

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Richtlinien zur Diagnostik und
Therapie der instabilen Angina
pectoris und des
Non-Q-Wave-Myokardinfarktes:
vorgeschlagene Revisionen**

Huber K, Gaul G, Glogar HD

Kaliman J, Mlczoch J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (2)

60-72

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der instabilen Angina pectoris und des Non-Q-Wave-Myokardinfarktes: vorgeschlagene Revisionen

K. Huber, G. Gaul, D. Glogar, J. Kaliman und J. Mlczoch für das International Cardiology Forum*

Die letzten Praxis-Empfehlungen der United States Agency for Health Care Policy and Research zum Thema „Diagnose und Behandlung der instabilen Angina Pectoris (IAP)“ stammen aus dem Jahre 1994 und wurden trotz der rasanten Fortschritte auf diesem Gebiet in den vergangenen 5 Jahren nicht erneuert. Das International Cardiology Forum (ICF) hat Ende 1998 die existierenden Richtlinien diskutiert und Vorschläge gemacht, in welchen Bereichen die Diagnostik und die Therapie der IAP aufgrund der mittlerweile vorliegenden Daten modifiziert werden sollten. Es wurde übereinstimmend beschlossen, daß folgende Änderungen empfohlen werden: 1. Troponin T und Troponin I sollten die Palette der Myokardmarker im Serum für diagnostische und prognostische Zwecke erweitern; 2. niedermolekulare Heparine sollten Standard-Heparin als Antikoagulantium ersetzen; 3. neue Thrombozyten-inhibierende Substanzen sollten zusätzlich zu Aspirin zur Anwendung kommen; 4. die Verwendung von cholesterinsenkenden Medikamenten in der Langzeitbehandlung dieser Patienten ist sinnvoll. In der vorliegenden Arbeit wurden die Hintergründe für die vorgeschlagenen Revisionen diskutiert, und es wird auf rezente wissenschaftliche Publikationen Bezug genommen.

In 1994, the United States Agency for Health Care Policy and Research issued clinical practice guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. In the past 5 years, rapid progress has been made in the management of patients with unstable coronary syndromes, and current guidelines do not necessarily reflect these advances. An international forum of cardiology investigators reviewed existing guidelines and discussed areas in which the diagnosis and treatment of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction should be modified. It was agreed that there is sufficient evidence to recommend the following changes: (1) use of serum cardiac markers should be expanded to include troponin I and T levels as diagnostic and prognostic tools; (2) low-molecular-weight heparins should replace unfractionated heparin as antithrombotic agents; (3) new classes of antiplatelet agents are recommended in addition to aspirin; and (4) the use of cholesterol-lowering drugs is appropriate in the long-term management of these patients. The rationale for these suggested revisions, including evidence from pertinent clinical trials, is discussed. *J Kardiol* 2000; 7: 60–72.

Die instabile Angina pectoris (IAP) und der Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (häufig als Non-Q-Wave-Myokardinfarkt [NQMI] bezeichnet) sind akute Manifestationen der koronaren Herzkrankheit (KHK), von der jährlich Millionen Menschen weltweit betroffen sind [1]. Patienten mit IAP oder der NQMI sind mit einem hohen Risiko für weitere kardiale Ereignisse, insbesondere Tod und Myokardinfarkt, belastet. Die Zielsetzung der Therapie besteht daher nicht nur darin, die initiale Myokardischämie zum Verschwinden zu bringen, sondern auch zukünftige kardiale Ereignisse zu verhindern und damit die Prognose der Patienten zu verbessern. 1994 publizierte die United States Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) klinische Praxis-Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der instabilen Angina pectoris [2]. Diese Richtlinien sind übersichtlich in einem Handbuch für Ärzte zusammengefaßt [3]. Obwohl sie zum Zeitpunkt ihrer Erstellung sehr brauchbar waren, reflektieren sie nicht den raschen Fortschritt in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit IAP und NQMIs während der letzten fünf Jahre [4, 5].

Im September 1998 wurden vom International Cardiology Forum mehrere Workshops initiiert, um eine Revision der Basis-Richtlinien von 1994 zu diskutieren und dabei die aktuellen internationalen Diagnose- und Therapieempfehlungen und die Ergebnisse neuer klinischer Studien zu berücksichtigen. In diesen Workshops wurden von Teilnehmern aus 40 Ländern jene Bereiche der bisherigen Richtlinien identifiziert, die eine Überarbeitung benötigen, aber auch Bereiche, die zusätzliche Forschungsaktivitäten erfordern. Diese empfohlenen Revisionen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und inkludieren neue Diagnose- und Therapieverfahren, die erwiesenermaßen von Nutzen sind.

Pathogenese der IAP und des NQMI

Den verschiedenen Formen des akuten Koronarsyndroms (IAP, NQMIs und Q-Wave-MIs) liegt als gemeinsames pathogenetisches Substrat die atherosklerotische Veränderung von Koronararterien zugrunde (Abb. 1). Wenn eine instabile atherosklerotische Plaque rupturiert oder erodiert, werden pathophysiologische Prozesse ausgelöst, die zu einer Thrombusbildung am Ort der Läsion führen [6]. Wenn es durch die Thrombusbildung zu einer abrupten Reduktion oder Unterbrechung des Blutflusses kommt, führt dies infolge des gestörten Gleichgewichts zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf zur klinischen Manifestation der Ischämie. Die klinische Manifestation einer IAP und eines NQMI verläuft sehr ähnlich. Die Diagnose eines NQMI wird erst durch den Nachweis von Serummarkern gestellt, die auf eine myokardiale Nekrose hinweisen. Der

Tabelle 1: Neue Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von IAP/NQMI

1. Bei der Aufnahme und mindestens noch einmal innerhalb der nächsten 8–12 Stunden sollte der Serumspiegel von Troponin T oder I bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Troponinspiegeln gehören einer Hoch-Risiko-Gruppe an.
2. NMH sollte UFH als das Antithrombin der Wahl ersetzen. Bei Hinweis auf das Vorliegen einer heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) sollte Hirudin als Alternative in Erwägung gezogen werden.
3. Bei ASS-Unverträglichkeit wird Clopidogrel anstelle von Ticlopidin empfohlen. Es sollte auch bei „Non-Respondern“ auf ASS als Therapieoption in Betracht gezogen werden.
4. Die GPIIb/IIIa-Inhibitoren Eptifibatid und Tirofiban in Kombination mit ASS und UFH sollten als Optionen zur medikamentösen Behandlung der IAP / NQMI betrachtet werden.
5. Bei Patienten mit IAP / NQMI, die einen erhöhten LDL-Cholesterinspiegel haben, sollte eine Langzeitbehandlung mit einem Statin erfolgen.

* Eine Liste der mitwirkenden Mitglieder des International Cardiology Forum und der Workshop-Teilnehmer finden Sie im Anhang. Das International Cardiology Forum wird durch einen Bildungszuschuß von Rhône-Poulenc-Rorer unterstützt.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, e-mail: Kurt.Huber@univie.ac.at

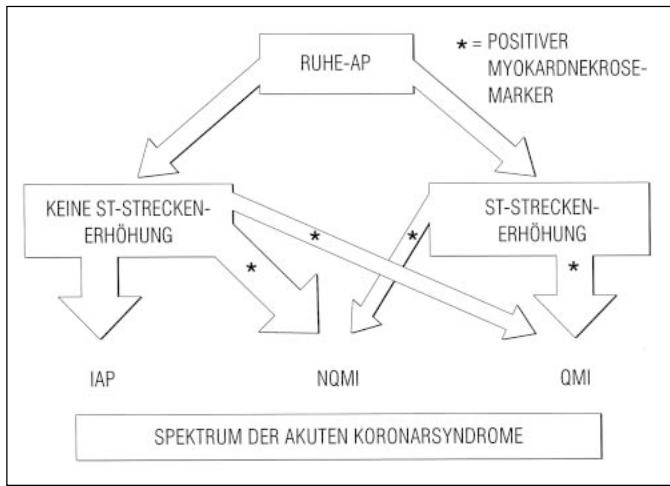


Abbildung 1: Akute Koronarsyndrome: Bei Patienten mit ischämischen Symptomen in Ruhe wird nicht immer eine Hebung des ST-Segmentes im EKG gesehen. Bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen keine ST-Hebung gefunden wird, wird schließlich, je nachdem ob ein kardialer Marker wie CK-MB im Serum nachgewiesen werden kann, die Diagnose einer IAP oder eines NQMI (große Pfeile) gestellt. Bei einem kleinen Anteil dieser Patienten entwickelt sich ein Q-Wave-MI (kleiner Pfeil). Bei den meisten Patienten mit einer ST-Hebung entwickelt sich ein Q-Wave-MI (großer Pfeil) und nur bei wenigen Patienten (kleiner Pfeil) ein NQMI. Das Spektrum der klinischen Bilder, das von einer IAP über einen NQMI bis zu einem Q-Wave-MI reicht, wird als akutes Koronarsyndrom bezeichnet (adaptiert nach Antman und Braunwald [83]).

traditionelle Marker CK-MB ist dabei weniger sensitiv als neuere Marker wie das kardiale Troponin I (cTnI) oder das kardiale Troponin T (cTnT). Ca. 30 % der Patienten, bei denen die CK-MB nicht erhöht ist, haben nachweisbare cTnI- oder cTnT-Spiegel und daher bereits einen NQMI und nicht nur eine IAP. Angiographische Studien beim NQMI und QMI haben gezeigt, daß der Grad und die Dauer des Koronararterienverschlusses und das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein eines Kollateralkreislaufs entscheidend für die Art des sich entwickelnden MIs sind. Das Spektrum des akuten Koronarsyndroms reicht daher von der IAP über den NQMI zum QMI und repräsentiert unterschiedlich schwere Manifestationen desselben pathophysiologischen Vorgangs. Da die IAP und der NQMI oft nur schwer voneinander zu unterscheiden sind, werden sie klinisch häufig als einheitliches Syndrom (IAP/NQMI) gesehen. Es sollte aber berücksichtigt werden, daß quantitative und qualitative Unterschiede beim IAP/NQMI-Syndrom (z. B. Ausmaß des Gefäßverschlusses, Instabilität

des Plaques) bestehen. Die Identifizierung verschiedener Untergruppen von Patienten und die Anwendung geeigneter Therapien je nach Risiko stellen daher einen wichtigen Aspekt in der Behandlungsstrategie dar [7].

AHCPR-Richtlinien für die Praxis

Am Beginn der Praxisrichtlinien zur Diagnostik und Therapie der IAP von 1994 wird die IAP (und der NQMI) in Form von drei möglichen Krankheitsbildern definiert (Tabelle 2). Ferner wird eine diagnostische Strategie skizziert, die basierend auf klinischen Zeichen und Merkmalen, die die Unterscheidung zwischen einer wahrscheinlichen KHK und anderen möglichen Ursachen der akuten Thoraxschmerzen ermöglicht. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK wird anhand des klinischen Bildes, von EKG-Veränderungen, der Anamnese und den vorhandenen atherogenen Risikofaktoren bestimmt. Wenn die Diagnose einer IAP als wahrscheinlich angesehen wird, werden die erhobenen Befunde weiters dazu verwendet, die Patienten in Risikogruppen (geringes, intermediäres oder hohes Risiko) einzuteilen (siehe Tabelle 3).

In den Richtlinien von 1994 wird in der Folge nur auf die Behandlung von Patienten mit IAP eingegangen. Wenn die Diagnose einer IAP gestellt und die Patienten einer Risikogruppe zugeordnet wurden, wird mit einer Aspirinbehandlung (ASS) begonnen, sofern der Patient ASS nicht bereits täglich einnimmt oder eine Kontraindikation gegenüber der Substanz vorliegt. Bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko wird zusätzlich eine Therapie

Tabelle 2: Hauptformen der instabilen Angina pectoris; übernommen von den AHCPR-Richtlinien 1994, CCS: Canadian Cardiovascular Society Classification [81], AP: Angina pectoris.

