

Kardiologie 2012 · 6:94–104  
 DOI 10.1007/s12181-012-0400-4  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
 Published by Springer-Verlag -  
 all rights reserved 2012

F.-J. Neumann<sup>1</sup> · J. Cremer<sup>2</sup> · V. Falk<sup>3</sup> · N. Reifart<sup>4</sup> · S. Silber<sup>5</sup> · M. Thielmann<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Herz-Zentrum Bad Krozingen, Bad Krozingen

<sup>2</sup> Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

<sup>3</sup> Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich

<sup>4</sup> Kardiologische Praxis in den Main-Taunus-Kliniken, Bad Soden

<sup>5</sup> Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Praxisklinik, München

<sup>6</sup> Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Essen, Essen

## Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

**Im September 2010 hat die European Society of Cardiology (ESC) zusammen mit der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) neue und zum ersten Mal gemeinsame Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation veröffentlicht [1], die die bisherigen ESC-Leitlinien zur koronaren Katheterintervention („percutaneous coronary intervention“, PCI) aus dem Jahr 2005 [2] und die zur stabilen koronaren Herzkrankheit aus dem Jahre 2006 [3] ablösen. Die Kurzform dieser Leitlinie, die so genannte „pocket guideline“, liegt inzwischen auch in deutscher Übersetzung vor.**

### Leitlinieninhalt

Bei der neuen Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation handelt es sich nicht um eine bloße Aktualisierung der entsprechenden kardiologiebasierten ESC-Leitlinien, sondern um eine interdisziplinär abgestimmte Leitlinie unter repräsentativer Beteiligung konservativer und interventioneller Kardiologen und Herzchirurgen. Die Leitlinie nimmt eine klare Trennung vor zwischen Fragen der Indikationsstellung zur koronaren Revaskularisation, Fragen der Präferenz von By-

passchirurgie oder PCI sowie technischen und pharmakologischen Aspekten. Ausgehend von einer Wertung der diagnostischen Verfahren entwickelt die Leitlinie rationale Kriterien für die Indikationsstellung zur myokardialen Revaskularisation und behandelt dann die Frage, welches Revaskularisationsverfahren für die jeweilige klinische Situation das am meisten Erfolg versprechende ist. Die Besonderheiten spezieller Krankheitsbilder wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und begleitende Klappenerkrankungen werden hierbei gesondert berücksichtigt. Es folgen Empfehlungen zu technischen Aspekten beider Revaskularisationsverfahren, zur antithrombotischen Therapie und Sekundärprävention.

Der folgende Kommentar kann und soll das Studium der Leitlinie nicht ersetzen. Er will vielmehr auf wichtige Neuerungen aufmerksam machen, kritische Punkte hinterfragen und die Umsetzbarkeit im Bereich des Gesundheitswesens in Deutschland beleuchten.

### Entscheidungsfindung

#### Interdisziplinäre Zusammenarbeit als unabdingbare Grundlage der Entscheidungsfindung

Obwohl Interdisziplinarität und Teamgedanke schon seit Jahren als notwendige Bestandteile zur Entscheidungsfindung, Patienteninformation und Therapiestratifizierung angesehen wurden, muss man davon ausgehen, dass die einschlägigen Empfehlungen oft nicht ausreichend beachtet wurden. Ein wichtiges Anliegen der neuen Leitlinie ist es, dies zu korrigieren und die Entscheidungsfindung zur koronaren Revaskularisation auf eine grundsätzlich multidisziplinäre Basis zu stellen. Die neue Leitlinie formuliert deshalb die klare Forderung, die Zusammenarbeit zwischen Herzchirurgen, Kardiologen, interventionellen Kardiologen und nichtinvasiven Kardiologen durch Bildung so genannter „heart teams“ zu institutionalisieren (IC). Das Spektrum der „Heart-team“-Vorgehensweise reicht dabei von der obligaten Einzelfalldiskussion bis zur schriftlichen Verabredung eines institutionalisierten Procedere, je nach Expertise, Konsens und Vertrauensbasis

vor Ort. Dies schließt selbstverständlich den Umgang mit Ad-hoc-PCIs ein, für die es eine Reihe guter Gründe gibt, wie beispielsweise geringere Komplikationsraten durch den nur einmal notwendigen Gefäßzugang, geringere Kosten durch effizientere Prozeduren und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Vorausgesetzt werden muss, dass die Entscheidung leitlinienkonform ist, mit der notwendigen Patienteninformation einhergeht und mögliche Interessenskonflikte des „gate keepers“ außen vor bleiben.

Als wichtige Botschaft ist festzuhalten, dass die Ad-hoc-PCI akzeptiert ist, wenn sie auf der Basis interdisziplinär vereinbarter Kriterien erfolgt. Nicht selten wird dann doch eine gesonderte Entscheidung des „heart teams“ gefordert sein. Aber auch diese sollte im Idealfall ad hoc erfolgen, um eine unnötige Belastung durch ein zweizeitiges Vorgehen zu vermeiden.

## Verwendung von Scores zur Risikostratifizierung

Zur adäquaten Indikationsstellung und auch zur Entscheidungshilfe des geeigneten Therapieverfahrens leistet die Bestimmung des Risikos mittels etablierter Risikoscores einen wichtigen Beitrag in der heutigen klinischen Praxis. Einige Risikoscores, insbesondere EuroSCORE und STS-Score, haben sich zu Recht schon längst im klinischen Alltag der koronaren Bypasschirurgie etabliert. Dem trägt die Leitlinie mit einer IB-Empfehlung Rechnung. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die berechneten Prozentwerte die beobachtete tatsächliche 30-Tage-Sterblichkeitsrate erheblich überschätzen, sodass aktuell der EuroSCORE-Prozentwert ein 3-fach zu hohes Risiko angibt.

Vor dem Hintergrund der differenzierten Ergebnisse der Syntaxstudie (s. unten), in der sich der SYNTAX-Score als ein unabhängiger Prädiktor für den primären Studienendpunkt „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (MACCE) bei Patienten zur PCI, jedoch nicht zum CABG („coronary artery bypass graft“, Koronararterienbypass) zeigte, wird dem SYNTAX-Score eine neue Rolle zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko zur PCI zugewiesen und mit einer IIa-

B-Empfehlung entsprechendes Gewicht verliehen.

Einschränkend wird in der Leitlinie darüber hinaus darauf hingewiesen, dass sicher keines der Scoringssysteme zur Berechnung des individuellen Patientenrisikos herangeführt werden sollte, sondern Scoringssysteme vielmehr als eine Hilfe zur Indikationsstellung und Entscheidungsfindung Anwendung finden sollten. Auch hier wird noch einmal auf die wichtige Bedeutung des interdisziplinären „heart teams“ als essenzieller Bestandteil in der klinischen Diskussion und Entscheidungsfindung für den Patienten hingewiesen.

