

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Editorial-Serie: Die neuen
Guidelines der ESC Kontroversen in
den neuen NSTEMI-Guidelines der ESC**

Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(5-6), 137-138

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Die neuen Guidelines der ESC

Kontroversen in den neuen NSTEMI-Guidelines der ESC

K. Huber

3. Medizinische Abteilung der Klinik Ottakring (KOR), Kardiologie und Internistische Intensivstation, Konservative Kardiologische Station der Klinik Hietzing (KH) und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien

Den Autoren der rezenten Guidelines (GLs) der European Society of Cardiology (2020 ESC guidelines for patients presenting without persistent ST-segment elevation, NSTEMI-ACS) [1] muss für ein akribisches, extensives und umfangreiches Update der seit 2015 bestehenden GLs [2] gratuliert und gedankt werden. Es ist mit Sicherheit äußerst schwierig, zu einem wissenschaftlich gedeckten Konsens bei vielen Inhaltspunkten zu kommen. Die neuen GLs beinhalten einerseits ganz neue Themenbereiche, es wurden die nötigen Überarbeitungen bestehender wichtiger Themen perfekt erledigt, diese GLs haben aber andererseits zu konstruktiven Kritiken und Kommentaren Anlass gegeben, da manche Inhalte und Empfehlungen nicht ausreichend durch Studien und die entsprechende Literatur belegbar sind.

Das hat vor allem in folgenden Bereichen zu heftigen Diskussionen geführt:

- 1.) in der Diagnostik des Myokardinfarktes, die laut rezenten Guidelines nur mehr die Verwendung ausgewählter hochsensitiver Troponin-Assays ebenso empfiehlt wie eine rasche (0/1 oder 0/2) Strategie und gleichzeitig auf andere, sehr gut wissenschaftlich untersuchte Möglichkeiten verzichtet [3],
- 2.) in der Bevorzugung von Prasugrel über Ticagrelor als P2Y₁₂-Inhibitor im NSTEMI-ACS [4] sowie
- 3.) in der Anwendung der antithrombozytären Vorbehandlung und dem „Timing“ der invasiven Strategie von Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS [5].

■ Kritische Anmerkungen zur Diagnose-Strategie und zur Risiko-Bewertung

Hier bieten die GLs durchaus sinnvolle Lösungen, um bisherige komplexe Vorgaben wie die Berücksichtigung des Alters oder geschlechtsspezifischer „cut-offs“ der Patienten zu überwinden, oder beispielsweise auch diagnostische Verzögerungen zu verhindern. Manche Bereiche lassen hingegen wissenschaftliche Grundlagen vermissen, werden teilweise inkorrekt zitiert und entsprechen eher einer subjektiven Expertenmeinung als auf qualitativ hochwertigen Studien fundierten Empfehlungen.

So schließen die GLs die Verwendung zusätzlicher Biomarker, wie z. B. von Copeptin oder h-FABP (Class IIIB-Empfehlung) zusätzlich zu hochsensitivem kardialen Troponin (hs-cTn) für die initiale Diagnose eines Myokardinfarktes nun völlig aus, obwohl eine Mehrfach-Marker-Strategie in früheren GLs durchaus empfohlen wurde und es nach wie vor große Bereiche weltweit gibt, wo die nun empfohlenen schnellen Diagnosestrategien für „rule-out“ oder „rule-in“ eines Myokardinfarktes noch nicht zur Anwendung kommen und auch die

neuesten hoch-sensitiven hs-cTn-Assays nicht zur Verfügung stehen. Hier hat sich vor allem in mehreren prospektiven Studien der Biomarker Copeptin im Sinne einer dualen Marker-Strategie für einen raschen Ausschluss eines Myokardinfarktes (rule-out) bewährt [3, 6].

Die neuen GLs empfehlen nach wie vor die Verwendung von CK-MB zur Diagnose eines Re-Infarktes in der Zeitspanne, in der das hs-cTn durch den ersten Myokardinfarkt noch erhöht ist [1]. Dem gegenüber hat die ESC Study Group on Cardiac Biomarkers der Acute Cardiovascular Care Association (ACVC) erst jüngst ein Experten-Paper publiziert, welches empfiehlt, CK-MB aus der klinischen Routine zu verbannen, da dieser Biomarker aus vielen wissenschaftlich abgesicherten Daten nicht mehr benötigt wird [7].

