

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

2015 Avrupa Kardiyoloji Derneği ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom Tedavi Kılavuzu ne yenilikler getirdi?

What is new in 2015 ESC nonST Elevation Acute Coronary Syndrome Guideline?

Dr. Aylin Yıldırım

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Akut koroner sendrom (AKS) halen üzerinde yoğun araştırmaların yapıldığı, yeni ilaçların ve tedavi yöntemlerinin çalışıldığı bir alandır. Bu çabaların doğal sonucu olarak da AKS ile ilgili kılavuzlar kardiyolojinin diğer alanlarına kıyasla daha sık güncellenmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği bir önceki, 2011 yılına ait ST yükselmesiz AKS (STYzAKS) kılavuzunu aradan geçen 4 yıllık sürede tanı ve tedavi yaklaşımlarında meydana gelen önemli değişiklikler nedeniyle 2015 yılında güncellemiştir.^[1,2] Geçtiğimiz yıl yayımlanan kardiyak revaskülarizasyon kılavuzunda STYzAKS ile başvuran hastaya yaklaşımın nasıl olması gerektiğinden de bahsedilmektedir.^[3] Dolayısıyla bu yazının konusu olan 2015 STYzAKS kılavuzundaki birçok yeni öneri aslında geçen yıl yayımlanan revaskülarizasyon kılavuzunda yer almaktadır.^[3] Bu yazıda öncelikli hedef ilk kez 2015 kılavuzunda yer bulan değişikliklere odaklanma olmakla birlikte, revaskülarizasyon kılavuzunda geçen yıl bahsedilmiş bazı önemli değişiklikler de vurgulanacaktır.

Yeni kılavuzda yer alan tanı ile ilgili en dikkat çekici özellik sıfıncı ve birinci saatlerde yapılan yüksek duyarlıklı troponin (ydTn) ölçümüne göre tanımlanmış yeni tanı algoritmasıdır. Daha önceki kılavuzda tanımlanmış olan sıfıncı ve üçüncü saat ydTn ölçümlerini temel alan algoritma geçerliliğini yine korumaktadır.^[1] Bu algoritmada ağrının başlama

zamanı ile ilgili bilgiler güvenilir ise ağrının üzerinden 6 saatten fazla süre geçen hastalarda tek ölçüm ve risk skorlamasının yapılması tavsiye edilirken, ağrının üzerinden 6 saatten daha kısa süre geçen veya ağrının

başlangıç zamanından emin olunamayan hastalarda üçüncü saat troponin ölçümü sonrası karar verilmesi tavsiye edilmekteydi. Yeni sistemde, kullanılan ölçüm kiti ve analiz yöntemine göre bazal ölçüme ve 1 saat içindeki değişime göre farklı sınır değerler tanımlanmıştır. Burada bazal ölçümün mutlak değeri kadar bir saatlik süre içindeki değişimi de önem taşımaktadır. Süreyi bir saate indirmedeki temel gaye ise hastanın acil serviste geçirdiği süreyi kısaltmaktır. Yeni kılavuzun önerdiği şekilde uygulanan bazal ve birinci saat ölçümleri sonuca ulaştırmıyor veya klinik olarak AKS şüphesi halen devam ediyorsa 3-6 saatlik ilave troponin ölçümüne başvurulmalıdır. Alternatif olarak TIMI risk skoru, başvuru EKG'si ve 0-2 saatlik ydTn ölçümünü temel alan 2 saatlik bir tanı algoritması da kılavuzda yer almıştır.^[4] Kılavuzda bahsi geçen diğer bir biyobelirteç kopeptindir. Kopeptin vazopressin hor-

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
eGFH	Tahmini glomerül filtrasyon hızı
GP1Ib/IIIa	Glukoprotein IIb/IIIa
İSS	İlaç salınımlı stentler
KABG	Koroner arter baypas grefti
LDL-K	Düşük yoğunluklu kolesterol
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
STYzAKS	ST yükselmesiz AKS
STYzME	ST yükselmesiz ME
ydTn	Yüksek duyarlıklı troponin

Yazışma adresi: Dr. Aylin Yıldırım, Simon Bolivar Caddesi, No: 18/34, Çankaya, Ankara.