## Stabile Angina pectoris

### Indikation zur Revaskularisation

Basistherapie der stabilen Angina pectoris ist eine optimierte konservative Therapie („optimal medical therapy“, OMT), bestehend aus antianginöser Therapie, medikamentöser Risikofaktormodifikation insbesondere durch Statine, und umfassender Lebensstiloptimierung. Nur wenn nach Ausschöpfen aller Möglichkeiten der antianginösen Therapie noch gravierende Symptome wie Angina pectoris oder Luftnot bei Belastung bestehen bleiben, sieht die Leitlinie eine symptomatische Indikation zur Revaskularisation. Eine prognostische Indikation ist gegeben, wenn eine induzierbare Ischämie von >10% des linken Ventrikels (LV) nachgewiesen ist oder wenn folgende Kriterien zutreffen:

- Hauptstammstenose,
- proximale Stenose des R. interventricularis anterior,
- Mehrgefäßerkrankung mit eingeschränkter LV-Funktion oder
- Stenose im letzten verbliebenen Gefäß.

Auch bei den morphologischen Revaskularisationskriterien wird ein Nachweis der hämodynamischen Relevanz gefordert. Nur wenn der angiographische Stenosegrad über 90% Durchmesserstenose liegt, kann laut der aktuellen Leitlinie auf eine funktionelle Überprüfung verzichtet werden. Der Nachweis der hämodynamischen Relevanz ist für katheterbasierte und chirurgische Revaskularisationsverfahren gleichermaßen relevant: So ließ sich für die

PCI zeigen, dass die PCI irrelevanter Stenosen das Langzeitrisko erhöht; ebenso muss nach Bypasschirurgie mit einem hohen Risiko von Graftverschlüssen gerechnet werden, wenn der proximale Gefäßabschnitt keine relevante Stenose trägt. Umgekehrt gilt für beide Verfahren, dass die inkomplette Revaskularisation relevant stenosierter Gefäße mit einer schlechten Prognose einhergeht. Als geeignete Verfahren für den Nachweis der hämodynamischen Relevanz von Stenosen nennt die neue Leitlinie gleichberechtigt die Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR) im Katheterlabor (IA) und funktionelle Belastungstests mit Bildgebung, insbesondere Stressechokardiographie (IA) und Belastungsszintigraphie (IA).

Da bei symptomatischen Patienten die Revaskularisation die Prognose keineswegs verschlechtert [4, 5], stellt sich allerdings die Frage, was zu der Forderung berechtigt, die Revaskularisation in jedem Fall solange vorzuenthalten, bis die potenziell nebenwirkungsbelastete und nicht prognosewirksame antianginöse Therapie mit  $\beta$ -Blockern, Ca-Antagonisten, Nitraten und anderen Substanzen völlig ausgereizt ist. Wir sehen hier durchaus auch einen Stellenwert für eine Revaskularisierungsmaßnahme als Teil einer individuellen Entscheidung von mündigem Patient und den behandelnden Ärzten.

## Wahl des Revaskularisationsverfahrens

Die Autoren betonen die Notwendigkeit individuell getroffener Entscheidungen, in die Machbarkeit, chirurgisches und interventionelles Risiko, Komplexität des Koronarbefalls und Lebenserwartung des Patienten einfließen. Sie wollen mit ihren Empfehlungen eine Hilfestellung für eine solche individuelle Entscheidung geben.

Bei 1- und 2-Gefäß-Erkrankungen ohne Stenose des proximalen R. interventricularis anterior sieht die neue Leitlinie die PCI vor der CABG (IC). Entsprechend dieser Empfehlung ist bei 1- und 2-Gefäß-Erkrankungen ohne Beteiligung des proximalen R. interventricularis anterior bei adäquater Aufklärung des Patienten die PCI anzustreben und eine Ad-hoc-PCI zu vertreten. Bei 1- und 2-Gefäß-Erkrankungen mit Stenose des proximalen

R. interventricularis anterior ist die Empfehlung für die PCI schwächer (IIa B vs. IA für CABG), wofür Registerdaten und randomisierte Studien angeführt werden, die allerdings noch vor der Ära der modernen „Drug-eluting“-Stents durchgeführt wurden. Entsprechend den Ergebnissen für Hauptstammstenosen in der SYNTAX-Studie (s. unten) scheint es aus kardiologischer Sicht fraglich, ob die Zurückhaltung gegenüber der PCI proximaler Stenosen des R. interventricularis, die die neue Leitlinie auferlegt, in der Ära der Drug-eluting-Stents noch berechtigt ist. Aus herzchirurgischer Sicht sollte bei dieser Konstellation jedoch die stärkere Empfehlung der CABG durch die Leitlinie berücksichtigt werden.

In ihren Empfehlungen zur proximalen Stenose des R. interventricularis anterior, zur Hauptstammstenose und zur 3-Gefäß-Erkrankung orientiert sich die Leitlinie nicht ausschließlich an den Vergleichsdaten zwischen PCI und CABG, sie lässt vielmehr ältere Studien, die einen Überlebensvorteil nach CABG gegenüber der konservativen Therapie gezeigt haben, mit einfließen und hält so die IA-Empfehlung für die CABG aufrecht. Die Autoren der Leitlinie waren der Ansicht, dass die v. a. auf der SYNTAX-Studie beruhende aktuelle Datenlage zum Vergleich zwischen PCI und CABG nicht ausreicht, um der PCI eine höhere Empfehlung als IIa zu geben, selbst wenn in ausgewählten Bereichen die SYNTAX-Studie [6] für die PCI im Vergleich zur CABG gleiche oder bessere Ergebnisse ausweist. Für die Wahl des Revaskularisationsverfahrens will die tabellarische Zusammenstellung in Tabelle 8 der neuen Leitlinie eine praktikable Grundlage zur Therapiestratifizierung geben.