Ruhe-AP

In Ruhe auftretende, länger anhaltende Angina pectoris (>20 min) innerhalb einer Woche vor der Präsentation

„De-novo“-AP

Angina pectoris mit einem Schweregrad zumindest der CCS-Klasse III, innerhalb der letzten 2 Monate vor der Präsentation (CCSH-Klasse III bedeutet eine deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität).

„Crescendo“-AP

Bereits früher diagnostizierte Angina pectoris, die eindeutig häufiger auftritt, länger anhält oder eine geringe Auslösungsschwelle hat (d. h. um mindestens eine CCS-Klasse innerhalb von 2 Monaten vor der Präsentation auf zumindest CCS-III angestiegen ist).

Tabelle 3: Kurzzeitrisiko für kardiale Ereignisse bei Patienten mit IAP; im allgemeinen wird die definitive Zuteilung zu einer Risikogruppe aufgrund des Symptoms mit dem höchsten Risiko vorgenommen. Die Tabelle sollte jedoch nicht als unflexibler Algorithmus angesehen werden. Übernommen von den AHCPR-Richtlinien 1994, mit Modifikationen unter Berücksichtigung des 1998 stattgefundenen ICF-Workshops (fett gedruckt).

Hohes Risiko	Intermediäres Risiko	Geringes Risiko
Lang anhaltender (> 20 min) ischäm. Schmerz	Lang anhaltende (> 20 min) Ruhe-AP, zur Zeit nicht auftretend, mit mäßiger bis hoher Wahrscheinlichkeit einer KHK	Häufigkeit, Schwere oder Dauer der AP hat zugenommen.
Lungenödem, sehr wahrscheinlich ischämie-induziert	Ruhe-AP (> 20 min oder durch Ruhe oder durch s.c Nitroglyzerin gebessert)	AP wird bei einer niedrigeren Reizschwelle ausgelöst
Ruhe-AP mit dynamischer ST-Streckenänderungen von > 1 mm	Nächtliche AP	Neu aufgetretene AP 2 Wochen bis 2 Monate vor der Präsentation
AP mit neu aufgetretenem oder stärker gewordenem Herzgeräusch als Folge einer Mitralinsuffizienz	AP mit dynamischen Änderungen der T-Zacken	Normales oder unverändertes EKG
AP mit drittem Herzton oder neu aufgetretenen bzw. stärker gewordenen Rasselgeräuschen	„de-novo“AP der Klasse CCS III oder IV in den ersten 2 Wochen mit mäßiger oder hoher Wahrscheinlichkeit einer KHK	
AP mit Hypotonie	Pathologische Q-Zacken oder ST-Senkung in Ruhe (< 1 mm) in mehreren Ableitungen (anterior, inferior, lateral)	
Erhöhte Troponin I- od. T-Serumspiegel	Alter über 65 Jahre	

mit unfraktioniertem i.v. Heparin (UFH) begonnen. Zur medikamentösen Behandlung der Symptome können Nitroglyzerin (NTG), Morphium, Betablocker und Kalziumantagonisten verwendet werden (Kalziumantagonisten sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die neben Nitraten und Beta-Blockern ein zusätzliches Medikament benötigen oder wenn Betablocker und NTG unwirksam sind oder nicht toleriert werden, und kein Lungenödem sowie keine schwere linksventrikuläre Dysfunktion vorliegen). Patienten mit geringem Risiko sollten in der Folge ambulant weiter untersucht und behandelt werden. Patienten mit hohem Risiko sollten auf einer Intensivstation aufgenommen werden. Patienten mit intermediärem Risiko können auf einer Intensivstation, einer „Coronary Care Unit“ oder einer anderen geeigneten Abteilung mit Überwachungsmöglichkeit aufgenommen werden.

Als nächstes wird in den Basisrichtlinien auf die intensive medizinische Betreuung von Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko eingegangen. Der Zweck dieser Behandlungsphase ist es, Schmerzen und Ischämie zu verringern und eine Strategie zur weiteren Behandlung der zugrundeliegenden Krankheit zu etablieren. ASS und intravenöses UFH werden ebenso fortgesetzt wie die medikamentösen Maßnahmen zur Symptombehandlung. Während dieser Zeit werden nicht-invasive diagnostische Maßnahmen durchgeführt und die Wirksamkeit der verabreichten Medikamente beurteilt. Wenn die Behandlung effektiv war und die Symptome verschwunden sind, kann der Patient in die Gruppe mit geringem Risiko rückgereiht werden und zur weiteren nicht-intensiven Behandlung und Diagnostik weitergeleitet und eventuell sogar entlassen werden.

Die Koronarangiographie und Revaskularisierungsmaßnahmen werden unter Berücksichtigung von zwei alternativen Behandlungsstrategien diskutiert: einer „früh konservativen“ Strategie im Gegensatz zu einer „früh invasiven“ Strategie. Hochrisiko-Patienten (z. B. mangelhafte hämodynamische Stabilität, anhaltende oder dynamische EKG-Veränderungen, positive myokardiale Serummarker) werden im allgemeinen als Kandidaten für eine „früh invasive“ Strategie angesehen, sofern diese therapeutische Option nicht durch bestimmte Begleitumstände ausgeschlossen ist. Bei Patienten mit geringem oder intermediärem Risiko wird im Falle einer „früh invasiven“ Strategie ein Herzkatheter innerhalb von 48 Stunden ab Aufnahme durchgeführt, sofern dagegen keine Kontraindikation besteht, und es wird eine perkutane transluminale koronare Intervention (PKI) oder eine aortokoronare Bypassoperation (Coronary artery bypass graft, CABG) immer dann durchgeführt, wenn eine signifikante KHK vorliegt. Bei der „früh konservativen“ Strategie wird eine routinemäßige Herzkatheterisierung nur dann durchgeführt, wenn die medikamentöse Therapie unwirksam ist. Bei beiden Strategien wird von einer Herzkatheterisierung abgeraten, wenn die zu erwartenden Vorteile einer Revaskularisierungsmaßnahmen in bezug auf Lebensdauer und Lebensqualität das Risiko der Eingriffe nicht überwiegen.

Die letzte Richtlinie beinhaltet die Vorbereitung zur Entlassung und die Betreuung des Patienten mit IAP mit intermediärem oder hohem Risiko nach der Entlassung. Dies umfaßt einen Plan für das klinische „Follow up“ und eine Diskussion über Änderungen von Lebensgewohnheiten zur Risikoreduktion. Die ASS-Behandlung sollte auf Dauer fortgesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Bereiche, die revidiert werden sollten

Das International Cardiology Forum diskutierte mögliche Revisionen der bestehenden Richtlinien in folgenden Bereichen: 1) Diagnose und Risikostratifizierung; 2) Anti-thrombine; 3) Thrombozyteninhibitoren; 4) Basistherapie einschließlich der Akutbehandlung von ischämischen Symptomen und der Langzeittherapie und 5) interventionelle Maßnahmen einschließlich Herzkatheterisierung und Revaskularisierung unter besonderer Beachtung der „früh-invasiven“ gegenüber der „früh-konservativen“ Behandlungsstrategien.

Auf all diesen Gebieten werden laufend Fortschritte gemacht, obwohl viele der neuen Therapien und Verfahren noch nicht genügend getestet oder manchmal sogar noch umstritten sind. Es kam aber zu einer Übereinstimmung dahingehend, daß genügend Daten zur Rechtfertigung folgender Empfehlungen vorliegen: 1) Die Verwendung von myokardialen Serummarkern sollte auf die Bestimmung der Serumspiegel von Troponin I und T zur Diagnostik und Risikostratifizierung ausgeweitet werden, 2) UFH (= Standardheparin) sollte durch niedermolekulare Heparine (NMHS) ersetzt werden, 3) zusätzlich zu ASS werden neuere Klassen von Plättcheninhibitoren empfohlen, 4) Behandlung mit cholesterinsenkenden Medikamenten ist im Rahmen der Langzeittherapie bei diesen Patienten angemessen. Die Grundlagen für die vorgeschlagenen Revisionen, einschließlich der Daten aus einschlägigen klinischen Studien, werden in der Folge ausführlich besprochen.

Diagnostik und Risikostratifizierung

Zur Wahl der am besten geeigneten Behandlungsstrategien bei hospitalisierten Patienten mit IAP/NQMI muß das Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse bestimmt werden. In der akuten Behandlungsphase wird diese Risikostratifizierung laufend durchgeführt und umfaßt die Beurteilung des momentanen klinischen Bildes, der Anamnese und des EKG's. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Bestimmung der Serumspiegel von spezifischen Myokardmarkern. In den Richtlinien von 1994 wird empfohlen, die Gesamt-Creatinkinase (CK) und das herzmuskelspezifische Isoenzym (CK-MB) bei der Aufnahme und dann alle 6 bis 8 Stunden während der ersten 24 Stunden zu bestimmen. Diese Enzyme gelangen ins Blut, wenn das Myokard geschädigt wird, und ermöglichen die Diagnose eines MIs, auch wenn keine diagnostischen Merkmale im EKG zu finden sind. Damals wurde die routinemäßige Bestimmung der Troponin-Serumspiegel zum Nachweis einer myokardialen Schädigung nicht empfohlen. Seither haben aber zahlreichen Studien gezeigt, daß erhöhte Troponin-I- und -T-Spiegel bei Patienten mit IAP mit einer schlechten Prognose einhergehen [8].

In einer TIMI-IIIB-Substudie wurde Troponin I im Blut von 1404 Patienten mit IAP/NQMI bei der Aufnahme in die Studie bestimmt. Nach 42 Tagen zeigte sich bei Patienten mit erhöhtem Troponin-I-Spiegel ein Anstieg der Mortalität, auch wenn die CK-MB nicht erhöht war [9]. Bei dem hier verwendeten Assay lag die Nachweisbarkeitsgrenze für das kardiale Troponin I bei 0,4 ng/ml. Patienten mit Spiegel von $\geq 0,4$ ng/ml hatten ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Spiegel (3,7 % versus 1,0 %, $p < 0,001$). Das Mortalitätsrisiko war umso höher, je höher die Troponin-I-Spiegel waren.

In einer Substudie der GUSTO-IIa-Studie wurde bei 885 Patienten mit akuter myokardialer Ischämie untersucht, inwieweit die Plasmaspiegel von kardialem Troponin T für die Risikostratifizierung nützlich sind [10]. Nach 30 Tagen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem erhöhten Troponin-T-Spiegel ($> 0,1$ ng/ml) und der Mortalität (11,8 % versus 3,9 %, $p < 0,001$), wobei dieser Zusammenhang ebenfalls unabhängig von den CK-MB-Spiegeln war.

In einer prospektiven Studie, die 773 Patienten mit akuten Thoraxschmerzen umfaßte, wurde die Anwendung eines Troponin-T-Schnelltests auf der Notfallstation zur Risikostratifizierung untersucht [11]. Die Troponin-T-Tests waren bei 94 % der Patienten mit Myokardinfarkt und bei 22 % der Patienten mit IAP positiv. Troponin I war bei 100 % der Patienten mit MI und 36 % der Patienten mit IAP positiv. Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden bei Patienten mit negativem Troponin T nur in 1,1 % und bei negativem Troponin I in 0,3 % diagnostiziert.