Tel: +90 312 - 212 68 68 (1395 - 1375) e-posta: aylinyildirir@gmail.com

© 2016 Türk Kardiyoloji Derneği



monunun C-terminal kısmı olup miyokart enfarktüsü (ME) dahil endojen stresin yüksek olduğu durumlarda artmaktadır ve ydTn ölçüm imkanı olmayan durumlarda kardiyak troponin ölçümleriyle birlikte kullanılabilirliği ifade edilmektedir.^[5] Ancak hastanın klinik başvuru şeklinin ve yakınmalarının her türlü biyobelirteç ölçümünün üzerinde olduğu unutulmamalıdır.

İlk kez bir AKS ilişkili kılavuzda EKG monitörizasyon süresi ile ilgili önerilerin yer aldığı dikkati çekmektedir. Buna göre düşük riskli kararsız anjinal hastaların genel serviste veya ayaktan telemetri olmaksızın takip edilmesi önerilebilirken; düşük riskli ST yükselmesiz ME'li (STYZME) hastalarda 24 saatten kısa süre ritim monitorizasyonu, orta ve yüksek riskli STYZME'li hastalarda ise ara yoğun bakım veya koroner yoğun bakımda yapılması gereken 24 saatten uzun monitorizasyon tavsiye edilmektedir.

ST yükselmesiz AKS'li hastalarda uygulanacak antitrombosit tedavi yaklaşımında prasugrel, tikagrelor ve klopidogrel revaskülarizasyon kılavuzundaki endikasyonlarını korumaktadır.^[3] Kısaca hatırlayacak olursak tikagrelor ve prasugrel etki sürelerinin daha erken başlaması ve randomize çalışmalarında klopidogrelle üstün olduklarının gösterilmesi nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken ajanlardır.^[6,7] Ancak prasugrelin STYZAKS'li hastalarda kullanılması ile ilgili en önemli kısıtlılık koroner anatomi görülüp perkütan koroner girişim (PKG) kararı alınmadan hastaya ilk dozunun verilmesinin önerilmemesidir (Sınıf III). Tikagrelor ise ilk tıbbi temastan itibaren girişimsel yaklaşım uygulanan veya tıbbi tedavi ile izlenen hastaların tamamına uygulanabilmektedir. Hasta profili ile ilgili bir kısıtlılığın olmaması STYZME'li hastalarda tikagreloru ön plana çıkarmaktadır.

2015 kılavuzuna yeni eklenen antitrombosit ajan kangrelor'dur. Kangrelor intravenöz olarak kullanılan bir adozin trifosfat analogu olup yüksek affinite ile P2Y12 reseptörüne bağlanır. Kısa yarı ömrü olan (<10 dak) bu ajan ADP-ilişkili trombosit inhibisyonunu İV bolus enjeksiyonunu takiben hemen sağlar ve etkisi infüzyonun kesilmesi sonrası 1-2 saat içinde kaybolur. Hızlı başlayan ve çabuk sonlanan etkisi nedeniyle daha önce P2Y12 inhibitörü almadan kateter masasına yatmış ve tanısal anjiyografi sonrası PKG kararı alınmış hastalarda hemen o an karar verilip uygulanması son derece akılcı görülmektedir. Yeni kılavuz PKG planlanan ve daha önce P2Y12 inhibitörü kullanmayan hastalarda kangrelor kullanımını Sınıf

Iİb (Kanat düzeyi A) endikasyonla önermektedir. İlacın daha fazla kabul göreceği hasta grubu kanımca anjiyografi öncesi P2Y12 inhibitörü yüklenmesinden özellikle kaçınılan, klinik ve laboratuvar bulgularına göre cerrahi olasılığının yüksek olduğu hastalar olacaktır. Böylelikle anjiyografi sonrası baypas cerrahisi (KABG) kararı alınan hastalarda diğer P2Y12 inhibitörleri için önerilen minimum 3-5 günlük bekleme süresi ortadan kaldırılacaktır.