Die Tabelle berücksichtigt, dass basierend auf den Daten von SYNTAX bei zunehmender Komplexität des Koronarbefundes von einer Übersterblichkeit nach PCI im Vergleich zur CABG auszugehen ist [6]. Die Komplexität des Koronarbefundes wurde dabei anhand des SYNTAX-Scores quantifiziert. So ergab sich bei SYNTAX-Scores >32 sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die präspezifizierten Subgruppen mit 3-Gefäß-Erkrankung oder Hauptstammstenose eine Übersterblichkeit im 4-Jahres-Verlauf

Kardiologie 2012 · 6:94–104 DOI 10.1007/s12181-012-0400-4

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

F.-J. Neumann · J. Cremer · V. Falk · N. Reifart · S. Silber · M. Thielmann

## Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

### Zusammenfassung

Die European Society of Cardiology und die European Association for Cardio-Thoracic Surgery haben im September 2010 erstmals gemeinsam eine Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation herausgegeben. Die neue Leitlinie stellt den ganzheitlichen Ansatz in der Behandlung ischämischer Herzerkrankungen in den Vordergrund. Auf dem Boden des aktuellen Wissensstands entwickelt sie interdisziplinär abgestimmte Behandlungskonzepte für die konservative, katheterbasierte und chirurgische Therapie. Die Leitlinie nimmt Stellung zu Fragen der Indikationsstellung zur koronaren Revaskularisation, zu Fragen der Präferenz von Bypasschirurgie oder Katheterintervention sowie zu technischen

und pharmakologischen Aspekten der myokardialen Revaskularisation. Der vorliegende Kommentar will auf wichtige Neuerungen aufmerksam machen, kritische Punkte hinterfragen und die Umsetzbarkeit im Bereich des deutschen Gesundheitswesens beleuchten. Berücksichtigt werden dabei auch neuere Studienergebnisse, die erst nach der Entstehung der Leitlinie bekannt wurden.

### Schlüsselwörter

Interdisziplinäre Zusammenarbeit · Ganzheitlicher Behandlungsansatz · Revaskularisationsverfahren · Antithrombotische Therapie · Sekundärprävention

## Comments on the joint guidelines on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

### Abstract

In September 2010 the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) published joint guidelines on myocardial revascularization for the first time. The new guidelines promote an integrated approach to the management of ischemic heart disease. Based on currently available evidence the new guidelines elaborate interdisciplinary treatment concepts for conservative, catheter-based and surgical therapy. The guidelines address the indications for myocardial revascularization, the choice of bypass surgery versus catheter intervention as well as technical and pharma-

logical aspects of myocardial revascularization. This commentary intends to highlight important new aspects, to challenge critical issues and to address the implementation in the environment of the German healthcare system. New study results that appeared after publication of the guidelines are also considered.

### Keywords

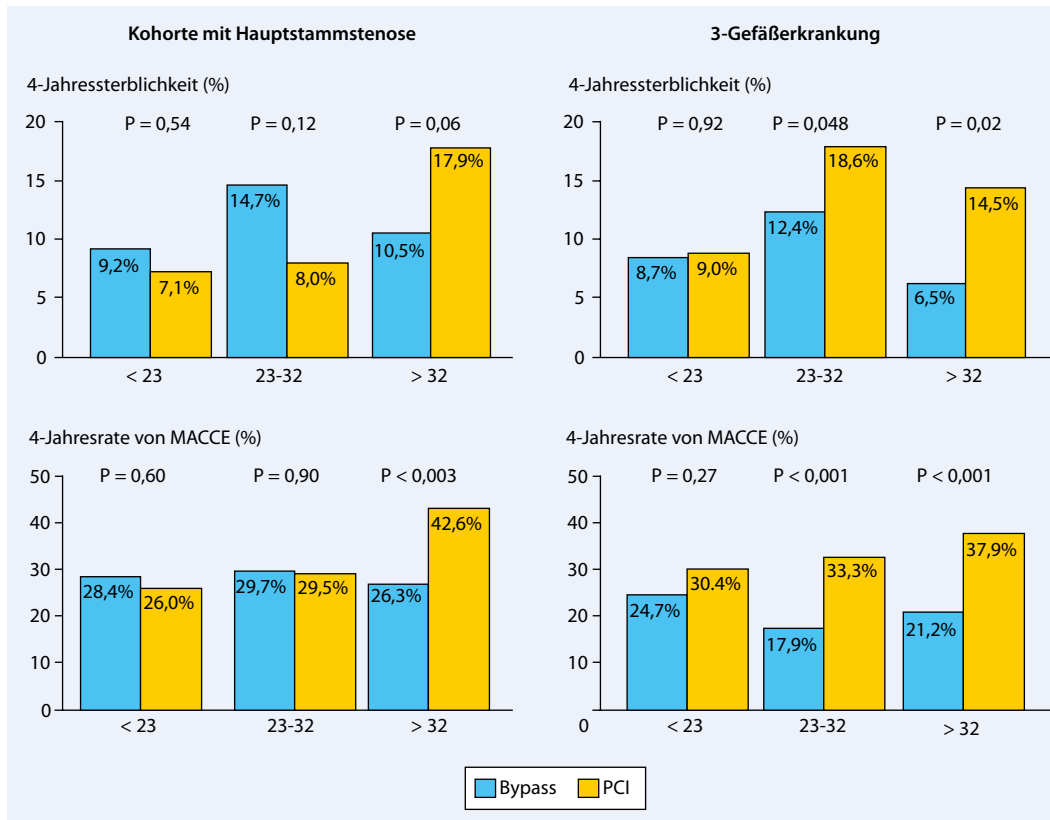
Interdisciplinary cooperation · Uniform treatment approach · Revascularization procedure · Antithrombotic therapy · Secondary prevention

nach PCI verglichen mit dem 3-Jahres-Verlauf nach CABG (■ **Abb. 1**; [7, 8]). Bei operablen Patienten mit einem SYNTAX-Score über 32 ist die PCI daher kontraindiziert (III). Das gleiche gilt, unabhängig vom SYNTAX-Score, für Patienten, bei denen mit PCI keine komplette Revaskularisierung möglich, aber laut Ischämienachweis nötig ist.

Umgekehrt ergab sich bei Patienten mit einem SYNTAX-Score <22 kein relevanter Vorteil der CABG im Vergleich zur PCI (■ **Abb. 1**), in der Hauptstamm-

kohorte nach PCI sogar im 4-Jahres-Verlauf numerisch geringere Sterblichkeiten und niedrigere MACCE-Raten als nach CABG. In der neuen Leitlinie findet dies seinen Niederschlag in IIa-B- bis IIb-B-Empfehlungen für die PCI und IA-Empfehlungen für die CABG.