Das erhöhte Risiko für weitere kardiale Ereignisse bei Patienten mit erhöhten Troponinen manifestiert sich frühzeitig und bleibt über Monate nach der ersten Hospitalisation bestehen [12]. **Da die kardialen Troponine im peripheren Blut 8–12 Stunden nach Auftreten eines MIs nachweisbar sind, wird derzeit empfohlen, bei der Aufnahme und zumindest noch einmal innerhalb der nächsten 8–12 Stunden eine Bestimmung der Serumspiegel von Troponin T oder I durchzuführen.** Bis jetzt besteht kein eindeutiger Unterschied in der Aussagekraft zwischen Troponin I und T. Da die Tests ständig verbessert werden und sich die Nachweisbarkeitsgrenzen entsprechend ändern, ist es schwierig, entsprechende Grenzwerte anzugeben. Für Troponin T wird ein Bereich von 0,1 bis 0,2 ng/ml als normal angesehen. Bei Troponin I können Normalwerte in Abhängigkeit vom verwendeten Test variieren. Daher wird empfohlen, den Angaben des Herstellers zu folgen. Patienten mit erhöhtem Troponin-Spiegel müssen als Hochrisikopatienten eingestuft werden, auch wenn andere Kriterien dafür fehlen. Andererseits bedeutet das Fehlen erhöhter Troponinwerte nicht automatisch, daß ein geringes Risiko vorliegt. Daher ist es wichtig, vor der Entlassung eine vollständige Risikostratifizierung des Patienten durchzuführen.

Antithrombotische Therapie

Eine Plaqueruptur löst die exzentrische Gerinnungskaskade [13] aus, indem Gewebsthromboplastin (tissue factor, TF), ein Membranprotein mit extrazellulärer Domäne, mit Plasmaproteinen in Kontakt kommt. TF aktiviert den zirkulierenden Faktor VII und formt dann einen Komplex mit dem aktivierten Faktor VIIa zur Aktivierung des Faktors X. Zwischen dem aktivierten Faktor Xa und dem thrombozytären Faktor Va findet auf den Oberflächen von Phospholipidmembranen eine Wechselwirkung in Anwesenheit von Kalzium statt, wobei der Prothrombinase-Komplex gebildet wird. Dieser ist für die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin verantwortlich. Thrombin führt in weiterer Folge zur Abspaltung von Fibrin-Monomeren aus Fibrinogen, und es kommt durch Polymerisierung und Quervernetzung zur Fibrinbildung. Thrombin reguliert auch seine eigene Synthese durch Aktivierung der Faktoren V und VIII, was zur Produktion von zusätzlichem Faktor Xa führt. Darüber hinaus aktiviert Thrombin auch die Thrombozyten, so daß die Hemmung des Thrombins durch den Einsatz von Antithrombinen bei der Behandlung von Patienten mit IAP/NQMI eine zentrale Maßnahme ist.

Das klassische Antithrombin zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms ist UFH, eine heterogene Mischung aus sulfatierten Glykosaminoglykanen mit verschiedenen langen Ketten. Seine gerinnungshemmende Wirkung resultiert aus der Fähigkeit, Antithrombin (AT, früher als AT-III bezeichnet) zu binden und dessen Wirkung zu beschleunigen. AT ist ein Plasmaprotein, das sowohl Thrombin (Faktor IIa) als auch den Faktor Xa inaktiviert [14]. In den AHCPR-Praxisrichtlinien von 1994 wird die Verwendung von UFH als Antikoagulans bei allen Patienten mit IAP mit intermediärem bis hohem Risiko empfohlen, wobei mit der Behandlung (Bolusgaben plus Infusion) begonnen werden sollte, sobald die Diagnose gestellt ist. Die Behandlung sollte 2–5 Tage lang oder bis zur Revaskularisierung fortgesetzt werden [2, 3].

Obwohl UFH in der Behandlung des IAP/NQMI-Syndroms wirksam ist [15, 16], hat sein Einsatz mehrere Limitierungen. Diese sind vor allem eine Folge der unvorhersagbaren Dosis-Wirkungs-Beziehung, die z. T. der unterschiedlichen unspezifischen Bindung von UFH an Plasmaproteine und Endothelzellen, aber auch seiner Inaktivierung durch den Plättchenfaktor 4 zuzuschreiben sind [14, 17]. Da die antikoagulatorische Wirkung nicht exakt vorhersagbar ist, kann es individuell schwierig sein, rasch und dauerhaft eine therapeutische Gerinnungshemmung zu erzielen. Um dieses Ziel kontrolliert zu erreichen, muß daher regelmäßig die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt werden [14]. Heparin kann auch die Thrombozytenaggregation und somit eine Thrombusbildung stimulieren [18], und eine länger dauernde Applikation kann eine Thrombozytopenie hervorrufen (Heparin-induzierte Thrombozytopenie, HIT), die bei manchen Patienten lebensbedrohliche Folgen annehmen kann [14]. Daher besteht nach wie vor ein Bedarf für sichere und effiziente Antithrombine. Zu den neueren Antithrombinen gehören die niedermolekularen Heparine (NMHs), die wie Heparin das AT als Kofaktor brauchen [19], sowie direkte Thrombininhibitoren, wie z. B. Hirudin, deren Wirkung vom AT unabhängig ist [20].

Die NMHs entstehen aus UFH durch chemische oder enzymatische Spaltung und sind wie die Ausgangsverbindung eine Mischung aus Polysacchariden mit verschiedenen langen Ketten. Die durchschnittlich kürzere Länge der Ketten geht mit einer erhöhten Bioverfügbarkeit nach subkutaner (s.c.) Verabreichung im Vergleich zu UFH einher und ist außerdem mit einer verlängerten Plasma-Halbwertszeit und mit einer größeren Resistenz gegenüber einer Hemmung durch aktivierte Thrombozyten vergesellschaftet. Im Gegensatz zu UFH haben NMHs daher einen besser vorhersagbaren gerinnungshemmenden Effekt, und routinemäßige Laboruntersuchungen zur Beurteilung der antikoagulativen Wirkung sind daher nicht nötig [19]. Eine zusätzliche Folge der kürzeren Kettenlänge ist der Anstieg der Faktor Xa/Faktor IIa-Inaktivierungs-Ratio. Obwohl sich die einzelnen NMHs in vieler Hinsicht ähnlich sind, führen Unterschiede in der Molekulargewichtsverteilung sowie in der Molekularstruktur zu einer unterschiedlichen Anti-Xa-/Anti-IIa-Ratio und unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften [19, 21]. Die NMHs sollten daher als eigenständige Substanzen angesehen werden.

Studien mit NMH's

Drei NMHs, Dalteparin [22], Enoxaparin [23] und Nadroparin [24], wurden bisher als Ersatz für UFH zur Behandlung der IAP bzw. des NQMI in klinischen Studien

untersucht. Es wurde gezeigt, daß diese NMHs dem UFH bezüglich der Reduzierung kardiovaskulärer Komplikationen zumindest gleichwertig sind [25–31]. **Es wird empfohlen, den Standard für die Behandlung der IAP bzw. des NQMIs zu revidieren und UFH durch ein NMH als Antithrombotikum der Wahl zu ersetzen.** Obwohl alle NMHs die gleichen Vorteile haben, daß sie leicht zu applizieren sind, vorhersagbare pharmakokinetische Eigenschaften haben und labormäßig daher nicht überwacht werden müssen, ist Enoxaparin das einzige NMH, das bei Patienten mit IAP/NQMI signifikant besser wirksam war.

Enoxaparin sollte in einer Dosierung von 1 mg/kg KG (äquivalent zu 100 IE/kg KG) 2 x täglich als subkutane Injektion (über zumindest 48 Stunden oder bis zur Stabilisierung des Patienten) verabreicht werden [28, 31]. Bei Patienten mit hohem Risiko konnte gezeigt werden, daß ein zusätzlicher initialer intravenöser Bolus (30 mg) zwar sicher ist und daher in Erwägung gezogen werden könnte, allerdings wurde die Effektivität einer solchen Vorgangsweise bisher nicht direkt überprüft [31]. Die anderen NMHs wurden beim akuten Koronarsyndrom in Dosierungen von 120 IE/kg KG (Dalteparin) [25] und 0,1 ml/10 kg KG (entsprechend 86–95 IE/kg; Nadroparin) [26, 27] verwendet. Beide NMHs werden als subkutane Injektion 2x täglich über 5–7 Tage verabreicht.

ESSENCE-Studie mit Enoxaparin

ESSENCE war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, in der die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Enoxaparin mit UFH bei 3170 Patienten mit IAP bzw. NQMI verglichen wurde [28]. Enoxaparin wurde in einer Dosis von 1 mg/kg KG (100 IE/kg) s.c. alle 12 Stunden gegeben, während UFH nach einem initialen Bolus (5000 IE) als intravenöse Infusion (angepaßt an eine APTT von 55–85 Sekunden) appliziert wurde. Patienten, die mit Enoxaparin behandelt wurden, erhielten auch Placebo-UH-Infusionen und Patienten, die mit UFH behandelt wur-

den, erhielten auch subkutane Placebo-Injektionen, um die Verblindung zu gewährleisten. Alle Patienten bekamen zusätzlich 100–325 mg ASS täglich. Die vorher festgelegte Behandlungsdauer betrug mindestens 48 Stunden und maximal 8 Tage, bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,1 Tagen.

Im Vergleich zu UFH konnte mit Enoxaparin die Anzahl der Todesfälle, MI's und rezidivierenden Angina pectoris-Episoden innerhalb von 14 Tagen signifikant gesenkt werden (16,6 % versus 19,8 %, $p = 0,019$). Auch nach 30 Tagen war ein signifikanter Unterschied nachzuweisen (19,8 % versus 23,3 %, $p = 0,016$). Weiters zeigte sich unter Enoxaparin eine Abnahme der revaskularisierenden Eingriffe innerhalb der ersten 30 Tage (27,0 % versus 32,2 %, $p = 0,001$). Der Unterschied in der Anzahl schwerer Blutungen war nach 30 Tagen nicht signifikant. Leichtere Blutungen, vor allem Ecchymosen an den Injektionsstellen, traten allerdings unter Enoxaparin signifikant häufiger auf (18,4 % versus 14,2 %, $p = 0,001$). In einer einjährigen Nachbeobachtungsstudie [29] wurde gezeigt, daß der nach 30 Tagen nachweisbare Vorteil von Enoxaparin aufrechterhalten werden konnte. Die Häufigkeit der kombinierten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und rezidivierende Angina pectoris war in der Enoxaparin-Gruppe auch zu diesem Zeitpunkt noch signifikant geringer (32 % versus 35,7 %, $p = 0,022$).