Antitrombosit tedavi süresi ile ilgili önerilerde revaskülarizasyon kılavuzuna kıyasla belirgin bir değişiklik dikkat çekmemektedir. ST yükselmesiz AKS sonrası ideal ikili antitrombosit tedavi süresinin 12 ay olduğu belirtilmekte, hastanın kanama ve iskemik riskleri bireysel bazda göz önüne alınarak bu sürenin 3-6 aya kadar indirilebileceği, seçilmiş olgularda gerekli görülmesi halinde ise 30 aya kadar uzatılabileceği ifade edilmektedir. Prasugrel ve tikagrelor gibi daha etkin antitrombositlerin ön plana çıktığı günümüzde glukoprotein IİbIIIa (GPIIbIIIa) inhibitörü ilavesinin ise sadece trombotik komplikasyonlarda veya işlem sonrası yetersiz distal akım elde edildiğinde girişim sırasında başlanması tavsiye edilmektedir. Koroner anatomisi bilinmeyen hastalarda anjiyografi bekleme süresince GPIIbIIIa inhibitörü kullanımının kontrendike olduğu belirtilmiştir.

Hemen invaziv yaklaşım düşünülmeyen hastaların antikoagülan tedavisinde fondaparinux (2.5 mg sc tek doz) etkinlik/güvenlilik profili göz önüne alındığında halen ilk seçenek olmayı sürdürmektedir. Heparinle ilişkili trombositopeniye neden olmaması, düşük kanama riski ve günde tek doz uygulanması nedeniyle avantajlı görülen bu ajan Türkiye'deki AKS'li olgularda yaygın kullanım alanı ne yazık ki bulamamıştır. Fondaparinux ile ilgili tek sınırlılık girişim yapılması halinde ek doz antikoagülan uygulanmasını gerektirmesidir. Tamamı sınıf I endikasyonla önerilen diğer antikoagülan ilaçlar arasında fraksiyone olmayan heparin, enoksaparin ve bivalirudin yer almaktadır. Bivalirudinün ülkemiz açısından pahalı bir seçenek olması nedeniyle pratikte daha sıklıkla kullanıldığımız ajanlar fraksiyone olmayan heparin ve enoksaparinidir. Bu ilaçlar arasında çapraz geçiş yapılmaması kanama riskini azaltmak açısından çok önemlidir. Akut dönemi atlatan hastaların uzun süreli tedavisinde ise yeni oral antikoagülan ilaçlardan sadece rivaroksaban sınırlı bir uygulama alanı bulabilmiş gibi görünmektedir.^[8] Yeni kılavuza göre P2Y12 inhibitörü olarak klopidog-

rel kullanılmış, yeni ajanlara yer verilmemiş, iskemi riski yüksek kanama riski düşük STYzME'li hastalarda günde 2 kez 2.5 mg rivaroksaban aspirin ve klopidogrel'den oluşan ikili antitrombosit tedaviye sınıf IIB (Kanıt düzeyi B) endikasyonla eklenebilmektedir.