Uneinheitlich waren die 3-Jahres-Daten bei intermediären SYNTAX-Scores (22–32). In der 3-Gefäß-Kohorte ergaben sich eine statistisch signifikante Übersterblichkeit sowie eine Erhöhung der MACCE-Rate nach PCI im Vergleich



**Abb. 1** ◀ 4-Jahres-Sterblichkeit und 4-Jahres-Rate von Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und erneuter Revaskularisation (MACCE) nach CABG oder PCI in der SYNTAX-Studie stratifiziert nach Hauptstammbeffall und SYNTAX-Score [7, 8]. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der aktuellen Leitlinie lagen die hier gezeigten 4-Jahres-Daten noch nicht vor. Da die SYNTAX-Studie den primären Endpunkt nicht erreicht hat, sind Untergruppenanalysen besonders vorsichtig zu interpretieren. Entsprechend sind die P-Werte nicht konfirmatorisch, sondern explorativ. MACCE, „major adverse cardiac and cerebrovascular events“, CABG, „coronary artery bypass graft“, PCI, „percutaneous coronary intervention“

zur CABG, was in einer IIIA-Klassifizierung für die PCI mündet. Dagegen fand sich in der Hauptstammkohorte ein Trend zur Verminderung der Sterblichkeit durch PCI im Vergleich zur CABG, bei praktisch identischen MACCE-Raten in beiden Behandlungsarmen. Die Autoren der neuen Leitlinie leiten hieraus eine IIB-B-Empfehlung für die PCI ab.

Die SYNTAX-Studie hat gezeigt, dass die PCI bei Hauptstammstenose mit einem SYNTAX-Score <33 zu vergleichbar guten Ergebnissen führt wie die Bypasschirurgie. Das gleiche gilt für die 3-Gefäß-Erkrankung mit einem SYNTAX-Score <23. Für diese Konstellationen ist aus kardiologischer Sicht die PCI der Bypasschirurgie mindestens ebenbürtig, wenn sich hiermit eine der Bypasschirurgie vergleichbare Revaskularisation erreichen lässt. Für alle übrigen Patienten mit Hauptstammstenose oder 3-Gefäß-Erkrankung ist die Bypassoperation die empfohlene Therapieoption.

Aus herzchirurgischer Sicht sollte nach wie vor unverändert die starke Empfehlung der CABG durch die Leitlinie berücksichtigt werden, d. h. generell ist bei Hauptstammstenose und/oder 3-Ge-

fäß-Erkrankung der CABG Vorrang einzuräumen. Was die Hauptstammstenose angeht, ist darauf hinzuweisen, dass nur 91 Patienten (5% der randomisierten SYNTAX-Patienten bzw. 13% der randomisierten Patienten mit Hauptstammteilnahme) eine isolierte Hauptstammstenose aufwiesen. Eine separate Betrachtung für die verschiedenen Lokalisationen der Hauptstammstenose (ostial, Schaft, distal, Bifurkation) wurde in SYNTAX abgesehen von der Komplexitätsbetrachtung im SYNTAX-Score nicht vorgenommen. Aus diesem Grunde ist die SYNTAX-Studie aus herzchirurgischer Perspektive nicht geeignet, generelle Therapieempfehlungen zur Hauptstammstenose in aktuellen Leitlinien zu geben. Bevor eine Änderung der Revaskularisationsstrategie von Hauptstammstenosen erfolgen kann, muss hierzu eine neue Ergebnislage, beispielsweise aus der Excel-Studie vorliegen. Bei anhaltend hoher Restenoserate und anhaltend hohem Re-Interventionsbedarf speziell für die distalen Hauptstamm- und Bifurkationsstenosen wird von herzchirurgischer Seite daher der chirurgischen Revaskularisation der Vorzug gegeben.

### Verwendung von Drug-eluting-Stents (DES) und technische Aspekte der Bypassoperation

Als wichtige Neuerung gegenüber der vorausgegangenen PCI-Leitlinie [2] spricht die neue Leitlinie eine IA-Empfehlung generell für DES aus. Diese Empfehlung für DES schließt auch die akuten Koronarsyndrome, inklusive des Myokardinfarkts mit ST-Hebung ein. Sie bezieht sich allerdings nur auf die DES, für die eine ausreichende Datenlage mit Erreichen eines primären klinischen Endpunkts in randomisierten Studien vorliegt. Zum Zeitpunkt der Drucklegung der neuen Leitlinie umfasste das die Stents

- Biomatrix Flex,
- Cypher,
- Endeavor,
- Resolute,
- Taxus Liberté/Element und
- Xience V (baugleich mit Promus).

Auf die Verwendung von DES sollte nur verzichtet werden, wenn die Einnahme einer 6-monatigen dualen antithrombotischen Therapie nicht oder nicht sicher

möglich ist, wenn größere Operationen geplant sind oder eine zusätzliche orale Antikoagulation notwendig ist. Die neue Leitlinie trägt hier der aktuellen Datenlage in vollem Umfang Rechnung.

Für die chirurgische Versorgung legt die Leitlinie den individuellen Einsatz optimaler Operationstechniken unter Einschluss von arterieller Revaskularisation und „Beating-heart“-Prozeduren („off-pump“) nahe.

## Antithrombotische Therapie

Eine differenzierte Diskussion der optimalen Dauer der dualen antithrombozytären Therapie findet sich im Kapitel zu DES. Die Leitlinie hält an dieser Stelle fest, dass zur optimalen Dauer der dualen antithrombozytären Therapie nach Implantation von DES keine ausreichenden Daten vorliegen. Überzeugende Daten gebe es lediglich für eine Dauer bis zu 6 Monaten, nicht jedoch für eine längere Dauer. Umgekehrt sei aber auch für eine Verkürzung auf 3 Monate die Datenlage nicht ausreichend robust. Faktisch bestätigt die neue Leitlinie damit die schon 2005 empfohlene 6-monatige duale antithrombozytäre Therapie nach Implantation von DES, soweit keine besonderen Gründe für eine Verkürzung oder Verlängerung dieser Periode sprechen [2].

Bezüglich der perinterventionellen Antikoagulation hält die Leitlinie mit einer IC-Empfehlung am unfraktionierten Heparin fest. Basierend auf der STEEPLE-Studie räumt sie jedoch auch die Möglichkeit ein, Enoxaparin zu verwenden (IIa B). Dabei ist zu bedenken, dass in STEEPLE die periinterventionelle Gabe von Enoxaparin in 2 unterschiedlichen Dosierungen mit der periinterventionellen Gabe von Heparin verglichen wurde [9]. Insgesamt führte Enoxaparin bei einer vergleichbaren Inzidenz ischämischer Komplikationen zu einer verminderten Inzidenz von Blutungskomplikationen. Die Reduktion der Blutungskomplikationen beruht jedoch auf dem Arm mit niedriger Enoxaparinosis, der wegen befürchteter Übersterblichkeit vorzeitig abgebrochen wurde. Diese Übersterblichkeit blieb auch in der endgültigen Publikation als Trend erhalten. Dieses Problem wird in der Leitlinie angesprochen,

findet jedoch keine Berücksichtigung in der Empfehlung.