TIMI-11B-Studie mit Enoxaparin

TIMI-11B war wie ESSENCE eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie, in der Enoxaparin mit UFH in der Behandlung der IAP/NQMI verglichen wurde [30, 31]. Die Behandlung bestand aus einem initialen Bolus (70 IE/kg UFH i.v. oder 30 mg Enoxaparin i.v.), gefolgt entweder von UFH i.v. mindestens 72 Stunden lang (15 E/kg/Std., so daß eine 1,5–2-fache Verlängerung der APTT erzielt wurde) oder subkutanen Injektionen von 1,0 mg/kg Enoxaparin alle 12 Stunden bis zur Entlassung oder maximal 8

Tabelle 4: Antithrombine zur Behandlung der IAP

Medikament	Klinisches Bild	Kontraindikationen [1, 2]	Übliche Dosierung [2]
Unfraktioniertes Heparin (UFH)	IAP mit intermediärem oder hohem Risiko	aktive schwere Blutung ausgeprägte Thrombozytopenie frühere HIT nach UFH Patienten, bei denen der Gerinnungsstatus nicht in geeigneten Intervallen überprüft werden kann	<ul style="list-style-type: none"> I.V. Bolus: 70–80 IE/kg Infusion: 15–18 IE/kg/Std., Dosistitration, um eine 1,5–2,0-fache Verlängerung der APTT zu erreichen APTT-Bestimmung 6 Std. nach Beginn der Behandlung oder einer Dosierungsänderung
Enoxaparin* (Lovenox®, Clexane®)	IAP mit intermediärem oder hohem Risiko	aktive schwere Blutung frühere HIT nach UFH oder NMH Überempfindlichkeit gegen Heparin oder Schweineproteine	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg KG s.c. 2x täglich für 48 Std. oder bis der Patient stabilisiert ist Bei Hoch-Risiko-Patienten kann ein zusätzlicher intravenöser Bolus (30 mg) verabreicht werden.
Dalteparin** (Fragmin®)	IAP mit intermediärem oder hohem Risiko	wie für Enoxaparin	<ul style="list-style-type: none"> 120 IE/kg KG s.c. alle 12 Std. für maximal 6 Tage
Nadroparin** (Fraxiparin®)	IAP mit intermediärem oder hohem Risiko	wie für Enoxaparin	<ul style="list-style-type: none"> 0,1 ml/10 kg KG (88 IE/kg) s.c. alle 12 Std. für maximal 6 Tage

- Allergien und früher aufgetretene Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit sind Kontraindikationen für alle erwähnten Medikamente.
- Eine detaillierte Beschreibung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Dosierungen finden Sie in der Fachinformation des Herstellers.
- Wenn die Gefahr einer HIT besteht, sollten die Hirudine Lepirudin (Refludan®) oder Desirudin (Revasc®) als Alternativen zu UFH oder Enoxaparin in Betracht gezogen werden. Diese Medikamente wurden jedoch nicht zur prophylaktischen Behandlung bei IA / NQMI zugelassen. Für Lepirudin wird folgende, in der OASIS-2-Studie [24] verwendete Dosierung empfohlen: 0,4 mg/kg KGW (bis zu 110 kg) als intravenöser Bolus über 15–20 Sekunden, danach als kontinuierliche intravenöse Infusion in einer Dosierung von 0,15 mg/kg (bis zu 110 kg) pro Stunde über 72 Stunden oder bis der Patient stabilisiert ist. Die Infusion sollte so eingestellt werden, daß eine APTT von 60–100 Sekunden aufrechterhalten wird. In der GUSTO IIb-Studie wurde folgende Dosierung von Desirudin verwendet: 0,1 mg/kg Körpergewicht als intravenöser Bolus, danach als Infusion in einer Dosierung von 0,1 mg/kg pro Stunde, für mindestens 72 Stunden. Die Infusion sollte so eingestellt werden, dass eine APTT von 60–85 Sekunden aufrechterhalten wird [82].

* Es wurde nachgewiesen, daß Enoxaparin wirksamer ist als UFH [28–31];** es wurde gezeigt, daß Dalteparin und Nadroparin gleich wirksam wie UFH sind [25, 27].

Tage lang. Die Patienten erhielten außerdem ASS sowie entweder Placebo-Infusionen oder subkutane Placebo-Injektionen. Bei der Entlassung bzw. ab Tag 8 erhielten die Patienten entweder 2 x täglich Enoxaparin (40 mg bei Patienten < 65 kg oder 60 mg bei Patienten ≥ 65 kg) oder Placebo über einen Behandlungszeitraum von 43 Tagen.

Primärer Endpunkt der TIMI-11B-Studie war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und schweren rezidivierenden Ischämien, die eine sofortige Revaskularisierung nötig machten. Nach 14 Tagen wurde die Häufigkeit des kombinierten Endpunktes von 16,6 % in der UFH-Gruppe auf 14,2 % in der Enoxaparin-Gruppe reduziert ($p = 0,03$). Obwohl dieser Vorteil von Enoxaparin auch nach 43 Tagen nachgewiesen werden konnte, führte eine prolongierte Behandlung zu keiner zusätzlichen Risikoreduktion. Während des Krankenhausaufenthaltes war die Häufigkeit von Blutungen zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Während der ambulanten Betreuung kam es zu einem geringen, jedoch signifikanten Anstieg von schwereren Blutungen in der Enoxaparin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (bei 1,5 % versus 2,9 %, $p = 0,02$).

FRIC-Studie mit Dalteparin

Die FRIC-Studie war eine zweiphasige, randomisierte, kontrollierte Studie mit Dalteparin an 1482 Patienten mit IAP/NQMI [25]. In der offenen akuten Phase der Studie erhielten die Patienten ASS und entweder 120 IE/kg KG Dalteparin 2 x täglich s.c. oder UFH. UFH wurde initial als intravenöser Bolus (5000 IE) und danach als kontinuierliche Infusion (1000 IE/Std.) verabreicht, wobei die Dosierung an die APTT (1,5-fache Verlängerung) angepaßt wurde. Nach 48 Stunden war eine Umstellung auf UFH (12.500 IE 2 x täglich s.c.) erlaubt. Innerhalb von 6 Tagen kam es bei 69 von 751 mit Dalteparin behandelten Patienten (9,3%) und bei 55 von 731 mit UFH behandelten Patienten (7,6 %) zu einem kombinierten Endpunkt (Tod, MI oder rezidivierende Angina pectoris, $p = 0,33$). Bezüglich der Nebenwirkungen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Diese Studie zeigt somit, daß Dalteparin und UFH bezüglich Wirkung und Sicherheit in der Akutbehandlung als gleichwertig einzuschätzen sind. Die prolongierte Therapie mit Dalteparin vom 6. bis zum 45. Tag erbrachte gegenüber der alleinigen ASS-Gabe keinen Vorteil.

Studien mit Nadroparin

In einer kleinen Einfachblindstudie, die 219 Patienten mit IAP umfaßte [26], konnte für Nadroparin plus ASS im Vergleich zu UFH und ASS eine Senkung kardiovaskulärer Komplikationen (MI, rezidivierende Angina pectoris, Revaskularisationen) nachgewiesen werden. Diese ersten Ergebnisse wurden jedoch in der nachfolgenden FRAX.I.S.-Studie nicht bestätigt. FRAX.I.S. war eine randomisierte klinische Doppelblindstudie, in der Nadroparin mit UFH bei Patienten mit IAP/NQMI verglichen wurde [27]. 3468 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder UFH 6 Tage lang, Nadroparin 6 Tage lang oder Nadroparin 14 Tage lang. Nach initialer Verabreichung eines intravenösen Bolus (5000 IE) wurde UFH als Infusion appliziert, wobei die Dosierung an die APTT angepaßt wurde (1,5–2,5-fache Verlängerung). Nadroparin wurde als subkutane Injektion in einer Dosierung von 0,1 ml/10 kg (87 IE/kg) alle 12 Stunden verabreicht. Nach 14 Tagen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, MI oder refraktäre bzw. rezidivierende Angina pectoris). Die Inzidenz

betrug 18,1 % in der UFH-Gruppe, 17,8 % unter einer 6tägigen Therapie mit Nadroparin und 20,0 % bei jenen Patienten, die 14 Tage lang mit Nadroparin behandelt wurden. Blutungen traten häufiger bei Patienten auf, die Nadroparin über 14 Tage erhielten.

Studien mit direkten Antithrombinen

Unter gewissen Umständen können andere Antithrombotika verwendet werden. Das Oligopeptid Hirudin wurde als Antithrombin bei der KHK untersucht [32]. In einer großen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (OASIS-2) war Lepirudin, ein rekombinantes Hirudin, in der Behandlung der IAP/NQMI besser wirksam als UFH [33]. Nach 7 Tagen betrug der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, MI oder refraktäre Angina pectoris) bei 6,7 % in der UFH-Gruppe, verglichen mit 5,6 % unter der Hirudin-Behandlung ($p = 0,012$). In dieser Studie traten schwere, aber nicht lebensbedrohliche Blutungen signifikant häufiger unter Hirudin auf (0,8 % versus 0,3 %, $p = 0,001$). Hirudin hat teilweise ähnliche Nachteile wie UFH, namentlich die intravenöse Applikationsform, die erforderlich ist, und Überwachung der APTT-Werte. Zudem zeigt die APTT die antikoagulatorische Wirkung von Hirudin weniger verläßlich an, als jene von UFH. Wenn jedoch eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) [34] vorliegt, insbesondere eine HIT Typ II, sollte eine Therapie mit Hirudin in Erwägung gezogen werden [35, 36]. Es wird die in der OASIS-2-Studie verwendete Dosierung empfohlen: Ein initialer Bolus von 0,4 mg/kg, gefolgt von einer Infusion (0,15 mg/kg/Std.) über 3 Tage. Obwohl die Wahrscheinlichkeit einer HIT unter den NMHs geringer ist als bei einer Therapie mit UFH, haben NMHs ähnliche antigene Eigenschaften wie UFH. Daher sind Patienten, bei denen die Gefahr einer HIT besteht, bei der Gabe von NMHs komplikationsgefährdet, und es sollte bei diesen Patienten keine NMHs eingesetzt werden.

Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Bei Verletzung der Gefäßwand oder bei Plaqueruptur werden Bestandteile der subendothelialen Matrix freigelegt, die eine Anlagerung von zirkulierenden Thrombozyten begünstigen [37]. Thrombozyten, die an Matrixproteinen haften, werden aktiviert und setzen Agonisten wie ADP und Thromboxan A_2 (TxA_2) frei, die weitere Thrombozyten aktivieren und anziehen. Bei Aktivierung der Thrombozyten kommt es zu einer Änderung der Struktur des Zell-Oberflächenrezeptors für Fibrinogen, des Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Rezeptors. Diese Konformationsänderung ist ein kritischer Schritt in der Thrombozytenaggregation, da sie die Affinität dieses besonders reichlich vorhandenen Adhäsionsproteins für seinen Hauptliganden Fibrinogen erhöht. Ein Fibrinogenmolekül kann an mehr als einen Rezeptor gebunden werden, wobei es zu Querverbindungen der benachbarten Thrombozyten und einer Stabilisierung des Plättchen-Thrombus kommt.

Aspirin (ASS), ein Inhibitor des Thromboxan (TxA_2)-Pathways, ist der weitest verbreitete Plättchen-Hemmer, dessen Wirkung und relative Sicherheit bekannt sind [38]. ASS hemmt jedoch nicht die Thrombozytenaktivierung, die über TxA_2 -unabhängige Mechanismen zustande kommt. Unter ASS besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, vor allem im Gastrointestinaltrakt. Als weiterer Nachteil ist anzuführen, daß ein beträchtlicher Teil der Patienten (in einigen Studien 30–40 %) auf ASS (Dosierung zwischen 80–325 mg

nicht anspricht (sog. „ASS-non responders“) [39, 40]. Daher besteht ein Bedarf an sichereren und wirksameren Plättchenhemmern.