Die GLs argumentieren auch gegen die Verwendung von zusätzlichen Biomarkern, wie z. B. mid regional-proANP, hs-CRP, mid regional-pro-Adrenomedullin, GDF-15, Copeptin und h-FABP für die Risikobewertung in der klinischen Routine, was durch zahlreiche Publikationen wissenschaftlicher Untersuchungen widerlegt werden kann [3].

■ Kritische Anmerkungen zur Bevorzugung von Prasugrel über Ticagrelor

Die Empfehlung, Prasugrel dem Ticagrelor vorzuziehen (Class IIA), beruht auf dem Ergebnis einer einzigen Studie (ISAR REACT-5) [8], die zwar die erste prospektive Vergleichsstudie zwischen Prasugrel und Ticagrelor ist und sowohl bei NSTEMI-ACS- als auch bei STEMI-Patienten durchgeführt wurde, und zwar jeweils nach den zur Planung und der Durchführung gültigen GLs. Dabei wurde eigentlich eine Überlegenheit von Ticagrelor über Prasugrel erwartet. Die Ergebnisse waren überraschend und teilweise auch wenig plausibel: Zum einen war der primäre Endpunkt der Studie für Prasugrel unerwartet niedrig (6,9 %, hingegen hatte man aufgrund der bisher bekannten Ergebnissen mit 12,9 % gerechnet) und es gab in der Ticagrelor-Gruppe eine unerwartete – und den bisherigen Erfahrungen nach – zu hohe Rate an nicht-fatalen Myokardinfarkten und Stent-Thrombosen. Wichtige methodische Probleme der ISAR-REACT-Studie waren u. a. die zu geringe „sample size“, um eine statistisch abgesicherte Aussage treffen zu können (4000 Patienten in der Studie vs. 28.000 errechnete), die hohe Zahl an STEMIs in der Studie, das „open label“-Design, „on-treatment“- vs. „intention-to-treat“-Analyse, fehlende „follow-up“-Information, ein Ungleichgewicht bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität und bei Stentthrombosen, 60 % femoraler Zugang u. a. m. [4]. Ein Zufallsergebnis kann daher nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Es

wäre daher durchaus angebracht, eine zweite prospektive Vergleichsstudie zwischen Prasugrel und Ticagrelor durchzuführen, um die Ergebnisse der ISAR-REACT-Studie entweder zu untermauern oder zu widerlegen.

In der Zwischenzeit haben sich viele Zentren entschlossen, vermehrt Prasugrel im NSTEMI-ACS – besonders bei nicht mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren vorbehandelten Patienten – einzusetzen; ebenso viele Zentren haben ihre langjährige Vorgangsweise der Bevorzugung von Ticagrelor noch nicht verlassen, warten auf weitere Studiendaten und setzen Ticagrelor aufgrund anderer Erkenntnisse, z. B. den neuen Daten zu einer 1–3 Monate verkürzten dualen Antiplättchentherapie (DAPT), gefolgt von einer Ticagrelor-Monotherapie [9, 10], oder wegen der Möglichkeit der gleichzeitigen Gabe von Ticagrelor mit dem intravenösen P2Y₁₂-Inhibitor Cangrelor (bei fehlender oder zu kurzfristiger Vorbehandlung mit oralen Substanzen vor PCI). Die neue GL-Empfehlung, keine antithrombozytäre Vorbehandlung bei NSTEMI-ACS-Patienten innerhalb 24 Stunden ab Diagnosestellung durchzuführen und Prasugrel erst nach Kenntnis der Koronaranatomie einzusetzen, scheitert überdies nicht selten an organisatorischen Gegebenheiten.

■ Kritische Anmerkungen zur antithrombozytären Vorbehandlung und zum Timing des invasiven Eingriffes

Die Empfehlung der neuen GLs gegen eine routinemäßige Vorbehandlung mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren bei Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS, bei denen ein invasiver Eingriff binnen 24 Stunden geplant ist, ist neu (Class IIIA-Empfehlung) und impliziert, dass die Patienten dadurch gefährdet wären (z. B. durch erhöhte Blutungskomplikationen und den Einsatz von Thrombozytenhemmern bei seltenen Differentialdiagnosen) [1]. Diese Empfehlung steht aber im Gegensatz zur gleichzeitigen Empfehlung, Ticagrelor bereits vor einer geplanten frühen Therapie einzusetzen und zwar unabhängig davon, ob invasiv oder konservativ [1]. Gleich mehrere Studien (SCAAR, PRAGUE-8, CREDO, ACCOAST, ISAR REACT-5), die als ausschlaggebend für diese Empfehlung geltend gemacht wurden, haben methodische Fehler, u. a. wurde die Vorbehandlung zu knapp vor dem Eingriff oder unterdosiert durchgeführt, sodass keine optimale Wirkung der Antiplättchen-Therapie wegen der zum Zeitpunkt der Intervention nicht vollständigen Resorption der Substanzen zu erwarten war. Es gibt auch keine eindeutigen Hinweise, dass die Vorbehandlung zu signifikant höheren Komplikationen geführt hätte, was eine so starke IIIA-Empfehlung (bedeutet: nicht machen!) rechtfertigen würde.