## Akute Koronarsyndrome ohne ST-Hebung

### Invasive vs. konservative Behandlungsstrategie

Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI) mit mittlerem bis hohem Risiko bekennt sich die neue Leitlinie mit einer IA-Empfehlung zur invasiven Behandlungsstrategie, die eine frühzeitige Koronarangiographie unabhängig vom Primärerfolg der eingeleiteten konservativen Therapie vorsieht. Sie begründet dies mit zahlreichen Studien und einer jüngeren Metaanalyse, die gezeigt hat, dass die invasive Strategie im Vergleich zur konservativen das Risiko von Tod und Infarkt im 5-Jahres-Verlauf senkt. Nur wenn bei instabiler Angina pectoris kein einziges Risikomerkmale vorliegt, hat die konservative Behandlungsstrategie Vorrang, die die invasive Diagnostik nur für Patienten mit spontaner oder induzierbarer Myokardischämie unter konservativer Therapie vorsieht. Als Risikomerkmale, bei denen Studien einen Vorteil der invasiven Strategie nachgewiesen haben, werden genannt:

- Troponinerhöhung,
- ST-Streckensenkung,
- Diabetes mellitus,
- Hypotonie,
- Alter (gemeint ist wahrscheinlich über 75 Jahre) und
- Body Mass Index (gemeint ist wahrscheinlich über 30 kg/m<sup>2</sup>).

### Terminierung der invasiven Diagnostik

Die neue Leitlinie gibt einen klaren, durch die Studienlage gut abgesicherten Zeitrahmen für die invasive Diagnostik vor. Patienten mit dem höchsten Risiko sollen sofort, mindestens aber innerhalb von 2 h ins Katheterlabor (IIa B). Hierbei handelt es sich um Patienten mit fortbestehender oder wiederkehrender Ischämie, hämodynamischer Instabilität, schwerwiegenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen, dynamischen ST-Streckenveränderungen oder tiefen ST-Streckensenkungen in V2 bis V4. Die übrigen Hochrisikopatienten

mit 2 und mehr Risikomerkmale oder einem GRACE Risk Score >140 sollten innerhalb von 24 h katheterinterventionell versorgt werden (IA). Auch wenn kein Hochrisikomerkmale vorliegt, hat die invasive Diagnostik, soweit indiziert, innerhalb von 72 h zu erfolgen (IA). Die Leitlinie betont, dass durch Zuwarten nichts gewonnen wird. Das bedeutet, dass unter den gegebenen Rahmenbedingungen immer eine möglichst frühe Intervention anzustreben ist.

## Revaskularisation

Die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung mit Indikation zur Koronarangiographie schließt die Indikation zur Revaskularisation relevanter Stenosen mit ein. Die neue Leitlinie empfiehlt, in der Wahl des Revaskularisationsverfahrens den gleichen Kriterien zu folgen wie bei stabiler Angina pectoris. Auf Arbeiten, die ein erhöhtes perioperatives Risiko bei CABG im akuten Myokardinfarkt mit und ohne ST-Hebung zeigen, geht sie dabei nicht ein [10, 11, 12]. Wir sehen beim akuten Myokardinfarkt mit und ohne ST-Hebung eine klare Präferenz für die PCI, während eine instabile Angina bzgl. der Revaskularisationsstrategie den gleichen Therapiekriterien unterliegt wie die chronische koronare Herzkrankheit. Unbeantwortet bleibt die Frage, ob bei PCI beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung eine zweizeitiges Vorgehen mit primärer Behandlung der auslösenden Läsion („culprit lesion“) und zweiter Sitzung für die übrigen behandlungsbedürftigen Stenosen dem einzeitigen Vorgehen überlegen ist.

## Antithrombotische Therapie

Tabelle 36 der neuen Leitlinie, die die Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie zusammenfasst, lässt ihren Leser in manchen Punkten ratlos zurück. Clopidogrel wird empfohlen (IC), obwohl inzwischen 2 unabhängige große Studien die Überlegenheit neuerer potenterer P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten gezeigt haben [13, 14]. Enoxaparin wird für Patienten mit geplanter PCI empfohlen (IIa B), und in der Begründung wird auf eine ältere Leitlinie verwiesen, die aber Enoxaparin für

diese Indikation ablehnt [2]. Außerdem wird Abciximab für Patienten mit hoher intrakoronarer Thrombuslast empfohlen, obwohl die ISAR-REACT-2-Studie, auf der diese Empfehlung vorgeblich beruht, dieses Kriterium nicht untersucht hat [15].

Welche praktischen Konsequenzen lassen sich aus Datenlage und Leitlinie ableiten?

Die beiden Großstudien TRITON und PLATO haben die neuen potenten P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten Prasugrel bzw. Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel beim Myokardinfarkt mit ST-Hebung und beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung mit mittlerem bis hohem Risiko untersucht. Beide Studien zeigen bzgl. ihres primären Endpunkts Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, einen signifikanten Vorteil für die neuen potenten P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten, der sich sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der präspezifizierten Untergruppe mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung nachweisen lässt [13, 14]. In keiner der beiden Studien wird der Vorteil der neueren Substanzen gegenüber Clopidogrel durch die in beiden Studien erhöhte Blutungsrate aufgehoben. Soweit keine Kontraindikationen bestehen, sollten daher die neueren Substanzen Clopidogrel vor und nach Revaskularisation beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung ersetzen. Dem trägt die neue Leitlinie mit einer IB-Empfehlung für Ticagrelor und einer IIA-B-Empfehlung für Prasugrel Rechnung. Die fortbestehende IC-Empfehlung für Clopidogrel muss man wohl als Alternative zu keiner P2Y<sub>12</sub>-Hemmung bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Prasugrel und Ticagrelor verstehen. Nach NSTEMI-ACS sollte die duale antithrombotische Therapie für 12 Monate fortgeführt werden.

Die ISAR-REACT-2-Studie hat gezeigt, dass bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten der GP-IIb/IIIa-Blocker Abciximab nur beim Myokardinfarkt ohne ST-Hebung, nicht jedoch bei den übrigen akuten Koronarsyndromen ohne Markerproteinserhöhung von Vorteil ist [15]. Anscheinend ist es dieser Befund, der in einer IIA-B-Empfehlung der Leitlinie für Abciximab seinen Niederschlag findet. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass in der ACUITY-Studie Bivalirudin der Kombi-

nation von GP-IIb/IIIa-Blockern mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin bzgl. des primären Endpunkts (Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisation, schwere Blutung, unabhängig von CABG) überlegen war [16, 17]. Ein Überlebensvorteil mit einem der beiden Therapieregime von ACUITY ließ sich nicht nachweisen. Das Fehlen einer gesonderten Analyse für unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin sowie die teilweise Verwendung des in der damaligen Dosierung weniger potenten niedermolekularen GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban machen die Interpretation von ACUITY schwierig. Soweit keine neuen Daten vorliegen, kann die Empfehlung zu Abciximab beim Myokardinfarkt ohne ST-Hebung deshalb aufrechterhalten werden. Von der Gabe des GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockers im Vorfeld („upstream administration“) rät die neue Leitlinie aufgrund der Early-ACS-Studie ab (IIIB [17]). Konsistente Ergebnisse hatte auch die ACUITY-Studie erbracht [8].

Im Rahmen der PCI beim akuten Koronarsyndrom wird in Deutschland überwiegend unfraktioniertes Heparin verwendet. Dieses Vorgehen wird durch neue Leitlinie mit einer IC-Empfehlung weiter gedeckt. Die Leitlinie gibt bei Patienten mit hohem bis mittlerem Risiko auch eine IB-Empfehlung für Bivalirudin. Bei der Umsetzung dieser Empfehlung sollte bedacht werden, dass in ACUITY Bivalirudin zwar der Kombination aus Heparin und GP-IIb/IIIa-Antagonisten bzgl. des primären Endpunkts überlegen war, in der ISAR-REACT-3-Studie aber beim akuten Koronarsyndrom ohne Markerproteinserhöhung nicht der alleinigen Gabe von Heparin [18].

Warum die neue Leitlinie bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung und mittlerem Risiko, also Patientengruppen, bei denen eine Revaskularisation im akuten Stadium angezeigt ist, Enoxaparin zulässt (IIA B), bleibt unverständlich. Aufgrund der ungünstigen Daten von SYNERGY [19] und A to Z [20] hatte die frühere PCI-Leitlinie der ESC bereits von der Verwendung von Enoxaparin in dieser Situation abgeraten. Neuere Daten, die dies entkräfteten, kann die aktuelle Leitlinie nicht ins Feld führen.

## Myokardinfarkt mit ST-Hebung

### Reperfusion

Allen Empfehlungen zur Therapie des akuten Myokardinfarkts mit ST-Hebung (STEMI) stellt die Leitlinie die grundsätzliche Aussage voran, dass die primäre PCI allen anderen Therapieformen, insbesondere der Fibrinolyse, deutlich überlegen ist. Im Vergleich zur Fibrinolyse verbessert die primäre PCI die Erholung der Myokardfunktion und reduziert Morbidität und Mortalität bedeutsam und nachhaltig. Die Autoren der Leitlinie betonen: „Städte und Länder, die von der Fibrinolyse auf primäre PCI umgestellt haben, haben einen steilen Abfall der Infarktsterblichkeit beobachtet“. Die neue Leitlinie gibt daher den klaren Auftrag (IA), funktionierende Netzwerke aufzubauen, die die primäre PCI flächendeckend und jederzeit für alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt ermöglichen. Ein Blick auf die Karte der Katheterlabore in Deutschland (s. Bruckberger-Report) macht klar, dass für die Umsetzung dieser Forderung in Deutschland hervorragende Bedingungen bestehen. Innerhalb dieser Netzwerke müssen, so die Forderung der Leitlinie, die Katheterlabore an allen Tagen rund um die Uhr bereit stehen (7-mal 24 h) und haben dafür Sorge zu tragen, dass nicht mehr als 2 h vom Erstkontakt bis zur PCI und nicht mehr als 60 min von der Alarmierung des Katheterlabors bis zur PCI vergehen.

Die alte Leitlinie zum Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung von 2008 [22] korrigierend, akzeptiert die neue Leitlinie nicht mehr die Fibrinolyse als Alternative zur primären PCI innerhalb der ersten 3 h nach Schmerzbeginn [23]. Für die Fibrinolyse wird nur noch eine Nischenindikation gesehen, z. B. wenn in ländlichen Regionen unter extremen Wetterbedingungen die zeitgerechte primäre PCI nicht möglich ist. Wie schon 2005 [2] fordert die neue Leitlinie unverändert nach anscheinend erfolgreicher Fibrinolyse eine Verlegung in ein Katheterzentrum zur PCI des Infarktgefäßes innerhalb von 24 h (IA).

## Zeitrahmen

Als Obergrenze für die zeitliche Verzögerung, bis zu der die primäre PCI der Fibrinolyse überlegen ist, setzt die Leitlinie in der Regel 2 h nach dem medizinischen Erstkontakt an. Nur bei großem Infarkt innerhalb von 2 h nach Schmerzbeginn und niedrigem Blutungsrisiko sieht die Leitlinie eine kürzere Obergrenze von 90 min vor. Die Leitlinie zitiert zu letzterem Zeitlimit 2 Originalarbeiten, von denen eine sich nicht mit diesem Thema beschäftigt, während die andere jenseits von 35 min bis zu einem Zeitverlust von 2 h keinen Verlust der Überlegenheit der PCI gegenüber der Fibrinolyse zeigt, über längere Zeitverzögerungen jedoch keine Aussage macht [23]. In der älteren Leitlinie, auf die ebenfalls verwiesen wird, finden sich 2 weitere korrekte Zitate. Zu bedenken ist jedoch, dass in der Studie, die die Verkürzung der Zeitgrenze auf 90 min bei frischen großen Infarkten begründet [24], die Analyse auf mittleren Verzögerungen in den eingeschlossenen Krankenhäusern beruhte. Eine größere Zeitverzögerung ist aber auch Ausdruck schlechterer Logistik, sodass der direkte Einfluss der Zeit möglicherweise überschätzt wird.

Bei erwarteter Zeitverzögerung von mehr als 2 h empfiehlt die neue Leitlinie, zunächst eine Fibrinolyse durchzuführen und dann möglichst rasch die PCI anzuschließen. Bleibt die Frage, wie sich dieses Konzept mit den Ergebnissen der FINESSE-Studie vereinbaren lässt. In FINESSE führte die der PCI vorgeschaltete Fibrinolyse auch bei einer Zeitverzögerung von über 152 min bis maximal 4 h zu keinem besseren Ergebnis als die PCI allein, schnitt sogar numerisch schlechter ab [25].