In den Basis-Richtlinien von 1994 wird Ticlopidin als Alternative bei Patienten mit ASS-Überempfindlichkeit oder bei gastrointestinaler Unverträglichkeit empfohlen. Ticlopidin ist ein oraler Plättchenhemmer, der die ADP-induzierte Thrombozyten-Fibrinogen-Bindung irreversibel hemmt [41]. Klinische Vergleichsstudien zu ASS liegen bei Patienten mit IAP/NQMI jedoch nicht vor, weswegen Ticlopidin auch nicht als Aggregationshemmer der ersten Wahl empfohlen wird. Es wurde gezeigt, daß Ticlopidin in Kombination mit ASS bei Patienten nach Stent-Implantation die klinischen Endpunkte gegenüber einer Therapie mit ASS alleine signifikant reduziert [42, 43]. Allerdings ist die Gabe von Ticlopidin mit einer erhöhten Inzidenz von Exanthemen, gastrointestinaler Unverträglichkeit, Neutropenie, Thrombozytopenie und selten mit einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura verbunden [44]. Die CAPRIE-Studie ergab, daß eine chemisch ähnliche Substanz, der ADP-Rezeptor Antagonist Clopidogrel [45], bei Patienten mit unterschiedlicher Manifestation der Atherosklerose (ischämischer Insult, KHK oder PAVK) wirksamer ist als ASS: Bei einer Behandlungsdauer von 1–3 Jahren kam es im Vergleich zu ASS zu einer Reduktion ischämischer Ereignisse [46]. Im Zusammenhang mit Clopidogrel wurde keine Zunahme von Neutropenie oder Thrombozytopenie beobachtet. **Obwohl Clopidogrel nicht direkt bei Patienten mit IAP/NQMI untersucht wurde, ist es vertretbar, die Resultate der CAPRIE-Studie auch auf Patienten mit IAP/NQMI zu übertragen und Clopidogrel anstelle von Ticlopidin bei Patienten mit ASS-Unverträglichkeit zu empfehlen. Clopidogrel kann auch als Alternative bei Patienten angesehen werden, die nicht auf ASS ansprechen.**

Da die Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors als gemeinsame Wegstrecke aller Thrombozyten-aktivierenden Mechanismen angesehen werden kann, ist dieser Rezeptor daher ein naheliegender Angriffspunkt für die Therapie mit neuen Plättchenhemmstoffen. Derzeit stehen zwei Klassen von GPIIb/IIIa-Inhibitoren zur Verfügung: einerseits ein Antikörperfragment, welches den Fibrinogenrezeptor erkennt, und andererseits Peptide und sog. Peptidomimetika, die den Rezeptor reversibel blockieren, indem sie die Liganden-Erkennungsstelle am Rezeptor imitieren [47]. Diese beiden Klassen unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht. Verglichen mit Antikörpern haben die niedermolekularen kompetitiven Inhibitoren eine kürzere Halbwertszeit, ihre Wirkung ist daher schneller reversibel. Die kompetitiven Inhibitoren wirken spezifisch auf den GPIIb/IIIa-Rezeptor, während der Antikörper auch ähnliche Proteine erkennen kann, beispielsweise den Vitronektin-Rezeptor. Abciximab, ein monoklonales Fab-Fragment, wurde vor allem bei Patienten mit IAP/NQMI im Rahmen perkutaner Interventionen untersucht, wenn der Eingriff innerhalb von 24 Stunden geplant ist. Obwohl die Wirkung von Abciximab in verschiedenen internationalen Studien wie EPIC [48–50], EPILOG [51] und CAPTURE [52] nachgewiesen wurde, wurde Abciximab bisher nicht als Plättcheninhibitor in der medikamentös-konservativen Therapie bei der IAP/NQMI (ohne geplante Intervention) eingesetzt.

Zwei kompetitive Inhibitoren des GP IIb/IIIa-Rezeptors, Eptifibatid und Tirofiban, zeigten ihre Wirksamkeit bei Patienten mit IAP/NQMI ohne primär geplante Revaskularisierung [47, 53, 54]. **Es wird empfohlen, daß diese Sub-**

stanzen, verabreicht in Kombination mit ASS und UFH, als Optionen für die Behandlung der IAP bzw. des NQMI angesehen werden. Eptifibatid ist ein zyklisches Heptapeptid, das die Fibrinogen-Bindungsstelle am GPIIb/IIIa-Rezeptor mit höherer Affinität als der natürliche Ligand besetzt, und dadurch die Thrombozytenaggregation verhindert. Tirofiban ist kein eigentliches Peptid (ein Peptidomimetikum), welches die Thrombozytenaggregation durch einen ähnlichen Mechanismus hemmt. Ein anderer GPIIb/IIIa-Inhibitor, Lamifiban (ebenfalls ein Peptidomimetikum), ist noch nicht im Handel. Es gibt jedoch Hinweise, daß Lamifiban ebenfalls bei der Behandlung einer IAP/NQMI wirksam ist [47].

PURSUIT-Studie mit Eptifibatid

Die PURSUIT-Studie ist eine randomisierte Doppelblindstudie, in der intravenöses Eptifibatid mit Placebo zur Behandlung der IAP bzw. des NQMI verglichen wurde [53]. Anfangs wurden zwei Eptifibatid-Dosierungen mit Placebo verglichen. Als nachgewiesen wurde, daß die höhere Dosis sicher war, wurde die Behandlung mit der niedrigeren Dosis beendet. Die Studie umfaßte bei ihrem Abschluß 4722 Patienten, die Eptifibatid erhielten (180 µg/kg als Bolus, gefolgt von einer Infusion in einer Dosierung von 2,0 µg/kg/Minute). 4739 Patienten erhielten Placebo (Bolus plus Infusion). Das Studienmedikament wurde über 72 Stunden oder bis zur Entlassung des Patienten infundiert. Bei koronaren Eingriffen konnte die Infusion bis zu insgesamt 96 Stunden weitergeführt werden. Die meisten Patienten erhielten außerdem ASS und UFH.

Das Auftreten des primären kombinierten Endpunktes, Tod oder nichttödlicher MI, innerhalb von 30 Tagen war in der Eptifibatid-Gruppe signifikant seltener zu beobachten als in der Kontrollgruppe (14,2 % versus 15,7 %, $p = 0,04$). Auch nach 7 Tagen senkte Eptifibatid die Mortalität (1,5 % versus 2,0 %, $p = 0,05$) und die Häufigkeit des kombinierten Endpunktes (10,1 % versus 11,6 %, $p = 0,02$) signifikant. Eine vor kurzem durchgeführte Post-hoc-Analyse deutet darauf hin, daß der Vorteil von Eptifibatid nur bei Patienten zum Tragen kam, die Heparin erhielten [55]. Bei der Behandlung mit Eptifibatid bestand allerdings ein erhöhtes Risiko für leichte und schwere Blutungen. In der Häufigkeit zerebraler Insulte bestand jedoch kein signifikanter Unterschied.

PRISM-PLUS-Studie mit Tirofiban

In der PRISM-PLUS-Studie wurde Tirofiban plus UFH mit UFH alleine zur Behandlung der IAP bzw. des NQMIs verglichen [54]. Diese Studie umfaßte ursprünglich auch eine Gruppe, die nur Tirofiban erhielt. Diese Behandlung wurde aber wegen einer hohen Mortalität innerhalb der ersten 7 Tage abgebrochen. Bei Beendigung der Studie hatten 773 Patienten Tirofiban (0,4 µg/kg/min. über 30 Minuten, gefolgt von einer Infusion in einer Dosierung von 0,1 µg/kg/min.) plus APTT-adjustiertes UFH erhalten, während 797 Patienten mit APTT-adjustiertem UFH plus Placebo behandelt worden waren. In beiden Gruppen wurde UFH als intravenöser Bolus (5000 IE) verabreicht, gefolgt von einer Infusion von 1000 IE/h, mit dem Ziel eine 2-fache Verlängerung der APTT zu erreichen. Alle Patienten erhielten ASS. Die Studienmedikamente wurden mindestens 48 Stunden und maximal 96 Stunden lang infundiert. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 71 Stunden.

Als primärer Endpunkt der PRISM-PLUS-Studie wurde die Inzidenz des kombinierten Endpunktes von Tod, MI oder refraktäre Ischämie in den ersten 7 Tagen nach Auf-

nahme in die Studie definiert. In der Gruppe, die mit Tirofiban plus UFH behandelt wurde, war die Häufigkeit dieses Endpunktes signifikant geringer als in der Gruppe, die nur UFH erhielt (12,9 % versus 17,9 %, $p = 0,004$). Wenn nur Tod und MI berücksichtigt wurden, bestand nach 7 und 30 Tagen ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten der Tirofiban-Gruppe (4,9 % versus 8,3 %, $p = 0,006$ und 8,7 % versus 11,9 %, $p = 0,03$). Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in den beiden Gruppen vergleichbar.

PARAGON-Studie mit Lamifiban

In der PARAGON-Studie [56] wurden 2282 Patienten mit IAP bzw. NQMI randomisiert und erhielten Lamifiban und Heparin entsprechend einem 2 x 2-faktoriellen Design: Niedrig- und hochdosiertes Lamifiban (1 bzw. 5 µg/Minute), beide Dosierungen mit und ohne Heparin, oder Placebo plus Heparin. Alle Patienten erhielten ASS. Nach 30 Tagen fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Häufigkeit ischämischer Ereignisse in den einzelnen Behandlungsgruppen. Nach 6 Monaten zeigte sich jedoch die geringste Anzahl von Todesfällen und Myokardinfarkten in jener Gruppe, die mit der niedrigen Lamifiban-Dosis plus Heparin behandelt worden war (12,6 % versus 17,9 % im Vergleich mit der Placebo-Gruppe, $p = 0,025$). In der Häufigkeit von Blutungen bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Lamifiban-Gruppe mit niedriger Dosis. In der Gruppe mit hochdosiertem Lamifiban und Heparin war die Häufigkeit von Todesfällen und MIs nach 6 Monaten gleich hoch wie in der Kontrollgruppe (18 % in beiden Gruppen). Nach 30 Tagen waren schwere und mäßig schwere Blutungen jedoch häufiger in der Lamifiban-Gruppe mit hoher Dosierung aufgetreten (12,1 % versus 5,5 %, $p = 0,002$).

Ein Anhalten des günstigsten Effekts konnte auch nach Beendigung der Therapie in den EPIC-Studien mit Abciximab beobachtet werden, welche Abciximab bei PKI untersuchten [48–50]. Noch 3 Jahre nach der initialen PKI war das Risiko, zu versterben oder einen MI zu erleiden oder eine Revaskularisierung durchzumachen, für mit Abciximab behandelte Patienten signifikant geringer (41,1 % vs. 47,2 % mit Placebo; $p = 0,009$) [50]. Zur Beschreibung dieses lang anhaltenden klinischen Effekts des GPIIb/IIIa-Inhibitors Abciximab wurde der Ausdruck „Passivierung“ verwendet. Die „Passivierung“ könnte anfangs eine Folge einer Limitierung der Thrombozyten-induzierten Vasokonstriktion sein und als Langzeit-Effekt durch eine Verminderung des Plasmaspiegels des PDGF (platelet-derived growth factor) und dessen lokaler Wirkung erklärt werden [49, 50].

Eptifibatid und Tirofiban sind auch in der Behandlung der IAP/NQMIs bei Patienten mit PKI als wirksam einzustufen. Sowohl in der PURSUIT- als auch in der PRISM-PLUS-Studie wurde bei großen Untergruppen eine PKI in der frühen Phase der Behandlung durchgeführt. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, daß diese Patienten den größten Nutzen von der Therapie mit den verwendeten GPIIb/IIIa-Antagonisten hatten. Die Verwendung von reversiblen GPIIb/IIIa-Inhibitoren im Rahmen einer PKI wurde gezielt in der IMPACT-II-Studie (Eptifibatid) und der RESTORE-Studie (Tirofiban) untersucht, wobei in beiden Studien unmittelbar nach der PKI günstige Effekte nachweisbar waren, die allerdings nicht über 30 Tage erhalten blieben [57, 58]. In diesen Studien erhielten die Patienten ebenso wie in den Studien mit Abciximab intravenöses Heparin während und nach dem Eingriff. Während daher die Anwendung neuer

Plättchenhemmer zusammen mit UFH umfassend untersucht wurde, wurde die Wirkung und Sicherheit der Anwendung von GPIIb/IIIa-Antagonisten in Kombination mit einer NMH-Therapie bisher nicht ausreichend evaluiert. Ebenso stehen derzeit nur beschränkte Daten über die Anwendung von NMH bei PKI zur Verfügung. Daher wird empfohlen, bei Patienten, bei denen eine PKI unmittelbar bevorsteht, die Therapie mit UFH und einem GPIIb/IIIa-Antagonisten zu beginnen. Wenn eine Bypass-Operation geplant ist, sollten die GPIIb/IIIa-Inhibitoren vor der Revaskularisierung abgesetzt werden.