Yaşın ilerlemesi ve yaşla birlikte ek hastalık sıklığının artması günümüzde gittikçe daha fazla sayıda antikoagülasyon endikasyonu olan hastanın STYzAKS ile başvurusu ve girişime alınması gerçeğini de beraberinde getirmiştir. 2015 kılavuzu antikoagülan ajan kullanmakta iken STYzAKS ile başvuran hastaya yaklaşım konusuna ve bu hastalarda uzun süreli antitrombosit tedaviye ilişkin net öneriler sunmuştur. Oral antikoagülan kullanmakta iken AKS ile başvuran hastada PKG'nin varfarin veya yeni kuşak oral antikoagülana ara vermeden yapılabileceği ifade edilmektedir. Buradaki amaç antikoagülasyona ara verme sırasında uygulanması gereken çapraz geçişten hastayı kurtarmaktır. Klinik başvuru özelliklerine göre orta-yüksek riske sahip hastalarda ilk 24 saat içinde anjiyografinin yapılması daha sonraki antitrombotik tedavi rejiminin optimizasyonu açısından özellikle tavsiye edilmektedir. Varfarin altında INR değeri <2.5 olan hastada PKG yapılırken ek antikoagülasyona ihtiyaç duyulurken, INR değeri >2.5 olan hastada PKG ek antikoagülan gerektirmeden yapılabilmektedir. Yeni oral antikoagülan almakta iken AKS nedeniyle PKG uygulanan hastada ise son dozun verilme zamanından bağımsız olarak ek parenteral antikoagülasyon (enoksaparin 0.5 mg/kg IV veya fraksiyone olmayan heparin 60 IU/kg) önerilmektedir. Oral yoldan antikoagülasyon verilen hastalarda anjiyografinin radyal yaklaşımla yapılması tavsiye edilirken, işlem öncesi P2Y12 inhibitörü yükleme tedavisi ve mücbir durumlar hariç girişim sırasında GPIIb/IIIa inhibitörü kullanımı önerilmemektedir. Üçlü tedavi (antikoagülan + aspirin + P2Y12 inhibitörü) alması gereken hastalarda ilaç salınımlı stentler (İSS) den kaçınılması gerektiğine ilişkin önceki kılavuzlarda yer alan ifade yeni kılavuzda bulunmamakta, hatta aksine yeni kuşak İSS'lerin özellikle tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Oral antikoagülanla birlikte ikili antitrombosit tedavi kullanması gereken en geniş hasta grubu kuşkusuz atriyum fibrilasyonu olan hastalardır. Yeni kılavuzda kapak kaynaklı olmayan atriyum fibrilasyonu olup STYzME ile başvuran hastalarda antitrombosit tedavi yaklaşımına geniş yer verilmiştir. Buna göre ilk yapılması gereken ayırım hastanın tıbbi tedavi veya KABG cerrahisi ile mi tedavi edileceği yoksa PKG mi uygulanacağı noktasıdır.

Tıbbi tedavi veya KABG uygulanan hastalar için üçlü tedavi gerekli değildir, PKG yapılan hastalarda üçlü tedavi kullanım gerekliliğini ve süresini belirleyen hastanın iskemi ve kanama riskleridir.^[9] İskemi riski düşük (CHA2DS2-VASc skoru kadın için 2, erkek için 1) olan hastalarda yeni antiagreganlar (tikagrelor veya prasugrel) ve aspirinden oluşan ikili antitrombosit tedavi yeterli olmakta, üçlü tedaviden kaçınılabilmektedir. CHA2DS2-VASc skoru kadın için >2, erkek için >1 olan hastalarda ise stent yerleştirilmesini takiben üçlü tedavi tavsiye edilmektedir; ancak üçlü tedavide hiçbir zaman yeni antitrombositlere yer verilmemeli, P2Y12 inhibitörü seçeneği klopidogrel olmalıdır. Üçlü tedavinin süresinin belirleyen temel faktör ise kanama riskidir. HAS-BLED skoruna göre kanama riski düşük (skor 0-2) olan hastalarda üçlü tedavi süresi 6 ay olup, bu aydan sonra 12 aya kadar oral antikoagülan + klopidogrel veya aspirinden oluşan ikili tedavi, 12 aydan sonra ise sadece oral antikoagülan tavsiye edilmektedir. Kanama skoru yüksek hastalarda ise (HAS-BLED skoru ≥ 3) sadece 1 ay üçlü tedavi, takiben 12 aya kadar oral antikoagülan + klopidogrel veya aspirinden oluşan ikili tedavi, 12 aydan sonra ise yine sadece oral antikoagülan tavsiye edilmektedir. Her iki durumda da antikoagülasyona 12 aydan sonra antitrombosit ilaç eklenmesi sadece çok özel durumlar (tekrarlayan olaylar, çok yüksek iskemi riski...) için geçerlidir. Kanama riski yüksek ve stent trombozu riski ise düşük olan hastalara (HAS-BLED skoru ≥ 3) başlangıçtan itibaren klopidogrel ve oral antikoagülandan oluşan ikili tedavinin verilmesinin de bir seçenek olabileceğini destekleyen veriler vardır.^[10]

İnvaziv koroner anjiyografi kuşkusuz STYzAKS'li olguların takip ve tedavisinde en önemli role sahiptir. Tıkaçıcı koroner arter hastalığının varlığını tespit etmek, iskemiden sorumlu lezyonu saptamak, revaskülarizasyonun gerekliliğine ve tipine karar vermek ve uzun dönem hasta takibinde yön belirlemek için koroner anjiyografinin değeri tartışılmaz. 2015 STYzAKS kılavuzu, AKS ile başvuran hastalarda girişimsel strateji kararını vermede önceki kılavuzlara kıyasla daha net kriterler tanımlamıştır. Bu kriterlere göre de hastaları 'çok yüksek riskli', 'yüksek riskli' veya 'orta riskli' şeklinde sınıflandırmıştır. Çok yüksek riskli grup kriterleri dışında kalan hastalar için risk grubunu belirlemede daha önceki kılavuzlarda yer alan GRACE risk skorunun hesaplanmış olması gerekmektedir.^[11] Yeni kılavuzun risk sınıflamasına göre hemodinamik kararsızlık veya kardiyojenik şok, tıbbi tedaviye

yanıtsız tekrarlayan veya süregen anjina, hayatı tehdit eden aritmiler veya kalp durması, enfarktüsün mekanik komplikasyonlarının varlığı, akut kalp yetersizliği, tekrarlayan dinamik ST-T değişiklikleri, özellikle geçici ST yükselmesi olan hastalar çok yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bu gruba giren hastaların aynı ST yükselmeli AKS olgularında olduğu gibi ilk 120 dakika (2 saat) içinde kateter laboratuvarına alınarak tanısız anjiyografilerinin yapılması ve sonucuna göre uygun revaskülarizasyon stratejilerinin belirlenmesi, başvuru merkezinde kateter laboratuvarı imkanı yoksa da acilen sevk edilmeleri gerekmektedir. Miyokart enfarktüsü ile uyumlu troponin değerlerinde yükselme/düşme seyri gösteren hastalar, semptomlu veya sessiz dinamik ST-T değişikliği gözlenen hastalar ve GRACE risk skoruna göre risk puanı 140'ın üzerinde olan hastalar yüksek risk grubundadır. Yüksek risk grubundaki hastalara ilk 24 saat içinde invaziv yaklaşımın uygulanması, eğer o merkezde yapılamıyorsa aynı gün içinde sevki tavsiye edilmektedir. Orta risk kriterleri diabetes mellitus, erken enfarktüs sonrası anjina, böbrek yetersizliği (tahmini glomerül filtrasyon hızı -eGFH <60 ml/dak/1.73m²), yakın zamanda PKG öyküsü, KABG öyküsünün varlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 ve 109–140 arası GRACE risk puanıdır. Bu hastalara ilk 72 saat içinde invaziv yaklaşımın uygulanması önerilmektedir. Diğer hastalara ise non-invaziv test sonuçlarına göre elektif olarak girişim yapılması planlanabilir. 2011 kılavuzunda girişim yeri açısından formal bir öneri mevcut değilken, yeni kılavuz girişim yeri açısından işlemci ve merkez radyal yaklaşım konusunda yeterli deneyime sahipse anjiyografi ve girişimin radyal yaklaşımla yapılmasını önermektedir.^[12] Hemodinamik bozukluğu olan veya şoktaki hastalar için ise femoral yaklaşım intraaortik balon pompası gibi destek cihazlarının uygulanmasına veya daha kalın kateter kullanımına imkan verebileceği için öncelikli yaklaşım yeri olmalıdır. Bununla birlikte intaortik balon pompasının her kardiyojenik şok olgusunda önerilmediği, kullanımının daha ziyade mekanik komplikasyonların eşlik ettiği şok olguları ile sınırlı tutulmaya çalışıldığı kılavuzda dikkati çekmektedir. Girişimle ilgili diğer teknik özellikler değerlendirildiğinde, AKS'lerde koroner lezyonların dinamik özellikleri nedeniyle maksimal hiperemi oluşturulmasının güvenilir olmayacağı ve bu nedenle oransal akım yedeği (FFR) ölçümünün gerçeği yansıtmayabileceği ifade edilmektedir. Çok damar hastalığı tespit edilmesi halinde sorumlu lez-

yonu girişim/çok damara girişim veya KABG kararını vermede hastanın klinik özellikleri, eşlik eden hastalıklar, hastalığın ciddiyeti, lezyonların yaygınlığı, SYNTAX skoru ve merkezin lokal protokolünün yönlendirici faktörler olduğu vurgulanmaktadır. Fonksiyonel testlerin veya intravasküler görüntüleme yöntemlerinin STYZAKS'li olgularda klinik sonuçlar üzerine etkisinin olmadığı ve bu nedenle günümüz koşullarında önerilmediği ifade edilmektedir. Akut koroner sendromlu olgularda İSS kullanımına ilişkin güven o kadar artmıştır ki ikili antitrombosit süresi çeşitli nedenlerle 1 aya indirilmek zorunda kalan olgularda özellikle yeni kuşak İSS tavsiye edilmektedir (sınıf IIb, Kanıt düzeyi B).^[13]

Özel hasta grupları ile ilgili yeni öneriler değerlendirildiğinde kadın cinsiyetin artık özel bir grup olarak kabul edilmediği dikkati çekmektedir. Yaşlılarda invaziv stratejinin kanıt düzeyi önceki kılavuza göre yükselmiştir. Diyabetik hastalarda artık girişimsel işlemler öncesi metforminin kesilmesine gerek olmadığı, ancak işlem sonrası böbrek fonksiyonlarının 2-3 gün süreyle takip edilmesinin gerektiği vurgulanmaktadır. Stabilize olmuş diyabetik çok damar hastalığında KABG halen ilk tercih olmayı sürdürmekle birlikte SYNTAX skoru düşük (<22) olan hastalarda çoklu PKG de seçenek olarak yerini almıştır (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B).^[14] Böbrek hastalarında rutin olarak eGFH'nin hesaplanması ve antitrombotik tedavide ilaç seçimi ve doz ayarlamasının buna göre düzenlenmesinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır. ST yükselmesiz AKS ile başvuran hastalarda takipte kalp yetersizliği gelişmesi halinde cihaz tedavisi ile ilgili özel öneriler de dikkat çekicidir. Burada cihaz yerleştirilmesi kararını vermenin zamanlaması önemlidir. Revaskülarizasyon seçeneği olmayan semptomlu kalp yetersizliği bulunan hastalarda (EF ≤%35) kardiyak resenkronizasyon özellikli veya tek başına implantable kardiyoverter defibrilatör kararını vermek için uygun tıbbi tedaviye en az 40 gün süre ile devam edilmesi tavsiye edilmektedir. İskemisi kalan hastalarda ise önce revaskülarizasyon seçeneğinin uygulanması, revaskülarizasyon sonrası sol ventrikülün yeniden şekillenmesi 6 aya kadar uzayabileceği için bu kararın revaskülarizasyon sonrası 6 ay izlemeden sonra verilmesi önerilmektedir.

Uzun dönem takipte lipit düşürücü tedavi önemini korumakta, erken dönemde başvuru değerinde göre düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-K) düzeyinin-

de %50'lik bir düşüş hedeflenmekte ve statinler bu açıdan yine ilk seçenek olmayı sürdürmektedir. Yeni kılavuza lipit tedavisi ilgili eklenen farklılık ezetimibe ilk kez yer verilmesidir. IMPROVE-IT^[15] çalışmasının klinik sonuçlarında gözlenen orta derecedeki yarar nedeniyle, maksimum tolere edilebilen statin dozuna rağmen LDL-K değeri 70 mg/dl ve üstü olan hastalarda statin dışı bir ajanın (spesifik olarak ezetimib) eklenebileceği yeni kılavuzda Sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir.

Sonuç olarak 2015 STYZAKS kılavuzunun getirdiği temel yenilikler 0-1 saatlik ydTn ölçümüne dayanan tanı algoritması, invaziv yaklaşım için yeni risk sınıflaması, yeni antitrombotik ajan olarak kangrelorun devreye girmesi ve antikoagülan almakta olan hastada antitrombotik tedavi yönetimi ile ilgili önerilerden oluşmaktadır. Konu ile ilgili çalışmalar sürdükçe kılavuzlar güncellemeye devam edecektir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054. [CrossRef](#)
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 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* 2015.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619. [CrossRef](#)
- Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Grenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091–8. [CrossRef](#)
- Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:18–27. [CrossRef](#)
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15. [CrossRef](#)
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19. [CrossRef](#)
- Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155–79.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–15. [CrossRef](#)
- Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425. [CrossRef](#)
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465–76.
- Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805–15. [CrossRef](#)
- Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1006–13. [CrossRef](#)
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.