Die zeitliche Abfolge einer invasiven Vorgangsweise (binnen 2 Stunden bei höchstem Ischämie-Risiko, binnen 24 Stunden bei Hochrisiko) ist außerdem sowohl in Nordamerika als auch in Europa in der klinischen Routine kaum für die Mehrheit der in Frage kommenden NSTEMI-ACS-Patienten einzuhalten [5], was die in den neuen GLs empfohlene Vorbehandlung mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren wieder bedeutsam macht, wenn eine Intervention binnen 24 Stunden nicht geplant und durchgeführt

werden kann. Ohne Vorbehandlung und entsprechendem Schutz vor thrombo-ischämischen Komplikationen wären diese Patienten potentiell einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Ob 24 Stunden nicht ein zu langer Zeitraum sind und nicht eventuell nur 6–12 Stunden bis zum invasiven Eingriff ohne antithrombozytäre Vorbehandlung zugewartet werden sollte, steht ebenfalls zur Diskussion und bedarf weiterer Studien.

■ Zusammenfassung

Die „2020 ESC guidelines for patients presenting without persistent ST-segment elevation“ müssen kontroversiell im Licht der tatsächlich vorliegenden Studienevidenz gesehen werden. Konstruktive Kritik hat dazu geführt, dass die rezenten GLs öfter als in der Vergangenheit in ihrer klinischen Relevanz hinterfragt wurden. Teilweise wurden sie auch in einigen Punkten in der nun vorliegenden finalen Fassung abgemildert, beispielsweise ist eine duale Biomarker-Strategie überall dort wieder möglich, wo weder eine 0/1- oder 0/2-Strategie klinische Routine, auch wegen des Fehlens der geeigneten Assays, ist.

Literatur:

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020 Aug 29; ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Giannitsis E, Blankenberg S, Christensen RH, Frey N, von Haehling S, Hamm CW, et al. Critical appraisal of the 2020 ESC guideline recommendations on diagnosis and risk assessment in patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2021 Feb 26; doi: 10.1007/s00392-021-01821-2
- Giannitsis E, Hamm CC, Böhm M, Cornel JH, Ferreira JL, Frey N, et al. Prasugrel rather than ticagrelor is the preferred treatment for NSTEMI-ACS patients who proceed to PCI and pretreatment should not be performed in patients planned for an early invasive strategy – CONTRA. *Eur Heart J* 2021; EURHEARTJ-D-21-00619, in press.
- Giannitsis E, Böhm M, Cornel JH, Ferreira JL, Frey N, Hamm CC, et al. Critical appraisal of the 2020 ESC Guideline recommendations on antiplatelet pre-treatment and timing of invasive strategy in patients with suspected non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2020; submitted.
- Giannitsis E, Slagman A, Hamm CW, Gehrig S, Vollert JO, Huber K. Copeptin combined with either non-high sensitivity or high sensitivity cardiac troponin for instant rule-out of suspected non-ST segment elevation myocardial infarction. *Biomarkers* 2020; 25: 649–58.
- Jaffe AS, Lindahl B, Giannitsis E, Mueller C, Cullen L, Hammarsten O, et al. ESC Study Group on Cardiac Biomarkers of the Association for Acute Cardiovascular Care: A fond farewell at the retirement of CKMB. *Eur Heart J* 2021 Jan 22; ehaa1079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1079.
- Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
- Valgimigli M, Mehran R, Franzoni A, da Costa BR, Baber U, Piccolo R, et al; SIDNEY Collaboration. Ticagrelor Monotherapy Versus Dual-Antiplatelet Therapy After PCI: An Individual Patient-Level Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 444–56.
- Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2414–24.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation

Klinik Ottakring

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@med.sfu.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung