

Aus der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin
Städtisches Klinikum Solingen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Medizinische Klinik II
Chefarzt: Professor Dr. H.M. Hoffmeister

Retrospektive Evaluierung verschiedener Reperfusion regimes bei
Patienten mit akutem Myokardinfarkt mittels eines Infarktregisters

Inaugural –Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Thomas Oikonomopoulos

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.M. Hoffmeister

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Haasis

Für Margarita und unsere Kinder
und für meine Eltern Grigorios und Evangelia

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	3
2.1 Solinger Registry of Acute Myocardial Infarction (SORAMI)	3
2.2 Patienten	3
2.3 Datenerfassung – Das SORAMI Protokoll	4
2.5 Datenverarbeitung und – analyse	10
3. Ergebnisse -Allgemeine Daten und Charakterisierung des Patientenguts	10
3.1 Vitalzeichen und Risikofaktoren bei Aufnahme	14
3.2 Definierte Zeitintervalle in den beiden Gruppen	15
3.2.1 Dauer des stationären Aufenthaltes	16
3.3 Medikamente	17
3.3.1 Medikation bei Aufnahme und Entlassung	17
3.3.2 Antithrombozytäre Medikation	19
4. Ergebnisse-Spezifische Kollektivdaten	24
4.1 Krankheitsverlauf und 30-Tages Mortalität	24
4.2. Coronarangiographische Daten	27
4.3 EKG Registrierung	31
4.4 Laborparameter	33

4.4.1 Laborparameter für myokardiale Schädigung	33
4.4.2 Laborparameter für Akutphase	36
4.4.3 Laborparameter Gerinnung	39
5. Diskussion	41
5.1 Akuter Myokardinfarkt	41
5.2 Klinik, Elektrokardiogramm und Laborparameter	42
5.3 Therapie	43
5.3.1 Prähospitale Therapie	43
5.3.2 Stationäre Therapie	45
5.3.2.1 Stationäre Fibrinolyse	46
5.3.2.2 Fibrinolytika	47
5.3.2.3 Streptokinase	47
5.3.2.4 Alteplase	48
5.3.2.5 Reteplase	48
5.3.2.6 Tenekteplase	49
5.4 Katheterinterventionelle Therapie	49
5.4.1 Terminologie	50
5.4.2 Indikation zur Primär-PCI	50
5.4.3 Primäre PCI als Routinereperfusionstrategie	51
5.5 Begleittherapie in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes	52
5.5.1 Thrombozytenaggregationshemmer	52
5.5.2 Antithrombine	53
5.5.3 Betablocker	54

5.5.4 ACE-Hemmer	54
5.5.5 Weitere Substanzen in der Begleittherapie	54
5.6. Komplikationen	55
5.6.1 Rhythmusstörungen	55
5.6.2 Herzinsuffizienz und kardiogener Schock	56
5.6.3 Weitere Infarktkomplikationen	57
5.7. Erfahrungen mit der Kombination der mechanischen und medikamentösen Reperfusionstrategie	59
5.8 Ergebnisse - allgemeine Daten des Patientenguts	62
5.8.1 Ergebnisse - Vitalzeichen und Risikofaktoren bei Aufnahme	64
5.8.2 Ergebnisse - Definierte Zeitintervalle in den beiden Gruppen und Dauer des stationären Aufenthaltes	64
5.8.3 Ergebnisse - Medikamente	65
5.8.3.1 Medikation bei Aufnahme und Entlassung	65
5.8.3.2 Antithrombozytäre Medikation	66
5.8.4 Krankheitsverlauf und 30-Tages Mortalität	67
5.8.5 Ergebnisse - Coronarangiographische Daten	68
5.8.6 Ergebnisse - EKG Registrierung	69
5.8.7 Ergebnisse - Laborparameter	70
6. Limitationen	71
7. Zusammenfassung	72
8. Literaturverzeichnis	74

1. Einleitung

Das akute Coronarsyndrom - d.h. die instabile Angina pectoris und der sich entwickelnde Myokardinfarkt - besteht aus unterschiedlichen klinischen Ausprägungsformen der Atherosklerose, denen ein gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus zugrunde liegt - eine Ruptur oder Erosion einer atherosklerotischen Plaque (1,2,4). Dabei bestehen Unterschiede im Ausmaß der Anlagerung von Thromben und einer distalen Embolisierung (3,5). Das akute Coronarsyndrom ist die häufigste Todesursache in Deutschland. 1997 und 1998 ereigneten sich in Deutschland - bezogen auf die 18- bis < 80-jährige Bevölkerung - in einer 12-Monatsperiode insgesamt etwa 190 000 nicht letale Myokardinfarkte (Überlebende nach dem Ereignis eines akuten Erst- und/oder akuten Reinfarktes); davon entfallen 103 000 Zugänge an akuten Infarktereignissen auf die männliche Bevölkerung und 87 000 auf die weibliche Bevölkerung. Die jährliche Inzidenzrate beträgt demnach pro 100 000 der männlichen Bevölkerung im Alter von 18 bis < 80 Jahren etwa 330 akute Infarktereignisse; bei der gleichaltrigen weiblichen Bevölkerung sind es 270 akute Ereignisse (16). Weiterhin zeigt die Herzinfarktmorbidität Unterschiede zwischen nördlichen und südlichen Ländern mit hohen Morbiditätsraten in Schottland (Männer 758, Frauen 263 je 100 000 Einwohner) und den niedrigsten Raten, z.B. für Männer aus China: 89 je 100 000 Einwohner. Im Rahmen der bevölkerungsrepräsentativen WHO-MONICA (Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease)-Studien in den 80er- und 90er-Jahren wurden die Herzinfarktdaten in mehr als 20 Ländern in Europa, in Asien, in Amerika und in Australien erfasst, in Deutschland unter anderem in der Region Augsburg. Der Trend der Herzinfarkterkrankungsrate ist ähnlich dem der Mortalität – seit 1985/87 ist sie in verschiedenen Industrieländern und in Deutschland rückläufig (18).

Das MONICA-Projekt zeigte, dass in den westlichen Ländern die Herzinfarktmortalität um 2-3 % jährlich zurückgegangen ist (also in zehn Jahren um 20-30 %). Zwei Drittel des Rückganges sind auf eine Verminderung der

Neuerkrankungen (Inzidenz) und ein Drittel auf eine Verminderung der Letalität nach Auftreten eines Myokardinfarktes zurückzuführen. Der größte Beitrag zum Rückgang der altersspezifischen Herzinfarktmortalität bei Männern geht auf den Rückgang des Rauchens zurück, während die Herzinfarktmortalität bei Frauen stärker auf fallende Blutdruckwerte bzw. eine effektivere Behandlung des Blutdruckes zurückzuführen war (17).

Ein wesentliches Ziel der Behandlung des Myokardinfarktes ist die rasche Reperfusion im Infarktgefäß. Unterschiedliche Reperfusionstrategien kommen dabei zur Anwendung: primäre perkutane transluminale Angioplastie (PTCA), primäre Thrombolysen, facilitated PTCA und Rescue-PTCA laut Deutsche(r) Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es nur wenige Daten über die Anwendung der halben Dosis eines Fibrinolytikums und anschließender PTCA.