Es gibt keine Daten, die die Vorteile eines GPIIb/IIIa-Inhibitors plus UFH und ASS oder eines NMH plus ASS eindeutig unterstützen. Die Teilnehmer des Workshops waren der Meinung, daß es zu früh sei, den Einsatz von GPIIb/IIIa-Inhibitoren uneingeschränkt zu empfehlen, wenn keine Intervention vorgesehen ist, da bei einem großen Teil der Patienten in den klinischen Studien revaskularisierende Eingriffe durchgeführt wurden. Es wurde allerdings vorgeschlagen, daß bei Patienten mit IAP/NQMI, die bereits auf ASS eingestellt waren, eine fehlende Wirksamkeit dieser Substanz angenommen werden kann und diese Patienten als Kandidaten für die Behandlung mit neueren Aggregationshemmern, insbesondere den GPIIb/IIIa-Inhibitoren, angesehen werden sollten. In ähnlicher Weise wäre beim Auftreten einer refraktären Ischämie unter NMH und ASS-Therapie die Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren indiziert, vor allem wenn keine unmittelbare Möglichkeit zur Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung vorhanden ist. Schließlich sollten die GPIIb/IIIa-Blocker auch bei Hochrisiko-Patienten in Erwägung gezogen werden. Da die Datenlage auf diesem Gebiet auch weiterhin rasch zunimmt, werden in Zukunft genügend Erfahrungswerte zur Verfügung stehen, um die entsprechenden Entscheidungen daraus abzuleiten.

Medikamentöse Behandlung nach der Entlassung

Nach der akuten Behandlungsphase erfolgt bei Patienten mit IAP/NQMI vor der Entlassung die Umstellung auf eine weniger intensive medikamentöse Therapie. Obwohl die akute, durch Plaqueruptur ausgelöste Ischämie initial erfolgreich behandelt wurde, bleibt die zugrundeliegende koronare Herzkrankheit bestehen. Man kann annehmen, daß viele Patienten mit IAP/NQMI trotz einer optimalen Behandlung in der Akutphase der Erkrankung in den Jahren danach einen akuten MI erleiden werden. Daher sollte die Therapie mit ASS oder anderen Plättchenhemmern auf Dauer fortgesetzt werden und auch eine Weiterführung der antianginösen Therapie kann erforderlich sein. Sekundäre Präventionsmaßnahmen sollten unternommen werden, um das koronare Risiko zu senken, dazu zählen eine Modifizierung des Lebensstils, ein Einstellen des Nikotinkonsums, und Diätmodifizierung, um das Körpergewicht zu reduzieren und den Cholesterinspiegel zu senken. Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit sich bringen, wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie, sollten aggressiv behandelt werden. Progressive vaskuläre Erkrankungen treten insbesondere bei Diabetikern auf, weswegen die Eliminierung von Risikofaktoren im Sinne der Sekundärprävention besonders bei dieser Patientengruppe hohe Priorität hat. Die Ergebnisse der Hypertension-Optimal-Treatment-(HOT)-Studie weisen darauf hin, daß der Blutdruck im allgemeinen so eingestellt werden sollte, daß er nicht mehr als 140/

85 mmHg beträgt. Bei Diabetikern sollte der diastolische Blutdruck nicht höher als 80 mmHg sein [59].

Eine medikamentöse Therapie zur adäquaten Senkung des Serum-Cholesterins ist heute eine wichtige zusätzliche Therapieoption, die unbedingt in Betracht gezogen werden sollte. Lovastatin, das erste Statin, wurde Ende der 80er Jahre eingeführt. Seit damals wurden zahlreiche Statine auf den Markt gebracht. Einige von ihnen wurden in umfassenden Studien zur Langzeit-Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mäßig bis stark erhöhtem LDL-Cholesterin eingesetzt [60].

In der Scandinavian-Simvastatin-Survival-Studie (4S) [61] wurden 4444 Patienten mit Angina pectoris oder Zustand nach MI und Serum-Cholesterin-Spiegel von 5,5 bis 8,0 mMol/L für eine Behandlung mit Placebo oder Simvastatin randomisiert. Die 5-Jahres-Mortalität war in der Simvastatin-Gruppe signifikant niedriger (8 % versus 12 %,

$p = 0,0003$), ebenso wie das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis zu erleiden (19 % versus 28 %, $p < 0,00001$). Das Risiko einer koronaren Revaskularisierung wurde ebenfalls signifikant um 37 % gesenkt.

In der Long-Term-Intervention-with-Pravastatin-in-Ischaemic-Disease (LIPID-) Studie wurde Pravastatin bei Patienten mit KHK und verschiedenen hohen Cholesterin-Ausgangswerten mit Placebo verglichen [62]. Innerhalb von 6,1 Jahren wurde die kardiale Mortalität um 24 % gesenkt (von 8,3 % auf 6,4 %, $p < 0,001$). Das Auftreten anderer kardiovaskulärer Ereignisse wurde in ähnlicher Weise reduziert. Das Risiko für koronare Ereignisse wurde bei Patienten mit durchgemachtem MI und Patienten, die wegen IAP hospitalisiert wurden, unter der Behandlung mit Pravastatin in ähnlichem Ausmaß gesenkt.

Eine Metaanalyse von vier Studien, in denen Pravastatin über eine Periode von 2–3 Jahren bei Patienten mit

Tabelle 5: Zusammenfassung der zur Verfügung stehenden Thrombozytenaggregationshemmer in der Therapie der IAP

Medikament	Klinisches Bild	Kontraindikationen [1, 2]	Übliche Dosierung [2]
Aspirin	Diagnose einer IAP	aktive Blutung	<ul style="list-style-type: none"> Initial 160–324 mg, danach auf 80–324 mg/Tag reduzieren
Ticlopidin (Ticlid®)	IAP und ASS-Unverträglichkeit oder -allergie bzw. Versagen der ASS-Therapie	Blutung, hämatopoetische Störung wie Neutropenie oder Thrombozytopenie bzw. eine früher aufgetretene thrombotisch-thrombozythopenische Purpura	<ul style="list-style-type: none"> 250 mg 2mal täglich
Clopidogrel (Plavix®, Iscover®)	IAP und ASS-Unverträglichkeit oder -allergie bzw. Versagen der ASS-Therapie	aktive Blutung	<ul style="list-style-type: none"> 75 mg täglich
Abciximab (ReoPro®)	Als Begleittherapie zu einer geplanten PKI Instabile Angina pectoris, die nicht auf eine konventionelle medikamentöse Therapie anspricht und sofern eine PKI innerhalb der nächsten 24 Std. geplant ist	Thrombozytopenie, eine Überempfindlichkeit gegenüber Abciximab oder murinen, Proteine Verabreichung von intravenösem Dextran vor oder während der PKI, oder jeder klinische Zustand, bei welchem die Gefahr für ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht	<ul style="list-style-type: none"> 0,25 mg/kg als intravenöser Bolus 10–60 min vor Beginn der PKI, danach kontinuierliche intravenöse Infusion in einer Dosierung von 0,125 µg/kg/min (maximal 10 µg/min) über 12 Std. Bei IAP wenn eine PKI geplant ist: 0,25 mg/kg als intravenöser Bolus, danach als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 10 µg/min über 18–24 Std., welche 1 Std. nach dem Eingriff beendet wird
Eptifibatid (Integrilin®)	IAP mit intermediärem oder hohem Risiko (als Begleittherapie zu einer PKI)*	Thrombozytopenie, ein Serumkreatin $\geq 2,0$ mg/dl, Dialysepflichtigkeit gleichzeitige oder geplante Verabreichung eines anderen parenteralen GPIIb/IIIa-Inhibitors, oder jeder klinische Zustand, bei welchem die Gefahr für ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht	<ul style="list-style-type: none"> 135 µg/kg als intravenöser Bolus unmittelbar vor der PKI, danach als kontinuierliche intravenöse Infusion in einer Dosierung von 0,5 µg/min über 20–24 Std. Bei instabiler Angina pectoris 180 µg/kg als intravenöser Bolus, danach als kontinuierliche Infusion in einer Dosierung von 2 µg/min bis zur Krankenhausentlassung oder Bypassoperation für maximal 72 Stunden.
Tirofiban (Aggrastat®)	IAP mit intermediärem oder hohem Risiko (als Begleittherapie zu einer PKI)*	Thrombozytopenie oder früher unter Tirofiban aufgetretene Thrombozytopenie, gegenwärtige oder geplante Verabreichung eines anderen GPIIb/IIIa-Inhibitors, oder jeder klinische Zustand, bei welchem die Gefahr für ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht	<ul style="list-style-type: none"> Als intravenöse Infusion in einer initialen Dosierung von 0,4 µg/min über 30 min, danach reduziert auf 0,1 µg/kg/min, mindesten über 48 Stunden Wenn eine Angiographie innerhalb von 96 Std. durchgeführt wird, sollte die Infusion weitergeführt und 12–24 Std. nach dem Eingriff abgesetzt werden.

1. Eine Allergie oder früher aufgetretene Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit sind Kontraindikationen für alle Medikamente.
 2. Eine detaillierte Beschreibung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Dosierungen finden Sie in den Fachinformationen der Hersteller.
 3. Bei Verabreichung von Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban wird die gleichzeitige Anwendung von Aspirin und Heparin (UFH) empfohlen. Die Dauer der antiaggregatorischen Wirkung beträgt bei Abciximab ca. 48 Stunden, bei Eptifibatid und Tirofiban dagegen nur 4 bis 8 Stunden.
 4. Lamifiban scheint in dieser Liste nicht auf, da es noch nicht erhältlich ist.
 * In Österreich ist Abciximab derzeit der einzige GPIIb/IIIa-Blocker mit einer Indikation für eine geplante PKI. Wenn Patienten mit IAP bei initial konservativer Vorgangsweise bereits Eptifibatid oder Tirofiban erhalten haben, können diese Substanzen während einer nötig werdenden PKI beibehalten werden.

KHK und mäßig bis stark erhöhtem Serumcholesterin mit Placebo verglichen wurde, führte zu dem Ergebnis, daß Pravastatin das Risiko, einen MI zu erleiden, um 62 % reduziert ($p = 0,001$) [63].

In der WOSCOPS-Studie (einer Primärpräventionsstudie) wurde bei Männern ohne anamnestischen MI, aber mit mäßiger Hypercholesterinämie (durchschnittlich 7,0 mMol/l) gezeigt, daß Pravastatin das Auftreten von koronaren Ereignissen verringern kann [64]. Während einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 4,9 Jahren wurde die koronare Mortalität und die Häufigkeit eines nichttödlichen MIs um 31 % gesenkt.

Die Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Statinen in der Sekundärprävention der KHK wurde somit ausreichend nachgewiesen. Der potentielle Vorteil einer frühzeitigen, aggressiven, lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit IAP/NQMI wird derzeit in der MIRACL (Myocardial-Ischemia-Reduction-with-Aggressive-Cholesterol-Lowering)-Studie untersucht [65]. In dieser Studie wird die Wirkung einer Statin-Therapie, die bei der Aufnahme ins Krankenhaus begonnen wird, über eine Beobachtungszeit von 4 Monaten untersucht.

1994 wurde empfohlen, Cholesterin-Ausgangswerte bei der Aufnahme im Krankenhaus zu bestimmen. Diese Spiegel sollten dann als Richtlinien zur Änderung des Lebensstils und zur Senkung des Cholesterins herangezogen werden. **Unter Berücksichtigung der Resultate klinischer Studien mit Statinen wird derzeit empfohlen, bei Patienten mit IAP/NQMI und erhöhtem LDL-Cholesterin eine Behandlung mit einem Statin zu beginnen.** Der Vorteil eines Therapiebeginns im Krankenhaus ist die bessere Compliance des Patienten. Zur Zeit sind mehrere Statine erhältlich, die alle den Serum-Cholesterin-Spiegel senken. Allerdings stehen Ergebnisse aus Langzeitstudien mit einer Reduktion kardialer Ereignisse derzeit nur für Pravastatin, Simvastatin und seit kurzem auch für Lovastatin [66] zur Verfügung. Der anzustrebende optimale LDL-Cholesterin-Spiegel wird ebenso noch diskutiert wie die Effizienz einer Cholesterin-senkenden Therapie bei KHK-Patienten mit durchschnittlich hohen Cholesterinwerten [67]. In der CARE-Studie wurde festgestellt, daß Patienten mit einem Gesamt-Cholesterinspiegel, der üblicherweise als „normal“ angesehen wird (Gesamt-Cholesterin weniger als 240 mg/dl oder 6,2 mMol/l) und einem LDL-Cholesterin im Bereich von 115–174 mg/dl (3,0–4,5 mMol/l), von einer Behandlung mit Pravastatin nach akutem MI profitierten [68]. Die von der European Society of Cardiology empfohlenen Zielwerte zur sekundären Prophylaxe bei allen Patientengruppen, die Symptome einer koronaren Herzkrankheit aufweisen, sind $< 5,0$ mMol/l für Gesamtcholesterin und $< 3,0$ mMol/l für LDL-Cholesterin [69]. Hingegen empfehlen die Richtlinien des American National Cholesterol Education Project, daß der LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit KHK auf unter 100 mg/dl (2,6 mMol/l) gesenkt werden soll, wobei das Gesamtcholesterin unter 200 mg/dl (5,2 mMol/l) liegen sollte [70]. 1997 empfahl die American Heart Association, daß LDL-Cholesterin-Spiegel über 130 mg/dl (3,4 mMol/l) medikamentös gesenkt werden sollten [71]. Bei Patienten mit LDL-Cholesterin-Spiegeln zwischen 100 und 129 mg/dl (2,6–3,4 mMol/l) kann ein Versuch mit einer Cholesterin-senkenden Diät unternommen werden. Wenn dies erfolglos ist, liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes, ob eine medikamentöse Therapie begonnen wird [70].

Bereiche unterschiedlicher Vorgangsweisen und kontroversielle Themen

Die Teilnehmer des Workshops stimmten im allgemeinen mit den Praxisrichtlinien von 1994 für die Basis-Therapie mit ASS und antianginösen Medikamenten vorbehaltlich minimaler Änderungen überein. Die adäquate ASS-Dosis ist zwar derzeit noch ungewiß, trotzdem wird eine Initialdosis von 160–325 mg und eine Erhaltungsdosis von 75–160 mg/Tag empfohlen. Die höhere Initialdosis sollte vor allem bei Patienten zum Einsatz kommen, die nicht schon auf ASS eingestellt waren. Um Ischämie-Symptome zu behandeln, sollte mit einer Nitrattherapie begonnen werden, und zwar mit Sublingual-Tabletten oder Sprays. Eine Umstellung auf intravenöse Nitratre ist dann indiziert, wenn die Symptome nach dreimaliger Einnahme von Tabletten oder dreimaliger Anwendung eines Sprays nicht rückläufig sind. Bei Bestehenbleiben der Symptome sollten zusätzlich Betablocker, entweder gleichzeitig mit Nitraten oder nach Verabreichung von intravenösen Nitraten, appliziert werden. Die optimale Dauer der Nitrattherapie bleibt umstritten und die Frage einer Toleranzentwicklung bleibt offen. Die Richtlinien von 1994 hinsichtlich Betablocker wurden als akzeptabel angesehen. Bei Patienten, die bereits Betablocker ohne Besserung ihrer Symptome nehmen, kann eine Erhöhung der Dosis in Erwägung gezogen werden, wenn die Herzfrequenz > 60 /min beträgt. Als Alternative und bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz von 60–65/min kann zusätzlich ein Kalziumantagonist eingesetzt werden. Es konnte aber kein Konsens darüber erreicht werden, ob langwirkende Dihydropyridine oder Nicht-Dihydropyridine vorteilhafter sind. Bei einer Kontraindikation für Betablocker könnten Nicht-Dihydropyridine als Kalziumantagonisten eingesetzt werden. Diesbezügliche Änderungen im Hinblick auf die Behandlung von IAP / NQMI konnten durch vorhandene Daten nicht unterstützt werden, und weitere Forschungsaktivitäten sind nötig.

Bei den Diskussionen im Rahmen des Workshops wurde klar, daß bestimmte Gesichtspunkte der Diagnostik und Therapie von IAP / NQMI von Land zu Land und sogar innerhalb verschiedener Gebiete in den USA stark variieren. Die Wahl des Medikaments und die Entscheidung für eine „früh-invasive“ oder „früh-konservative“ Strategie wird teilweise durch die dem Arzt zur Verfügung stehenden Medikamente und Einrichtungen und teilweise durch die Präferenz des Arztes oder der Institution für eine der möglichen Strategien bestimmt. Auch in den Praxisrichtlinien 1994 wurden die Koronarangiographie und Revaskularisierungsmaßnahmen unter dem Aspekt einer „früh-invasiven“ oder „früh-konservativen“ Behandlungsstrategie diskutiert. Diese Strategien hängen vor allem von der Definition der Patientengruppen (Risikostratifizierung), die für eine frühe Intervention in Frage kommen, ab. Bei Anwendung der „früh-konservativen“ Strategie werden Interventionen vorzugsweise bei Hoch-Risiko-Patienten sowie bei Patienten, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, durchgeführt. Derzeit werden keine Empfehlungen zugunsten der einen oder der anderen Strategie abgegeben. Obwohl sich die Erfolgsraten bei koronaren Eingriffen seit 1994 signifikant gebessert haben, was auf die häufigere Anwendung von koronaren Stents und GPIIb/IIIa-Inhibitoren zurückzuführen ist, bleibt die Frage umstritten, unter welchen Umständen welche Behandlungen durchgeführt werden sollten.

TIMI-IIIb war die erste Studie, in der Resultate einer „früh-invasiven“ und „früh-konservativen“ Therapie bei

Patienten mit IAP bzw. NQMI direkt verglichen wurden [72]. Bei Anwendung der „früh-invasiven“ Strategie wurde routinemäßig eine Angiographie und wenn nötig Revaskularisierungsmaßnahmen innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung durchgeführt. Patienten dieser Gruppe erhielten auch eine medikamentöse Standardtherapie. Patienten in der „früh-konservativen“ Gruppe wurden primär medikamentös behandelt; eine Katheterisierung und Revaskularisierung wurden nur durchgeführt, wenn die medikamentöse Therapie erfolglos war. Der kombinierte primäre Endpunkt, der 6 Wochen nach Aufnahme in die Studie bestimmt wurde, umfaßte die Inzidenz von Tod, nicht-tödlichem MI und eine positive Ergometrie. Bei 16,2 % der Patienten in der „früh-invasiven“ Behandlungsgruppe und bei 18,1 % der Patienten in der „früh-konservativen“ Gruppe traten Endpunktereignisse auf, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Patienten in der konservativen Gruppe waren allerdings länger hospitalisiert und benötigten höhere Dosen antianginöser Medikamente. Die Ergebnisse der TIMI-IIIb-Studie zeigen somit einen geringen Vorteil für die „früh-invasive“ Therapie.

In der VANQWISH-Studie wurde die konservative mit der „früh-invasiven“ Behandlungsstrategie an 920 Patienten mit NQMI verglichen [73]. Das Protokoll war ähnlich dem der TIMI-IIIb-Studie, außer daß eine Revaskularisierung stenoider Koronargefäße, die bei der diagnostischen Angiographie nachgewiesen werden konnten, nicht obligatorisch war. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand in Tod und nichttödlichem MI innerhalb einer Beobachtungsperiode von 23 Monaten. Nach einem Monat und einem Jahr war die Anzahl der kardialen Ereignisse in der „früh-invasiven“ Behandlungsgruppe signifikant höher. Die Mehrzahl dieser Ereignisse trat allerdings bei Patienten auf, bei denen eine Bypassoperation durchgeführt wurde sowie bei Patienten, die nicht interventionell behandelt wurden. Nach 23 Monaten war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht mehr signifikant. Die Langzeitergebnisse der VANQWISH-Studie deuten darauf hin, daß konservative oder invasive Strategie vergleichbar sind. Die insgesamt geringe Zahl an Revaskularisierungsmaßnahmen bei Patienten der invasiven Gruppe ist bei der Beurteilung der Ergebnisse der VANQWISH-Studie ebenso zu beachten, wie die auffallend hohe Komplikationsrate bei den Bypass-operierten Patienten.

Eine andere Methode, invasive und konservative Strategien zu vergleichen, besteht in der Betrachtung unterschiedlicher klinischer Vorgangsweisen und Resultate in den verschiedenen Ländern. In einigen Ländern wie Brasilien und den USA wird eine routinemäßige Herzkatheterisierung und Revaskularisierung konservativeren Strategien vorgezogen. In anderen Ländern wie Ungarn und Polen wendet man lieber konservative Strategien an. In Kanada und Österreich halten sich invasive und konservative Strategie die Waage. In der OASIS-Studie wurden Ergebnisse in diesen sechs Ländern bei Patienten mit IAP bzw. NQMI verglichen und keine signifikanten Unterschiede im kombinierten Endpunkt (Tod und MI) gefunden [74]. Die Zahl der Fälle mit refraktärer Angina pectoris und erneuter Krankenhausaufnahme war am niedrigsten in Ländern mit einer hohen Zahl an Interventionen. Hier kam es allerdings auch zu einem Anstieg von zerebralen Insulten und schweren Blutungen. Für keine der Strategien konnte ein eindeutiger Vorteil gezeigt werden.

Die Wahl einer „früh-invasiven“ oder konservativen Strategie wird auch weiterhin noch zur Diskussion stehen.

Aus mehreren Gründen ist es wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll, diese Strategien als separate Behandlungsarten zu betrachten. Erstens ist die Entscheidung für eine Herzkatheterisierung und eine darauffolgende Angioplastie innerhalb von 48 Stunden in vielen Regionen nicht praktikabel. Trotzdem glauben viele Workshop-Teilnehmer, daß bei Patienten mit mäßigem oder hohem Risiko prinzipiell vor der Entlassung eine diagnostische Angiographie durchgeführt werden sollte. Zweitens ist eine Unterscheidung zwischen diagnostischer Angiographie und routinemäßiger Revaskularisierung nötig, da sich der Arzt für eine Strategie entscheiden kann, die routinemäßig eine diagnostische Angiographie vorsieht, während eine Revaskularisierung nur bei jenen Patienten vorgesehen ist, die nicht auf eine optimale medikamentöse Therapie ansprechen. Da es keine eindeutigen Beweise gibt, daß die eine oder die andere Strategie besser ist, werden Entscheidungen für Interventionen zweifellos weiterhin aufgrund primär praktischer Überlegungen, Kosten, philosophischer Anschauungen und der Bedürfnisse des einzelnen Patienten getroffen werden.