Tabelle 14 der Leitlinie gibt für Patienten mit STEMI eine IA-Empfehlung für die primäre PCI innerhalb der ersten 12 h nach Schmerzbeginn sowie zwischen 12 und 24 h nach Schmerzbeginn eine IIA-C-Empfehlung für Patienten mit und eine IIB-B-Empfehlung für Patienten ohne persistierende Symptome. Bei beschwerdefreien Patienten wird in der Tabelle jenseits von 24 h nach Schmerzbeginn von einer PCI abgeraten (III B). Dies steht im Widerspruch zur Aussage im Text der Leitlinie, wo es heißt: „Patienten, die sich

12–24 h und möglicherweise bis zu 60 h nach Schmerzbeginn präsentieren, dürfen selbst bei Schmerzfremheit und stabiler Hämodynamik von einer frühen Angiographie und möglicherweise PCI profitieren“. Diese Aussage wird mit 2 unabhängigen Arbeiten begründet, die es erlaubt hätten, auf den Konjunktiv zu verzichten [26, 27], während die III-B-Empfehlung gegen die PCI ohne begründendes Zitat bleibt. Aufgrund der verfügbaren Daten empfehlen wir, das Fenster für die primäre PCI auf mindestens 48 h auszuweiten.

Jenseits der Akutphase gibt die Leitlinie die gut begründete Empfehlung, nur in Abhängigkeit eines Ischämienachweises zu revascularisieren.

## Technische Aspekte der primären PCI

Als Neuerung zur älteren PCI-Leitlinie wird aufgrund neuerer Daten, insbesondere der TAPAS-Studie, eine manuelle Thrombusaspiration vor PCI empfohlen (IIa A). Außer im kardiogenen Schock sollte im Rahmen der primären PCI nur die auslösende Läsion („culprit lesion“) behandelt werden (IIa B).

## Antithrombotische Therapie

Basierend auf der TRITON- und PLATO-Studie empfiehlt die neue Leitlinie Prasugrel oder Ticagrelor statt Clopidogrel zur dualen antithrombozytären Therapie von Patienten mit STEMI (beide IB). Nur wenn wegen Kontraindikationen oder noch ausstehender Zulassung keine der beiden Substanzen in Frage kommt, wird als Alternative Clopidogrel empfohlen (IC). Nach STEMI sollte die duale antithrombozytäre Therapie für 12 Monate fortgeführt werden.

Relevante Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit einer periinterventionellen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade bei STEMI liegen nur für Abciximab und Tirofiban vor. Eine Metaanalyse der randomisierten Studien zu Abciximab, die ohne Vorbehandlung mit Clopidogrel durchgeführt wurden, hatte eine signifikante Senkung der Sterblichkeit nach 30 Tagen und nach 6 bis 12 Monaten gezeigt [28]. Neuere Studien, etwa BRA-

VE-3 [29] mit konsekventer Clopidogrelvorbehandlung oder HORIZONS-AMI [30] mit Bivalirudin im Studienarm, zeigen dagegen keinen Nutzen einer systematischen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade bei primärer PCI beim akuten Infarkt. In HORIZONS-AMI war jedoch im überlegenen Bivalirudin-Arm bei großer Thrombuslast, hämodynamischer Instabilität und verzögertem Fluss während der Reperfusion eine Ausweichindikation („bail out“) für Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker vorgesehen, wovon bei 7,2% der Patienten Gebrauch gemacht wurde. Die neue Leitlinie leitet daraus eine IIA-A-Empfehlung für Abciximab bei hoher Thrombuslast ab. Von der Gabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockers im Vorfeld („facilitation“, „upstream administration“) rät die neue Leitlinie aufgrund der FINESSE-Studie [25] ab (IIB). In On-TIME 2, einer Studie mit konsekventer Clopidogrelvorbehandlung, verbesserte prähospital verabreichtes Hochdosistirofiban im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt ST-Resolution signifikant, allerdings ohne die klinischen Endpunkte Tod, Reinfarkt und dringliche Reintervention signifikant zu beeinflussen [31].

Basierend auf HORIZONS-AMI spricht die neue Leitlinie erstmals eine IB-Empfehlung für Bivalirudin bei primärer PCI aus. In HORIZONS-AMI hatte Bivalirudin mit Ausweichindikation für Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker den aus ischämischen und Blutungskomplikationen zusammengesetzten primären Endpunkt im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Heparin plus systematischer Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade signifikant gesenkt und das Überleben nach 30 Tagen sowie 2 Jahren signifikant verbessert.

## Spezielle Krankheitsbilder

### Diabetes mellitus

Basierend auf der SYNTAX-Studie wie auch auf konsistenten Daten älterer Studien empfiehlt die aktuelle Leitlinie, sich bei Diabetes mellitus mit gegebener Indikation zur Revaskularisation im Zweifelsfall eher für CABG als für eine PCI zu entscheiden (IIa B). Es wird jedoch keine kli-

nische Situation spezifiziert, bei der allein aufgrund des Diabetes eine PCI grundsätzlich ausgeschlossen würde.

Ansonsten sieht die neue Leitlinie zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern viele Gemeinsamkeiten in den Behandlungsstrategien des akuten Koronarsyndroms und der stabilen koronaren Herzkrankheit. Dies gilt auch für die antithrombotische Therapie. Basierend auf den Daten einer neueren Metaanalyse wird hier lediglich darauf verwiesen, dass beim Diabetes mellitus der Zeitraum von 6 Monaten für die duale antithrombotische Therapie nicht unterschritten werden sollte [32]. Die Datenlage reiche jedoch nicht aus, um eine längere Therapiedauer zu empfehlen.

Als wichtigen praktischen Punkt weist die neue Leitlinie darauf hin, dass im Gegensatz zu früheren Empfehlungen eine bestehende Metformintherapie wegen einer diagnostischen Koronarangiographie oder einer PCI nicht unterbrochen werden muss. Vielmehr wird eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion unter laufender Therapie empfohlen (IC); nur bei Verschlechterung der Nierenfunktion muss Metformin pausiert oder abgesetzt werden.

## Niereninsuffizienz

Zur Prophylaxe der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) empfiehlt (IA) die neue Leitlinie bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate  $<90$  ml/min die Hydratation mit isotoner Kochsalzlösung (1 ml/kg/h oder 0,5 mg/kg/h bei linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $<35\%$  oder NYHA  $>II$ ) 12 h vor bis 24 h nach Intervention. Zwei der 3 Studien, die hierfür angeführt werden, hatten als Einschlusskriterium aber deutlich niedrigere glomeruläre Filtrationsraten ( $<40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), während sich die dritte nur am Serumkreatinin orientierte. Der Nutzen der intravenösen Hydratation mit isotoner Kochsalzlösung ist demnach für glomeruläre Filtrationsraten zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht belegt.

Es sollten nieder- oder isoosmolale Kontrastmittel verwendet werden, wobei die maximale Menge von 350 ml bzw.

4 ml/kg nicht überschritten werden sollte (IA). Die prophylaktische Gabe von Azetylstylin und die Infusion von Natriumbikarbonat werden zurückhaltend beurteilt (IIB A). Bei schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist eine prophylaktische Hämofiltration angeraten (IIa B), während eine elektive Hämodialyse nicht angezeigt ist (IIIB).

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. F.-J. Neumann**  
Herz-Zentrum Bad Krozingen  
Südring 15, 79189 Bad Krozingen  
franz-josef.neumann@herzzentrum.de

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

## Literatur

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al (2010) Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31:2501–2555
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:804–847
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341–1381
4. Schömig A, Mehilli J, Waha A de et al (2008) A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 52:894–904
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al (2007) Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356:1503–1516
6. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ et al (2011) Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the Syntax Trial. *Eur Heart J* 32:2125–2134
7. Serruys PW (2011) The 4-year outcomes of the Syntax Trial in the subset of patients with left main disease. *Transcath Ther*, in press
8. Serruys PW (2011) DES in complex multivessel disease: the Syntax Trial at 4 years. Overall results and breakdown of the 3rd cohort. *Transcath Ther*, in press
9. Montalescot G, White HD, Gallo R et al (2006) Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 355:1006–1017
10. Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D et al (2008) Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting as primary revascularization in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 102:173–179
11. Fortescue EB, Kahn K, Bates DW (2001) Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 88:1251–1258
12. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM et al (1991) A regional prospective study of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass grafting. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 266:803–809
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–2015
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045–1057
15. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al (2006) Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 295:1531–1538
16. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 355:2203–2216
17. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al (2007) Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the acuity timing trial. *JAMA* 297:591–602
18. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J et al (2008) Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 359:688–696
19. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al (2004) Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the Synergy Randomized Trial. *JAMA* 292:45–54
20. Blazing MA, Lemos JA de, White HD et al (2004) Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:55–64
21. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW et al (2007) Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 50:1742–1751
22. Sibbing D, Schulz S, Braun S et al (2010) Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 8:250–256
23. Boersma E (2006) The primary coronary angioplasty vs thrombolysis group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 27:779–788
24. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK et al (2006) Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 114:2019–2025
25. Ellis SG, Tendera M, Belder MA de et al (2008) Facilitated pci in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:2205–2217



26. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS et al (2009) Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for (12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J* 30:1322–1330
27. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D et al (2005) Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 293:2865–2872
28. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW et al (2005) Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 293:1759–1765
29. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S et al (2009) Abciximab in patients with acute st-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 119:1933–1940
30. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al (2008) Bivalirudin during primary pci in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:2218–2230
31. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T et al (2008) Prehospital initiation of tirofiban in patients with st-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (on-time 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372:537–546
32. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al (2008) Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 337:a1331

## „Gerd Killian-Projektförderung“ 2012 für angeborene Herzfehler

Ausschreibung der Deutschen Herzstiftung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Die Deutsche Herzstiftung vergibt gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie im Jahr 2012 zum dritten Mal die „Gerd Killian-Projektförderung“, dotiert mit 60 000 Euro. Eine Teilung der Förderung ist möglich. Bewerbungen können sich Ärztinnen und Ärzte bis zum Alter von 40 Jahren, die in Deutschland ein patienten-nahes Forschungsprojekt auf dem Gebiet der angeborenen Herzfehler durchführen.

Die Projektdauer sollte 2 Jahre nicht überschreiten. Das Forschungsvorhaben darf nicht der Zusatz- oder Zwischenfinanzierung der Stelle des/der Antragstellers/Antragstellerin dienen.

Anträge für die Vergabe der „Gerd Killian-Projektförderung“ 2012 sind mit tabellarischem Lebenslauf und der Einverständniserklärung der Klinik- bzw. Institutsleitung sowie der Co-Autoren, einschließlich deren Angabe zu ihren Arbeitsanteilen in zweifacher Ausfertigung und zusätzlich in einer anonymisierten Fassung als PDF-Datei auf einem Datenträger bis spätestens 2. April 2012 (Poststempel) zu senden an:

Deutsche Herzstiftung e.V.,  
Vogtstraße 50,  
60322 Frankfurt am Main.

Alternativ kann die Bewerbung auch online erfolgen unter [www.herzstiftung.de/Gerd-Killian.php](http://www.herzstiftung.de/Gerd-Killian.php) (die elektronische Version muss der Papierform entsprechen).

Die offizielle Auszeichnung erfolgt im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie Anfang Oktober 2012 in Weimar. Weitere Informationen sowie die Richtlinien sind zu erhalten von Valerie Popp (Telefon 069 955128-119) oder im Internet unter [www.herzstiftung.de](http://www.herzstiftung.de) und unter [www.kinderkardiologie.org](http://www.kinderkardiologie.org) abrufbar.

*Quelle: Deutsche Herzstiftung e.V.  
(Frankfurt am Main)*

## Aldosteron-Forschung wird gefördert

Der gemeinnützige Verein „ESAC-Deutschland – Verein zur Förderung der Aldosteron-Forschung e. V.“ gewährt jährlich für 3 wissenschaftliche Projekte auf ein Jahr befristete Anschubfinanzierungen von je 15.000–25.000 Euro zur Durchführung von Forschungsvorhaben auf dem Aldosteron-Sektor. Die Auswahl erfolgt gestützt auf ein unabhängiges Reviewverfahren zur Beurteilung der wissenschaftlichen Exzellenz durch den ESAC-Beirat. Gefördert werden insbesondere Wissenschaftler, die an Instituten bzw. Kliniken deutscher Universitäten tätig sind.

Das Ziel ist es, jungen Wissenschaftlern einen Einstieg in die Drittmittel-geförderte Forschung zu geben. Es wird erwartet, dass sich erfolgreiche Bewerber nach der Förderphase durch ESAC-Deutschland um die weitere Förderung z. B. durch die DFG bemühen. Bewerbungsschluss für das Jahr 2012 ist der 31.07.2012.

Weitere Informationen zur Bewerbung um eine Anschubfinanzierung finden sich auf der Homepage des Vereins.

*Quelle: ESAC-Deutschland – Verein zur Förderung der Aldosteron-Forschung e. V.,  
[www.esac-deutschland.de](http://www.esac-deutschland.de)*