Ziel der folgenden Arbeit war die Untersuchung von Patienten, die im Rahmen ihrer Behandlung wegen eines akuten Myokardinfarktes mit ST-Streckenhebungen (STEMI) die Kombination aus halber Dosis eines Fibrinolytikums und anschließender Intervention als Reperfusionsmethode bekommen haben. Die Untersuchung wurde zur Evaluierung der Durchführbarkeit und gleichzeitigen Sicherheit einer reduzierten Lyse mit anschließender PTCA (z.B. bei nicht sofort verfügbarem Herzkatheterlabor) bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien nach den Leitlinien der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1 Solinger Registry of Acute Myocardial Infarction (SORAMI)

Das "Solinger Registry of Acute Myocardial Infarction" (SORAMI) wurde im Städtischen Klinikum Solingen in der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin im Jahr 2003 gegründet.

Es dient der Dokumentation ebenso wie der Situationsbestimmung der Patientenversorgung in möglichst enger Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und gleichzeitig der Optimierung der Patientenversorgung in dieser Klinik der Maximalversorgung.

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse sind Patienten mit einem akuten Coronarsyndrom [ACS, instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Streckenhebungsinfarkt] im Zeitraum vom 2002 bis 2004 erfasst worden.

2.2 Patienten

374 Patienten sind im Zeitraum 2002 bis 2004 retrospektiv in diesem Register erfasst worden. Die Patienten sind in dieser Zeit mit ACS in der Klinik behandelt worden. Dieses Patientengut setzt sich aus Patienten mit NSTEMI und STEMI zusammen. Aus diesem Kollektiv sind die Patienten mit den Zeichen eines ST-Streckenhebungsinfarkts separiert worden. Dieses zweite Kollektiv ist weiter analysiert und hierbei in zwei Gruppen unterteilt worden. Die erste Gruppe umfasst Patienten (n=14), die die halbe Dosis r-PA und anschließende invasive Diagnostik als Reperfusionstherapie erhielten. In der zweiten Gruppe sind Patienten (n=47), die primär nur mit einem Fibrinolytikum

(Tenekteplase oder Reteplase) als Reperfusionstherapie behandelt wurden. Alle Patienten erhielten eine Standardmedikation mit Aspirin und Heparin.

2.3 Datenerfassung – Das SORAMI Protokoll

Die Patientendaten wurden mithilfe eines standardisierten Protokolls ausgewertet. Dieses wurde wie folgt in Abschnitte unterteilt.

Abschnitt 1: primäre Patientendaten:

- *Patientennummer (fortlaufend).*
- *Übersetzer/protokollspezifische Kodierung*

Ein Verschlüsselungssystem aus den beiden Anfangsbuchstaben des Patientennach- und -vornamens wurde verwendet (sog. Übersetzer). Additiv zur Erkennung des Patienten in der Krankenhaus-Datenbank wurde eine sechsstellige Nummer hinzugefügt. Dadurch konnten die Patientendaten zwar anonymisiert werden, aber zwecks erweiterter Suche / Fragestellung war der Patient auch im Krankenhaus-Informationssystem (K.I.S) wiederzufinden. So erhielt der Patient Peter Mustermann zum Beispiel die Kodierung „pemu“ plus die sechsstellige Nummer – patientenspezifisch - aus dem K.I.S, „pemu000000“.
- *Gruppe*

Unter „Gruppe“ sind die Patienten nach der endgültigen Diagnose eingeordnet. STEMI und NSTEMI waren die beiden Klassifikationen, die erfasst worden sind.
- *STEMI Lokalisation: Vorderwand bzw. Hinterwand.*
- *Therapieform:*

1: r-PA volle Lyse, 2: r-PA halbe Dosis und anschließende invasive Diagnostik, 3: nur Coronarangiografie (Akut), 4: Lyse mit anderen Substanzen, 5: keine Lyse oder Coronarangiografie, 6:

Coronarangiografie innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme, 7: Lyse und anschließende invasive Diagnostik (andere Substanzen)

- *Thrombolytika: 1: r-PA, 2: TNK, 3: andere Substanzen*
- *Alter (in Jahren), Geschlecht, Größe (in Zentimeter), Gewicht (in kilogramm)*
- *Zeit zwischen Schmerzbeginn und Klinikaufnahme*
- *Zeit zwischen Klinikaufnahme und Einleitung der Lysetherapie*
- *Zeit zwischen Klinikaufnahme und Coronarangiografie*
- *Zeit zwischen Lysetherapie und Coronarangiografie*
(alle zeitlichen Angaben erfolgten in Stunden)
- *RR Werte systolisch bei Klinikaufnahme (in Millimeter Hg)*
- *Herzfrequenz bei Klinikaufnahme (Anzahl der Schläge pro Minute)*
- *bekannte arterielle Hypertonie in der Anamnese*
- *bekannter Diabetes mellitus in der Anamnese*
- *bekannte Niereninsuffizienz in der Anamnese*
- *bekannte terminale Niereninsuffizienz in der Anamnese*
- *bekannter Nikotinabusus in der Anamnese*
- *bekannte Hyperlipoproteinämie in der Anamnese*
- *bekannte positive Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse*
- *alter Myokardinfarkt in der Anamnese (Ereignis älter als vier Wochen)*
- *Zustand nach Coronarintervention (PTCA/STENT) in der Vergangenheit*
- *Zustand nach operativer myokardialer Revaskularisation*
- *Killip Klassifikation: Einteilung in Grad 1 bis 4:*
1: keine Rasselgeräusche, kein S3, 2: Rasselgeräusche bis zur Hälfte der Lunge oder Vorhandensein von S3, 3: Rasselgeräusche über der Hälfte der Lunge, 4: kardiogener Schock.

2. Abschnitt: Medikamente bei Klinikaufnahme und bei Entlassung:

- *Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin*
- *orale Antikoagulantien*
- *unfraktioniertes Heparin, fraktioniertes Heparin*

- *GP IIb/IIIa Antagonisten-Gabe*
Bolus- und Infusionsmenge sowie Zeitspanne zwischen Bolus-Gabe und Coronarangiografie.
- *β-Blocker, ACE-Hemmer, AT-Blocker, Calciumkanal-Antagonisten*
- *Diuretika, Digitalis, Statine*
- *orale Nitrate, intravenöse Nitrat-Applikation (auch auf der Intensivstation)*
- *Antiarrhythmika (außer β-Blocker)*
- *orale Antidiabetika, Insulin*
- *Katecholamin-Gabe auf der internistischen Intensivstation*

3. Abschnitt: Daten der durchgeführten Coronarangiografie:

- *Infarct related artery (Angabe des betroffenen Gefäßes)*
- *Gefäßstatus (0 Gefäß-, 1 Gefäß-, 2 Gefäß-, 3 Gefäßerkrankung)*
- *Hauptstammstenose vorhanden (größer 50 %; Einengung des Lumens)*
- *Kontrastmittel Menge (n Milliliter)*
- *Ejektionsfraktion (nach Lävokardiogramm, monoplan bestimmt [in %])*
- *linksventrikulärer enddiastolischer Druck (in Millimeter Hg)*
- *Hypokinesie (1: Spitze, 2: Anterior [Vorderwand], 3: Posterior [Hinterwand], 4: Allseits, 0: keine)*
- *Akinesie (1: Spitze, 2: Anterior [Vorderwan], 3: Posterior [Hinterwand])*
- *Aneurysma (1: Spitze, 2: Anterior [Vorderwand], 3: Posterior [Hinterwand], 0: nicht vorhanden)*
- *Vitium (0: nein, 1: Mitralklappeninsuffizienz, 2: Mitralklappenstenose, 3: Aortaklappeninsuffizienz, 4: Aortaklappenstenose)*
- *Coronarangiografie rechts/links durchgeführt*
- *perkutane transluminale Coronarangioplastie (PTCA) durchgeführt*
- *Stentimplantation durchgeführt*
- *Reintervention notwendig*
- *Koronarfluss vor PTCA, nach der TIMI Trials Classification (90)*

0: keine Perfusion nach dem Verschluss, 1: Penetration der Läsion möglich, ohne Perfusion des relevanten Gefäßes, 2: partielle Perfusion, 3: komplette Perfusion

➤ *Koronarfluss nach PTCA, nach der TIMI Trials Classification (90)*

0: keine Perfusion nach dem Verschluss, 1: Penetration der Läsion möglich, ohne Perfusion des relevanten Gefäßes, 2: partielle Perfusion, 3: komplette Perfusion

➤ *TIMI Thrombus Klassifikation, nach der TIMI Trials Classification (90)*

0: kein Thrombus, 1: eventuell Thrombus, 2: Thrombus in der Hälfte des Gefäßdiameters, 3: Thrombus in mehr als der Hälfte des Gefäßdiameters, 4: Thrombus in mehr als der Hälfte des Gefäßdiameters (gleich oder größer als zweimal der Gefäßdiameter, in der Länge), 5: Verschluss des Gefäßes mit Thrombus

4. Abschnitt: Labordaten und EKG-Daten:

Labordaten wurden nach dem Schema "Wert bei Aufnahme, nach 60 bis 90 Minuten, nach 4 bis 6 Stunden, nach 12 Stunden, nach 24 bis 48 Stunden und Wert bei Entlassung" aufgeteilt. Die elektrokardiografischen Aufzeichnungen bei Aufnahme, nach 60 bis 90 Minuten, nach 6 bis 12 Stunden, nach 24 bis 48 Stunden, nach 5 bis 7 Tage und bei Entlassung wurden ebenfalls ausgewertet.

Laborparameter:

➤ *CK, CK MB, Troponin, LDH*

➤ *CRP, Fibrinogen*

➤ *Quick, PTT*

➤ *Leukozyten*

EKG:

➤ *EKG bei Aufnahme*

1: STEMI Anterior, 2: STEMI Inferior, 3: NSTEMI, 4: Linksschenkelblock (LSB), 5: keine Erregungsrückbildungsstörungen, 6: Kammerflimmern, 7: Rechtsschenkelblock (RSB), 8: (Tachy-) Arrhythmia absoluta, 9: Schrittmacherrhythmus

➤ *EKG nach 60-90 Minuten*

0: Keine Veränderungen, 1: komplette ST-Resolution: > 70 % Rückgang, 2: partielle: < 70 bis 30% Rückgang, 3: keine: < 30 % Rückgang vom Ausgangswert, 4: R-Reduktion vorhanden, 5: neue Q-Zacke, 6: T-Welle: Aufrichtung, 7: T-Welle: Negativierung, 8: LSB, 9: kein LSB mehr, 10: Zunahme der ST-Streckenveränderungen

➤ *EKG nach 6-12 Stunden, EKG nach 24-48 Stunden*

➤ EKG nach 5-7 Tagen, EKG bei Entlassung. Die Klassifikation erfolgte nach dem gleichen Schema wie für die EKG-Registrierung 60 bis 90 Minuten nach Aufnahme.

5. Abschnitt: Krankheitsverlauf nach Reperfuionsmaßnahmen:

Alle Definitionen erfolgten nach der TIMI Trials Classification (90).

➤ *Blutung während des stationären Aufenthaltes*

1. minimal: wenn Hb-Abfall < 3g/dl, 2. minor: wenn Hb-Abfall zwischen 3 und 5 g/dl, 3. major: wenn intrakranielle Blutung oder Hb-Abfall > 5 g/dl, 4. signifikant: die Kombination aus Punkt 2 und 3, 5. instrumentell: jede Hämorrhagie, die auf eine invasive Prozedur zurückzuführen ist

➤ *Apoplex während des stationären Aufenthaltes (ischämisch)*

hypoxisches Syndrom (Hirnödem im Rahmen einer Hypoxie nach Reanimation wegen der kardialen Ischämie)

➤ *Bluttransfusion*

➤ *Baseline-Hb (in g/dl), niedrigster Hb (in g/dl), Posttransfusions-Hb (in g/dl)*

➤ *Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate (EK)*

➤ *Delta-Hb*

nach der Formel: (Baseline-Hb – Posttransfusions-Hb) + Anzahl der verabreichten EK (Formel aus der TIMI Trials Classification)

- *Thrombozytopenie (Abfall der Thrombozytenzahl unter 100 000 /nl oder Halbierung des Ausgangswertes)*
- *chirurgische Intervention der Blutung*
- *Reinfarkt während des stationären Aufenthaltes*
- *rezidivierende ischämische Ereignisse während des stationären Aufenthaltes*
- *kardiogener Schock oder Lungenödem vorhanden, beides vorhanden*
- *intraaortale Gegenpulsationspumpe (IABP)*
- *Killip Klasse > 1 vorhanden*
- *Hypotonie anhaltend (RR systolisch < 90 mm Hg für länger als 30 min)*
- *akute Mitralklappeninsuffizienz, akuter Ventrikelseptumdefekt*
- *Herzbeuteltamponade*
- *Lungenembolie*
- *AV-Blockierung (0: nein, 1: AV-Block I. Grades, 2: AV-Block II. Grades, 3: AV-Block III. Grades)*
- *ventrikuläre Tachykardie anhaltend, Kammerflimmern registriert*
- *Asystolie registriert*
- *Vorhofaktivität (0: normale, 1: Flattern neu, 3: Flattern alt, 2: Flimmern neu, 4: Flimmern alt)*
- *elektromechanische Dissoziation registriert*
- *Reanimationsbedingungen (0: keine, 1: bei Aufnahme in der Klinik, 2: während des Aufenthalts auf der internistischen Intensivstation, 3: während des Aufenthalts auf der normalen Pflegestation)*
- *Perikarditis diagnostiziert während des stationären Aufenthaltes*
- *anaphylaktische Reaktion*
- *Nofall-ACVB notwendig, ACVB innerhalb oder >24 Stunden durchgeführt*
- *Rescue-PTCA (mit / ohne Stentimplantation) notwendig*
- *Intensivstation Aufenthalt (in Tagen)*

6. Abschnitt: Abschlussdaten:

- *Aufenthaltsdauer* (in Tagen)
- *verstorben* (1: am Aufnahmetag, 2: 2.-3. Tag, 3: nach dem 3. Tag)
- *30 Tage-Mortalität* (telefonische Anfrage/vorhandene Daten in den Akten bzw. K.I.S – Krankenhaus-Informationssystem, 0: tot, 1: lebend, 3: unbekannt)

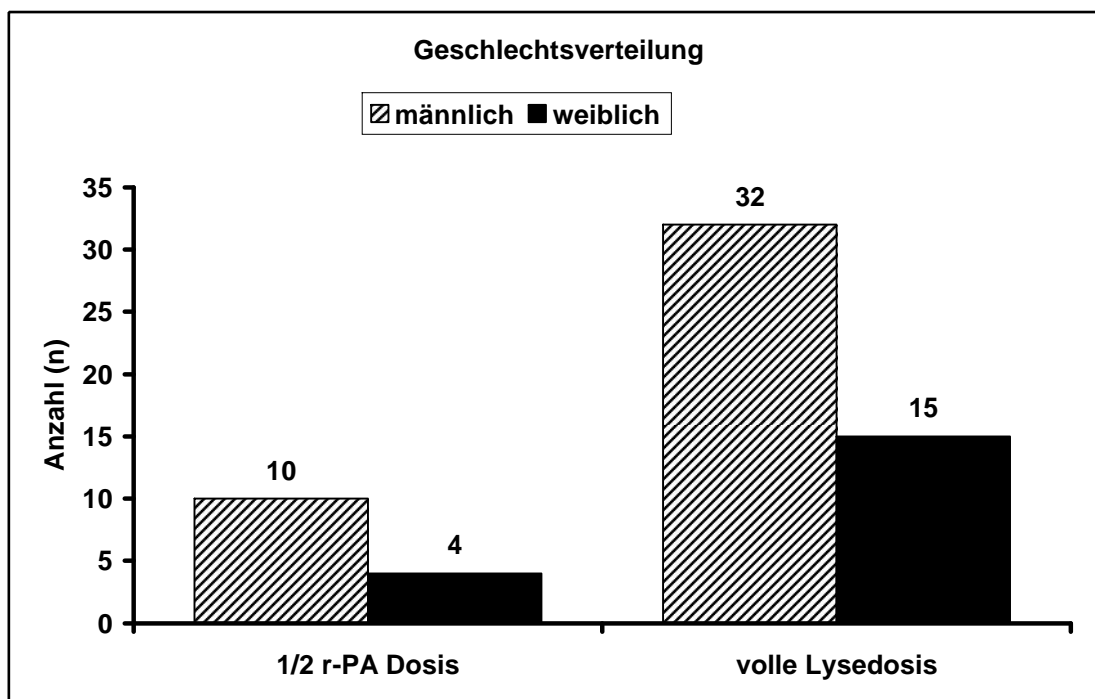
2.4 Datenverarbeitung und -analyse

Die Datenanalyse wurde mithilfe des statistischen Softwareprogramms JMP (SAS Institute Inc., N.C. USA, Version 3.2.2) durchgeführt. Daten, die nach Überprüfung nicht normalverteilt waren, wurden vor den statistischen Berechnungen logarithmiert. Für die statistische Analyse zwischen den beiden Gruppen wurde der Student's t-Test benutzt. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war. Es werden, wenn nicht anders beschrieben, Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

3. Ergebnisse - Allgemeine Daten und Charakterisierung des Patientengutes

Die beiden Gruppen zeigten die folgende Geschlechts- und Altersverteilung.

Diagramm 1: Geschlechtsverteilung in den Gruppen (1/2 r-PA Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis).



In beiden Gruppen stellen männliche Patienten den Hauptanteil dar.
 Gruppe mit 1/2 r-PA Lysedosis: 150 % mehr männliche Patienten im Kollektiv.
 Gruppe mit voller Lysedosis: 113 % mehr männliche Patienten im Kollektiv.

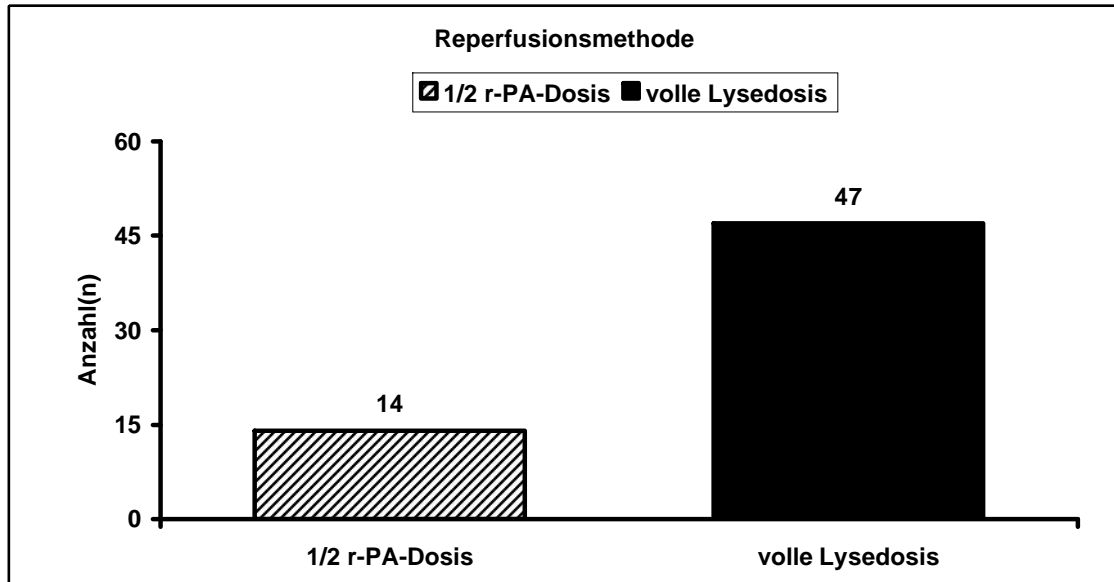
Tabelle 1: Altersverteilung in den beiden Gruppen

Werte als Mittelwert \pm Standardfehler

	1/2 r-PA + PTCA n=14	volle Lysedosis n=47	P<0,05
Alter (Jahre)	55,7 \pm 3,2	58,1 \pm 1,7	nein

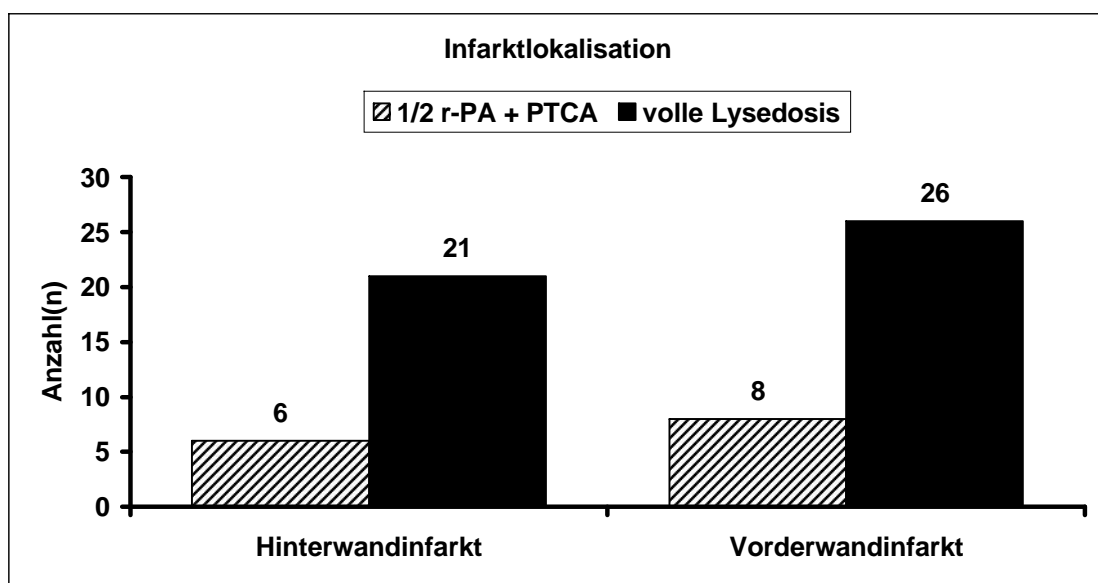
Die Altersverteilung in beiden Gruppen war vergleichbar (Tabelle 1).

Diagramm 2 : Verteilung der Reperfusionmethode in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis).



Die Gruppe mit reduzierter r-PA-Lysedosis und anschließender Intervention beinhaltet 14 Patienten und die Gruppe mit voller Lysedosis 47 Patienten.

Diagramm 3: Infarktlokalisierung in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis).



Der Vorderwandinfarkt stellte die häufigste Infarktlokalisierung in beiden Gruppen dar (Diagramm 3).

Tabelle 2: Infarktlokalisierung in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

	Hinterwandinfarkt	Vorderwandinfarkt
½ r-PA + PTCA-Dosis n=14	43 %	57 %
volle Lysedosis n= 47	45 %	55 %

Die Verteilung der Infarktlokalisierung ist innerhalb der jeweiligen Gruppe ähnlich (Tabelle 2).

Der Coronarstatus nach Angiografie wurde, wie unten in der Tabelle 3 angegeben, und zeigte einen Unterschied für die Patienten ohne stenosierende KHK, 2 GE und 3 GE KHK sowie Hauptstammstenose zu Gunsten der Gruppe mit ½ r-PA Lysedosis.

Tabelle 3: Coronarstatus in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

	½ rPA-Dosis+PTCA n=14	volle Lysedosis n=47
KHK mit einer Lumenreduktion < 50%	0%	2 %
1 GE* KHK**	64 %	44 %
2 GE KHK	29 %	35 %
3 GE KHK	7 %	19 %
Hauptstammstenose	0%	2 %

*GE: Gefäßerkrankung

**KHK: koronare Herzkrankheit

3.1 Vitalzeichen und Risikofaktoren bei Aufnahme

Die Daten über die erhobenen Vitalzeichen der jeweiligen Patientengruppe und die vorhandenen Risikofaktoren bei der Aufnahme in die Klinik sind für beide Gruppen in Tabelle 4 und Diagramm 3 dargestellt.

Tabelle 4: Vitalzeichen in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.

	RR systolisch in (mm Hg) bei Aufnahme	P<0,05	HF (1/min) bei Aufnahme	P<0,05
½ r-PA -Dosis + PTCA n=14	137 \pm 8,4	n.s.	79 \pm 3,6	n.s.
volle Lysedosis n=47	149 \pm 5,9	n.s.	78 \pm 2,4	n.s.

n.s.: statistisch nicht signifikant

Es zeigte sich kein fassbarer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen - weder beim systolischen Blutdruck noch bei der Herzfrequenz.

Tabelle 5: Verteilung der Risikofaktoren in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis) in Prozent.

	½ r-PA-Dosis + PTCA n=14	volle Lyse-dosis n=47
Hypertonie	58 %	72 %
Diabetes mellitus	21 %	30 %
Nikotinabusus	57 %	43 %
Hyperlipoproteinämie	50 %	60 %
positive Familienanamnese	36 %	23 %
Niereninsuffizienz	0 %	6 %
alter Myokardinfarkt	14 %	19 %
nach PTCA/STENT*	7 %	13 %
nach ACB-OP**	0 %	4 %

*nach PTCA/STENT-Prozedur in der Anamnese

** nach ACB-Operation in der Anamnese.

Definitionen für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie (gemischt), Niereninsuffizienz erfolgten nach der WHO-Klassifikation (91,92).

Die in der Tabelle 5 dargestellte Verteilung der Risikofaktoren zwischen den Gruppen zeigte keinen relevanten Unterschied.

3.2 Definierte Zeitintervalle in den beiden Gruppen

In der folgenden Tabelle 6 sind die Daten der verschiedenen Zeitintervalle in den unterschiedlichen Phasen der Behandlung beider Gruppen dargestellt.

Tabelle 6: Definierte Zeitintervalle in den beiden Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis)

Werte als Mittelwert \pm Standardfehler in Stunden

	½ r-PA Dosis +PTCA n=14	volle Lysedosis n=47	P<0,0 5
Zeit Schmerzbeginn bis Klinikaufnahme	1,9 \pm 0,4	4,8 \pm 1,2	nein
Zeit Klinikaufnahme bis Beginn Lyse	0,4 \pm 0,1	1,0 \pm 0,4	nein
Zeit Klinikaufnahme bis PTCA	1,5 \pm 0,2	30,8 \pm 6,8	ja
Zeit vom Beginn Lyse bis PTCA	1,1 \pm 0,2	30 \pm 6,8	ja

Die Zeitintervalle in den beiden Gruppen zwischen Schmerzbeginn und Klinikaufnahme sowie zwischen Klinikaufnahme und Beginn der Thrombolyse zeigten keinen signifikanten Unterschied. Die Zeitintervalle aber zwischen Klinikaufnahme und PTCA sowie Lysebeginn und PTCA waren signifikant unterschiedlich (Tabelle 6).

3.2.1 Dauer des stationären Aufenthaltes

Tabelle 7: Aufenthaltsdauer in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.

	½ r-PA-Dosis + PTCA n=14	volle Lysedosis n=47	P<0,05
Aufnahmedauer (Tage)	12,3 \pm 1,9	9,8 \pm 0,7	nein

Die stationäre Aufenthaltsdauer in den beiden Gruppen zeigte keine relevante Differenz (Tabelle 7).

3.3 Medikamente

3.3.1 Medikation bei Aufnahme und Entlassung

Die Medikamente sind für Aufnahme und Entlassung erfasst worden. Außerdem wurden die Gabe von Katecholaminen und Nitraten für beide Gruppen auf der Intensivstation aufgezeichnet.

Tabelle 8: Medikamente in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis).

Medikamente	½ r-PA-Dosis + PTCA n=14		volle Lyse-dosis n= 47	
	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
ASS	23 %	85 %	25 %	91 %
Clopidogrel	0 %	92 %	7 %	91 %
unfraktioniertes Heparin	0 %	2 %	0 %	7 %
fraktioniertes Heparin	0 %	0 %	0 %	7 %
β-Blocker	8 %	92 %	20 %	100 %
Diuretika	8 %	23 %	18 %	48 %
ACE-Hemmer	8 %	77 %	27 %	89 %
AT-Blocker	8 %	0 %	8 %	7 %
orale Nitrate	0 %	23 %	15 %	50 %

Nitrate intravenöse-Gabe	0 %	0 %	2 %	4 %
Ca ⁺² Kanalblocker	8 %	8 %	5 %	2 %
Statine	0 %	77 %	11 %	89 %
orale Antidiabetika	15 %	8 %	5 %	5%
Insulintherapie	8 %	23 %	5 %	9 %

Darüber hinaus sind die Daten bezüglich der Nitrat-Gabe und der Katecholaminapplikation auf der Intensivstation aufgezeichnet worden (Diagramm 4 und 5).

Diagramm 4: Intravenöse Nitrat-Gabe (Intensivstation) in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

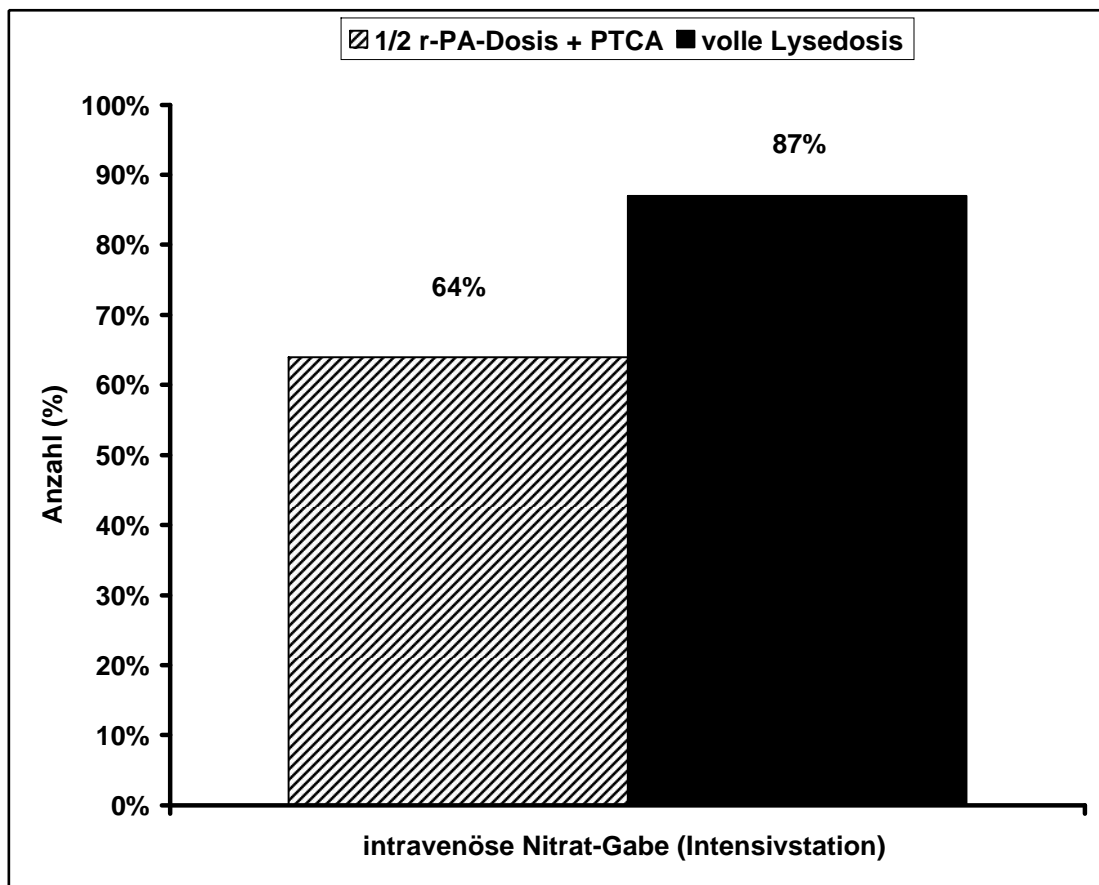


Diagramm 5: Katecholamin-Gabe (Intensivstation) in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

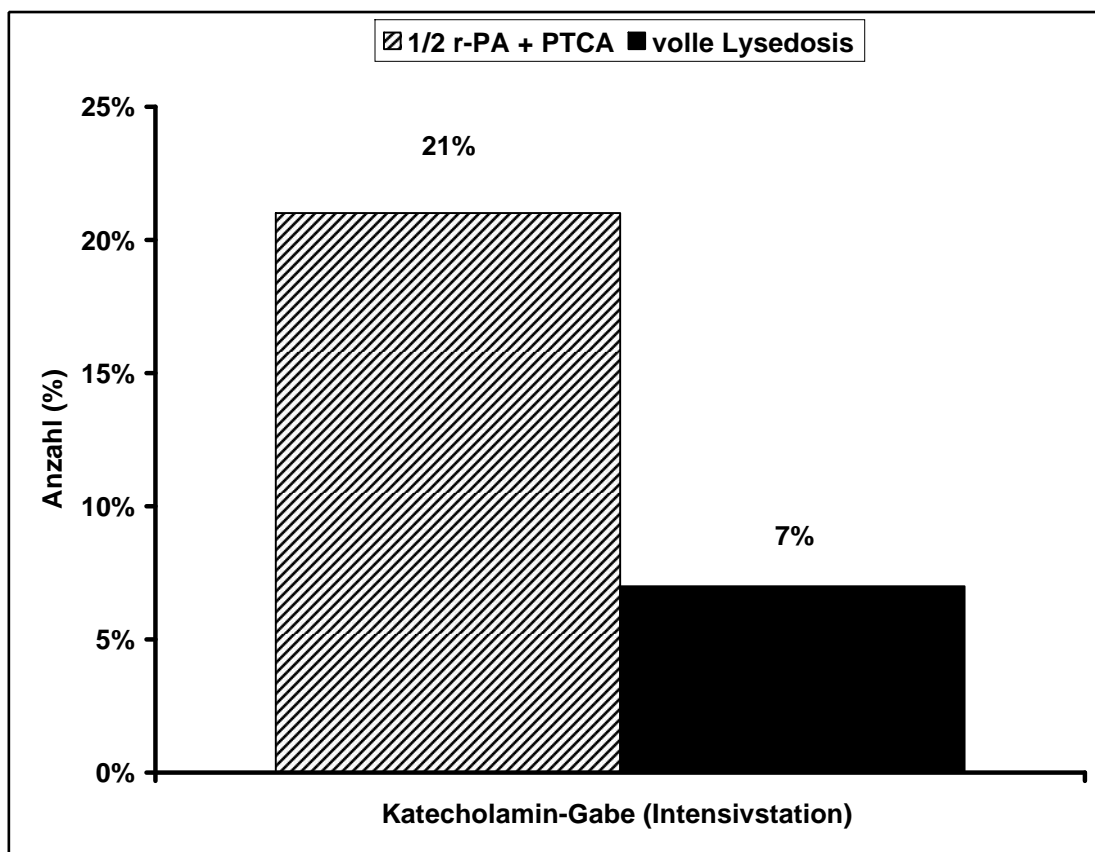


Diagramm 5 zeigt, dass die Gruppe mit $\frac{1}{2}$ Lysedosis und anschließender Intervention einen größeren prozentualen Anteil an Patienten beinhaltete, der eine vorübergehende medikamentöse Kreislaufunterstützung benötigte.

3.3.2 Antithrombozytäre Medikation

Die beiden Patientengruppen haben neben der Thrombolyse auch andere gerinnungswirksame Medikamente bekommen. Die Substanzen und die Applikationsweise zeigen die folgenden Darstellungen (Diagramm 6, Tabelle 9).

Diagramm 6: Antithrombozytäre Medikamente I

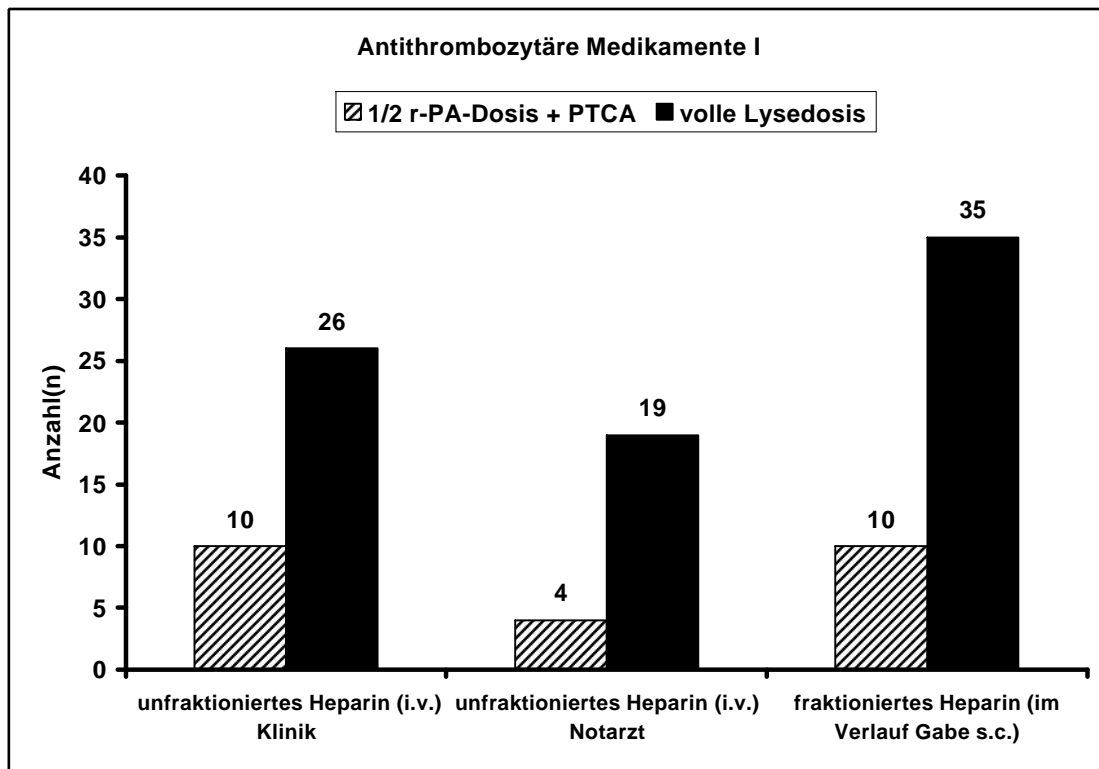


Tabelle 9: Antithrombozytäre Medikamente I

	unfraktioniertes Heparin (i.v.) Verabreichung in der Klinik	unfraktioniertes Heparin (i.v.) Verabreichung vom Notarzt	fraktioniertes Heparin (s.c.) Verabreichung im Verlauf
½ r-PA-Dosis + PTCA n=14	71 %	29 %	72 %
volle Lysedosis n=47	58 %	42 %	78 %

Eine größere Anzahl von Patienten aus der Gruppe mit voller Lysedosis-Intervention bekam unfraktioniertes Heparin intravenös vom Notarzt (42 % vs. 29 %) Tabelle 9.

Diagramm 7: Antithrombozytäre Medikamente II

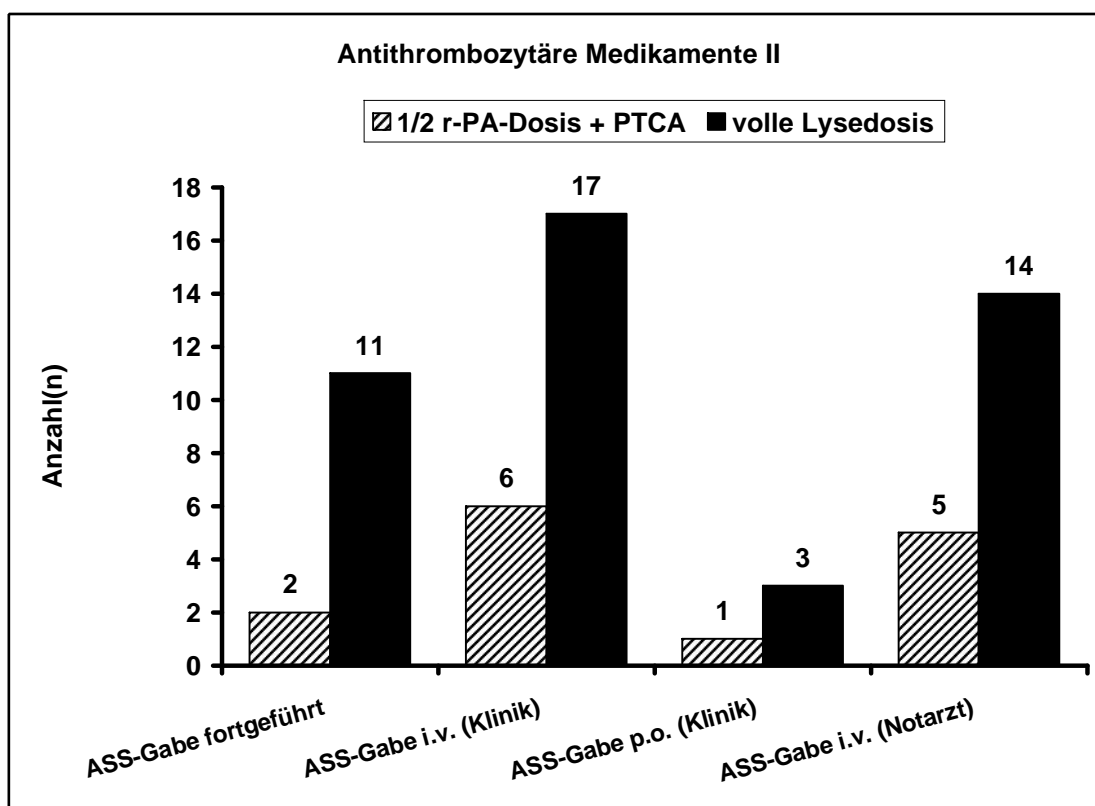


Tabelle 10: Antithrombozytäre Medikamente II

	ASS-Gabe fortgeführt	ASS-Gabe i.v. (Klinik)	ASS-Gabe per os (Klinik)	ASS-Gabe i.v. (Notarzt)
1/2 r-PA-Dosis +PTCA n=14	14 %	43 %	7 %	36 %
volle Lysedosis n=47	24 %	38 %	7 %	31 %

Diagramm 7 und die Tabelle 10 stellen die ASS-Gabe und die Applikationsweise der Medikamente dar. Hier hat eine größere Patientenanzahl aus der Gruppe mit 1/2 r-PA Lysedosis und anschließender Intervention ASS intravenös vom Notarzt bekommen (43 % vs. 38%).

Diagramm 8: Antithrombozytäre Medikamente III

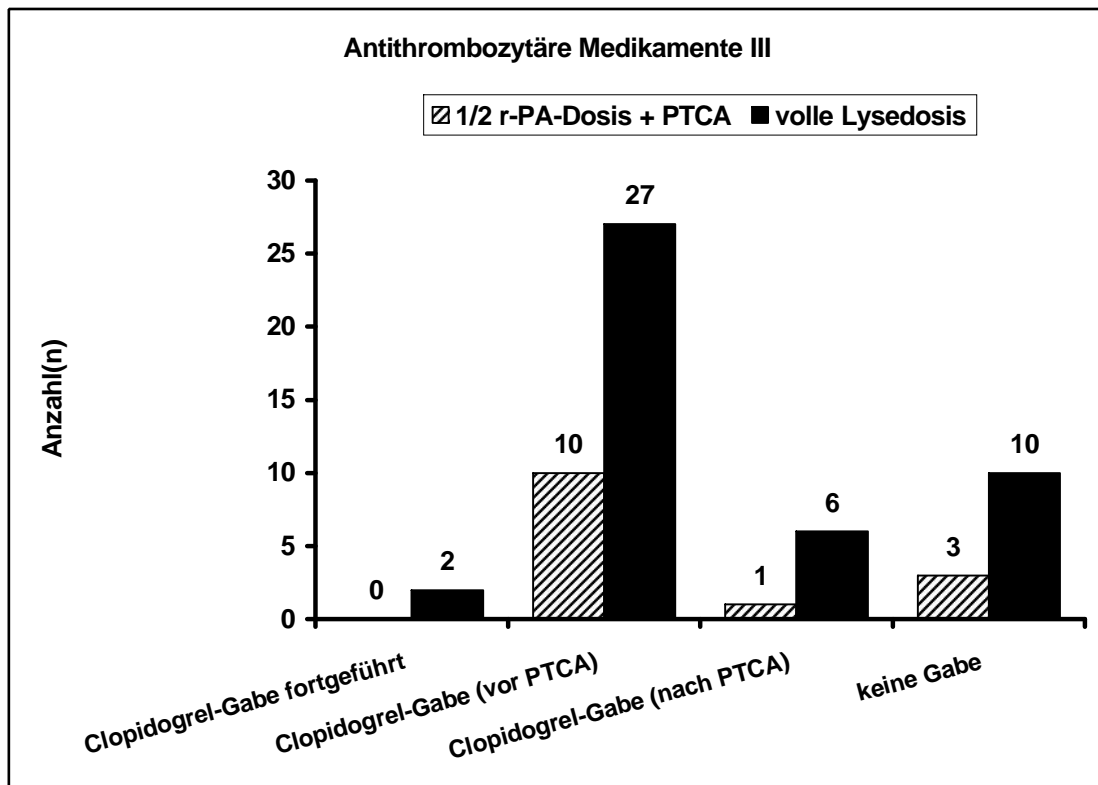


Tabelle 11: Antithrombozytäre Medikamente III

	Clopidogrel-Gabe fortgeführt	Clopidogrel-Gabe (vor PTCA)	Clopidogrel-Gabe (nach PTCA)	keine Gabe
½ r-PA-Dosis + PTCA n=14	0 %	72 %	8 %	21 %
volle Lyse-dosis n=47	4 %	58 %	14 %	22 %

