zeigte die ATLAS-ACS-2-TIMI-51 eine Reduktion koronarer Ereignisse, allerdings nicht im Setting einer Therapie länger als 1 Jahr [18]. Ergebnisse dezidierter randomisierter Studien zu Klärung der optimalen antithrombotischen Langzeittherapie liegen aktuell jedoch nicht vor, werden aber möglicher-

weise durch die laufende OAC-ALONE-Studie geliefert (NCT01962545).

### Sekundärprophylaktische Therapie

Die Hypercholesterinämie als ein zentraler Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen sollte insbesondere in der Akutphase nach erlittenem NSTEMI-ACS mittels intensiverer Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (sog. Statinen) behandelt werden (I-A-Empfehlung). Dies gilt in der Akutphase für alle Patienten unabhängig vom Ausgangs-LDL-Cholesterin [23]. Falls trotz maximal verträglicher Statindosis der LDL-Cholesterin-Wert weiterhin  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,8$  mmol/l) liegt, sollte zusätzlich die Behandlung mit einem Wirkstoff erwogen werden, bei dem es sich nicht um ein Statin handelt (aktuell liegen Daten dafür nur zu Ezetimib vor). Daten der randomisierten IMPROVE-IT-Studie konnten zeigen, dass eine zusätzliche Therapie mit Ezetimib bei 18.144 ACS-Patienten zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt [24]. Auf den Stellenwert der PCSK9-Hemmer wird in den aktuellen Leitlinien nicht eingegangen. Hier gibt es zwar Daten zur LDL-Cholesterin-Reduktion bei Hochrisikopatienten, aber bisweilen keine Evidenz zum Effekt auf den klinischen Outcome bei Patienten mit ACS [15]. Somit bleibt offen, ob eine weitere aggressivere Senkung des LDL-Cholesterins (Statin plus Ezetimib plus PCSK9-Hemmer) bei Patienten mit ACS eine therapeutische Option werden könnte.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. J. Mehilli**

Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU  
Klinikum der Universität München  
Marchioninstr. 15, 81377 München,  
Deutschland  
Julinda.Mehilli@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J-P, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Niemenen MS, Gheorghiane M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon J-L, Robertson RM, Weaver D, Tender M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S (2012) Third universal definition of myocardial infarction. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 2020–2035
2. Libby P (2013) Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 368:2004–2013
3. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baumgartner H, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GYH, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J (2015) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:267–315
4. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care (2012) How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 33:2252–2257
5. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A,

- Giannitsis E, Möckel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Münzel T, Blankenberg S (2011) Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 306:2684–2693
6. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C (2012) One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac Troponin T. *Arch Intern Med* 172:1211–1218
  7. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus M-A, Hayerizadeh B-F, Niebauer J, Schuler G (2006) Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 27:1706–1711
  8. Katritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann F-J, Siontis KCM, Ioannidis JPA (2011) Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 32:32–40
  9. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht H-J, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KAA, Yusuf S, TIMACS Investigators (2009) Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 360:2165–2175
  10. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P, MATRIX Investigators (2015) Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 385:2465–2476
  11. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, ACCOAST Investigators (2013) Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 369:999–1010
  12. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chetibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WMJM, Swahn E, Collet J-P, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW, ATLANTIC Investigators (2014) Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 371:1016–1027
  13. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A, Sarafoff N (2015) Duration of triple therapy in patients requiring oral Anticoagulation after drug-Eluting Stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 65:1619–1629
  14. Sarafoff N, Martischign A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A (2013) Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 61:2060–2066
  15. Jackson LR, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron M, Peterson ED, Wang TY (2015) Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: A comparison of Clopidogrel versus Prasugrel from the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv* 8:1880–1889
  16. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, Investigators ZEUS (2015) Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 65:805–815
  17. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldine M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L, APPRAISE-2 Investigators (2011) Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 365:699–708
  18. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KAA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FWA, Gibson CM, ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators (2012) Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 366:9–19
  19. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet J-P, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL (2014) Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 35(45):3155–3179
  20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM (2015) Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 385:2288–2295
  21. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S (2013) Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 127:634–640
  22. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen A-M, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GYH, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML (2013) Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 62:981–989
  23. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E (2009) Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 54:2358–2362
  24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshkovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE IT Investigators (2015) Ezetimibe added to Statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387–2397