Anwendung der Therapierichtlinien

Die Publikation von Therapierichtlinien hat eine meßbare Wirkung auf klinische Handlungsweisen [75, 76], obwohl die Empfehlungen nicht immer vollständig befolgt werden [77, 78]. Es sollte mehr unternommen werden, daß Praxis-Richtlinien bei einem größeren Teil der Bevölkerung angewendet werden. Es gibt Hinweise dafür, daß eine optimale Behandlung des akuten Koronarsyndroms bei älteren Patienten und Frauen weniger wahrscheinlich ist [79, 80]. In ähnlicher Weise sollte besonders darauf geachtet werden, daß Angehörige von Minderheitsgruppen eine optimale Behandlung erhalten. Eine Untersuchung über Modifizierungen von Verhaltensmustern bei Patienten und Ärzten sollte durchgeführt werden, um zu sichern, daß jene Vorgangsweisen und Behandlungsstrategien häufiger angewendet werden, die in der Lage sind, die Morbidität und Mortalität senken.

Schlußfolgerung

Die optimalen Diagnostik- und Behandlungsstrategien bei IAP/NQMI werden auch in Zukunft immer wieder neu definiert werden müssen, da rasche Fortschritte im Verständnis und in der Behandlung dieses akuten Ischämie-Syndroms gemacht werden. Die hier empfohlenen Richtlinien reflektieren z. T. die Diskussionen beim International Cardiology Forum im September 1998. Obwohl auch weiterhin einige Bereiche umstritten sind, gibt es wesentliche Punkte, bei welchen ein Konsens erreicht werden konnte und für welche ausreichend Daten aus Studien vorliegen, um Empfehlungen zur Änderungen von bisherigen diagnostischen und therapeutischen Gepflogenheiten zu rechtfertigen.

Anhang

Die folgenden Personen trugen zum Zustandekommen dieser Empfehlungen bei:

Co-Vorsitzende des International Cardiology Forum (ICF):
EM Antman, KM Fox

ICF Komitee zur Überarbeitung der Richtlinien:
JS Alpert, EM Antman, AGG Turpie

ICF Workshop-Vorsitzende:

AAJ Adgey, BR Chaitman, AJ Dalby, DC Gulba, TD Henry, AS Jaffe, WP Klinke, K Thygesen, M Verstraete, DO Williams

ICF Members:

JS Alpert, PJLM Bernink, ME Bertrand, M Cohen, J Col, JJ Ferguson, D Fitzgerald, KAA Fox, EP Gurfinkel, C Kawai, AM Ross, W Rutsch, J López-Sendón, P Teirstein, AGG Turpie, H White

ICF Workshop-Teilnehmer:

Ägypten. K Dayem, M Mokhtar. *Argentinien*. J Beloscar, G Bustamante-Labarta, H Luciardi, J Martínez-Martínez, B Mautner, J Santopinto. *Australien*. C Aroney, T Campbell, J Federman, G Jennings, P Thompson. *Belgien*. D El Allaf, E Van Der Stichele, M Vandormael, M Vrolix. *Brasilien*. R Bassan, A Brandão, R Luna, M Maranhão, M Moretti, J Ramires, G Rosito, A Volchan. *Chile*. A Dapelo, E Srur. *Dänemark*. S Husted, J Nielsen. *Deutschland*. H Eichstaedt, R Engberding, M Schulze, M Struppler. *Finnland*. M Halinen, R Kala, K Luomanmäki. *Frankreich*. J Bensaid, J-L Bonnet, M Brami, G Convert, P Dupouy, C Gaultier, C Gully, J-M LaBlanche, J Machecourt, C Piot, C Touati. *Griechenland*. D Aktypis, L Anthopoulos, G Louridas, A Zacharoulis. *Großbritannien*. P Adams, D Cochrane, J Coltart, WJ Penny, D Quinlan. *Indien*. M Ahmad, R Bajaj, C Chatterjee, A Desai, A Jain, D Kahali, A Mehta, B Pinto, V Rao, G Wander. *Irland*. P Crean, P Kearney. *Israel*. A Battler, H Hammerman, Y Hasin, H Hod, J Leor. *Italien*. G Agnelli, M Bossi, F Casazza, M Del Pinto, G Favretto, A Grieco. *Kanada*. R Gallo. *Kolumbien*. E Gomez-Lopez, R Hernandez, D Isaza, C Morillo, C Tenorio. *Libanon*. R Kassab, A Maalouf. *Marokko*: M Berrada. *Mexiko*. E Ruesga. *Neuseeland*. G Devlin, J Elliott, M Simmonds. *Niederlande*. R Michels, E van den Berg, G Veen, P Zijnen. *Norwegen*. D Nilsen, J Nordrehaug. *Österreich*. G Gaul, D Glogar, K Huber, J-F Kaliman, J Mlczech. *Pakistan*. T Mahmood, M Nuri, S Sheikh, E Vohra. *Paraguay*. M Quintana Da Silva. *Polen*. A Budaj, J Dubiel, M Krzeminska-Pakula, J Stepinska, P Szamlewski, T Wodýnska. *Portugal*. C Andrade, R Ferreira, J Fontes, L Rosario. *Rumänien*. I Bruckner, M Cinteza. *Rußland*. I Bokarev, N Gratsiansky, N Perepech, M Ruda. *Schweden*. S Hofvendahl. *Schweiz*. D Atar. *Slowakei*. V Hricák, J Kasper, R Kohn. *Spanien*. E Molinero. *Südafrika*. A Mitha, A Sarkin, C Van Wyk. *Taiwan*. W-J Chen, C-H Chen. *Tschechische Republik*: R Cérbak, J Kettner. *Tunesien*. N Kafsi, M Kamoun. *Türkei*. G Akgün. *Ukraine*. G Dzyak. *Ungarn*. K Csapó, B Mezey. *Uruguay*. P Amonte, J Hiriart, F Kuster. *Venezuela*. N Castro-Blaunchard, J Gómez-Mancebo. *USA*. M Alam, H Anderson, P Berger, J Burke, Y Chami, K Chatterjee, P Comp, G Dennish III, E Deutsch, P Douglass, P Eisenberg, G Ewy, D Faxon, F Feit, P Fenster, D Fintel, L Forgosh, M Goldberger, H Hanley, P Hermany, W Herzog, A Jain, J Kennedy, A Khan, J Kirshenbaum, N Kleiman, A Kutscher, G Lancaster, E Lieberman, R Magorien, J Marsh, J Marshall, J Messer, J Moses, C Nielson, P O'Gara, WF Penny, S Rahimtoola, E Rapaport, W Rogers, J Rutherford, R Sequeira, S Smith, Jr., R Steingart, U Thadani, G Timmis, B Weiner, C Wolfe, J Wynne

Literatur:

1. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.
2. Braunwald E, Brown J, Brown L, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care

Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, Rockville, MD; 1994. AHCPR Publication No. 94-0602.

3. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
4. Campbell RW, Wallentin L, Verheugt FW, et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314-22.
5. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 107-18.
6. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
7. Bugiardini R, Conti CR. Unstable angina: prognosis of the individual patient. *Clin Cardiol* 1998; 21: 706-10.
8. Jaffe AS. Troponin, where do we go from here? *Clin Lab Med* 1997; 17: 737-52.
9. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
10. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
11. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
12. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313: 262-4.
13. Davie EW, Fujikawa K, Kistner W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991; 30: 10363-70.
14. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-68.
15. Théroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
16. Théroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-8.
17. Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 1986; 261: 3980-6.
18. Barradas MA, Mikhailidis DP, Epemolu O, Jeremy JY, Fonseca V, Dandona P. Comparison of the platelet pro-aggregatory effect of conventional unfractionated heparin and a low molecular weight heparin fraction (CY 222). *Br J Haematol* 1987; 67: 451-7.
19. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
20. Leikovits J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994; 90: 1522-36.
21. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins - dalteparin, enoxaparin and nadroparin - administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 73: 630-40.
22. Howard PA. Dalteparin: a low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 192-203.
23. Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1992; 44: 465-97.
24. Davis R, Faulds D. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs Aging* 1997; 10: 299-322.
25. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61-8.
26. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313-8.
27. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparin in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
28. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
29. Goodman S, Bigonzi F, Radley D, Lelouer V, Gosset F, Cohen M. One-year follow-up of the ESSENCE trial (Enoxaparin versus heparin in unstable angina and NQMI)(Abstr). *Eur Heart J* 1998; 19 (abstr suppl): P477.
30. Antman EM, TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. *Am Heart J* 1998; 135: S353-S360.

31. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
32. Pineo GF, Hull RD. Hirudin and hirudin analogues as new anticoagulant agents. *Curr Opin Hematol* 1995; 2: 380-5.
33. OASIS-2 Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-38.
34. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. *Drug Saf* 1997; 17: 325-41.
35. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, et al. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1995; 50: 20-5.
36. Greinacher A., Volpel H, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
37. Becker RC. Seminars in thrombosis, thrombolysis and vascular biology. 3. Platelet activity in cardiovascular disease. *Cardiology* 1991; 79: 49-63.
38. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
39. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 801-4.
40. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: Implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221-7.
41. Haynes RB, Sandler RS, Larson EB, Pater JL, Yatsu FM. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. Effectiveness and clinical indications for prophylaxis of atherosclerotic events. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1376-80.
42. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
43. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
44. Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Saf* 1998; 19: 89-98.
45. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54: 745-50.
46. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at high risk of ischemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
47. Madan M, Berkowitz SD, Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation* 1998; 98: 2629-35.
48. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
49. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six months. *Lancet* 1994; 343: 881-6.
50. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 278: 479-84.
51. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
52. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
53. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
54. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
55. Peterson JG, Lauer MA, Sapp SK, Topol EJ. Heparin use is required for clinical benefit of GIIb/IIIa inhibitor eptifibatid in acute coronary syndromes: insights from the PURSUIT trial (Abstr). *Circulation* 1998; 98 (suppl 1): I-360.
56. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
57. The IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
58. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
59. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
60. Rackley CE. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996; 19: 683-9.
61. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
62. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
63. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation* 1995; 92: 2419-25.
64. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
65. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 578-81.
66. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
67. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-9.
68. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
69. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
70. National Cholesterol Education Program. Cholesterol lowering in the patient with coronary heart disease. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 1997. NIH Publication No. 97-3794.
71. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683-5.
72. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
73. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
74. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
75. Krumholz HM, Philbin DM Jr, Wang Y, et al. Trends in the quality of care for Medicare beneficiaries admitted to the hospital with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 957-63.
76. Kizer JR, Cannon CP, McCabe CH, et al. Trends in the use of pharmacotherapies for acute myocardial infarction among physicians who design and/or implement randomized trials versus physicians in routine clinical practice: the MILIS-TIMI experience. *Am Heart J* 1999; 137: 79-92.
77. Simpson RJ Jr, Weiser RR, Naylor S, Sueta CA, Metts AK. Improving care for unstable angina patients in a multiple hospital project sponsored by a federally designated quality improvement organization. *Am J Cardiol* 1997; 80: 80H-84H.
78. Reis SE, Holubkov R, Zell KA, Edmundowicz D, Shapiro AH, Feldman AM. Unstable angina: specialty-related disparities in implementation of practice guidelines. *Clin Cardiol* 1998; 21: 207-10.
79. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 799-805.
80. Alexander KP, Peterson ED, Granger CB, et al. Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2023-30.
81. Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. *Circulation* 1976; 54: 522-3.
82. The GUSTO IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
83. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E (ed). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Vol 2. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; 1184-288.

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von
€ 60,-*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF
erhalte ich per Download zum
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal
zum Preis von € 60,-*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschritt

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