Aus dem Diagramm 8 und der Tabelle 11 wird ersichtlich, dass mehr Patienten Clopidogrel vor der Intervention - in der Gruppe mit reduzierter Lyse-dosis und anschließender PTCA - bekommen haben (72 % vs. 58 %).

Diagramm 9: Antithrombozytäre Medikamente VI

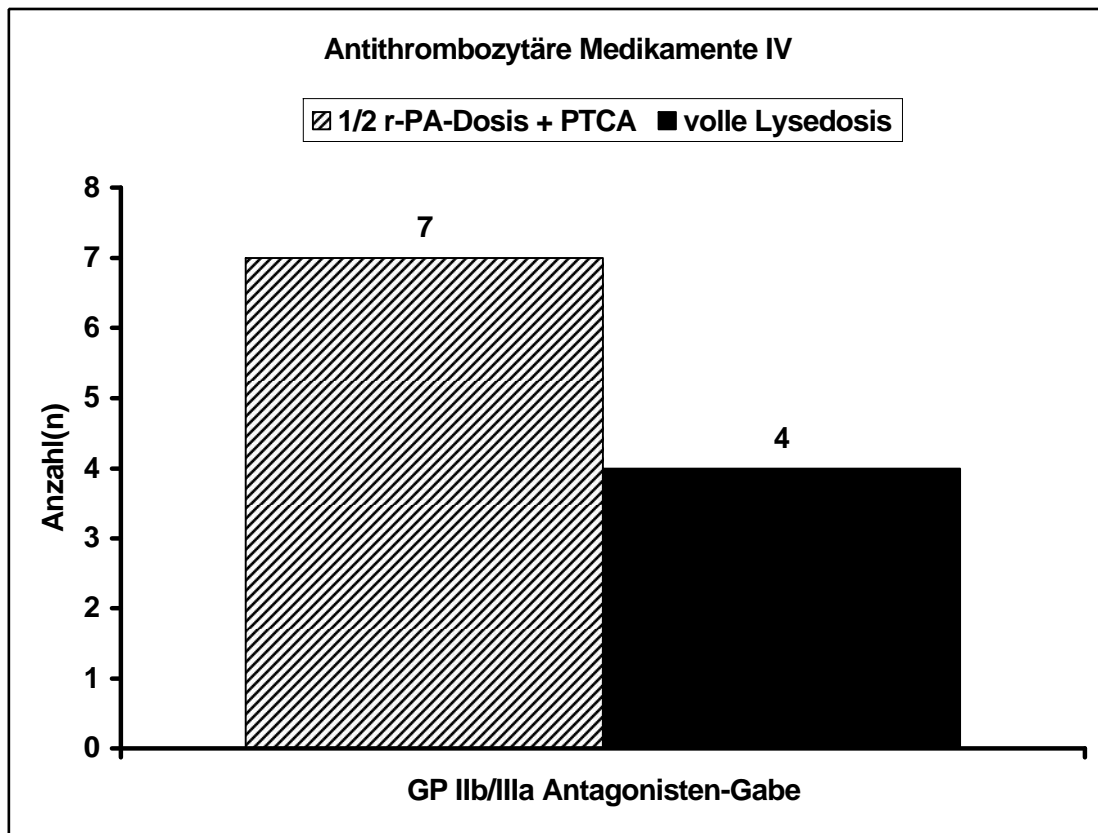


Tabelle 12: Antithrombozytäre Medikamente IV

	Aggrastat	Integrillin	gesamt	Gabe während Intervention
1/2 r-PA + PTCA n=14	6	1	7 (50 %)	7 (100 %)
volle Lysedosis n= 47	2	2	4 (8,5 %)	3 (75 %)

Aus den Abbildungen lässt sich erkennen, dass die Gruppe mit 1/2 Lysedosis und PTCA zu 80 % eine additive Therapie mit Clopidogrel und zu 100 % mit ASS und Heparin bekommen hatte. Die Gruppe mit voller Lysedosis hatte zu

76 % Clopidogrel, zu 100 % ASS und Heparin erhalten. Darüber hinaus wurde die GP IIb/IIIa Antagonisten-Gabe untersucht. Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit ½ r-PA-Dosis und anschließender PTCA 50 % der Patienten nach dem Thrombolytikum einen GP IIb/IIIa-Antagonisten bekommen hatten. Aus der Gruppe mit voller Lysedosis waren es dagegen nur 8,5 % der Patienten (Diagramm 9 und Tabelle 12).

4. Ergebnisse – Spezifische Kollektivdaten

4.1 Krankheitsverlauf und 30-Tages-Mortalität

Der Krankheitsverlauf wurde untersucht und die folgenden Faktoren als Vergleichsparameter zwischen den beiden Gruppen analysiert:

Tabelle 13: Krankheitsverlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

	½ rPA-Dosis+PTCA n=14	volle Lysedosis n=47
Blutung		
minimal	0 %	2 %
minor	6 %	2 %
instrumentell bedingt	0 %	4 %
Apoplex (ischämisch)	6 %	0 %
hypoxisches Hirnödem	7 %	0 %
intrakranielle Blutung	0 %	0 %
Bluttransfusion	0%	2 %
Thrombozytopenie	0 %	2 %
Reinfarkt	6 %	4 %

rezidivierende Ischämie	0 %	0 %
kardiogener Schock	0 %	2 %
Killip Klasse > 1	6 %	11 %
Hypotonie	6 %	4 %
AV Block (Grad II oder III)	0 %	2 %
Kammerflimmern	0 %	4 %
Asystolie	6 %	0 %
elektromechanische Entkoppelung	0 %	2 %
Reanimation	0 %	9 %

Die Daten zeigen, dass kein relevanter Anstieg der Blutungen unter der Therapieform mit ½ Lysedosis und anschließender Intervention zu beobachten war. Bezüglich der registrierten Daten für Apoplex und hypoxisches Hirnödem wird ein Anstieg in der Gruppe mit ½ r-PA-Dosis und anschließender Intervention beobachtet. Für den Punkt Reinfarkt wird ein Anstieg registriert, insgesamt hat aber die Gruppe mit ½ Lysedosis und Intervention einen positiveren klinischen Verlauf als die Vergleichsgruppe (18 % vs. 34 %). Der klinische Verlauf in diesem Fall wird durch die Summe der folgenden Daten definiert.

1. kardiogener Schock
2. Killip Klasse > 1
3. Hypotonie
4. AV-Block (Grad II oder III)
5. Kammerflimmern
6. Asystolie
7. elektromechanische Dissoziation
8. Reanimation

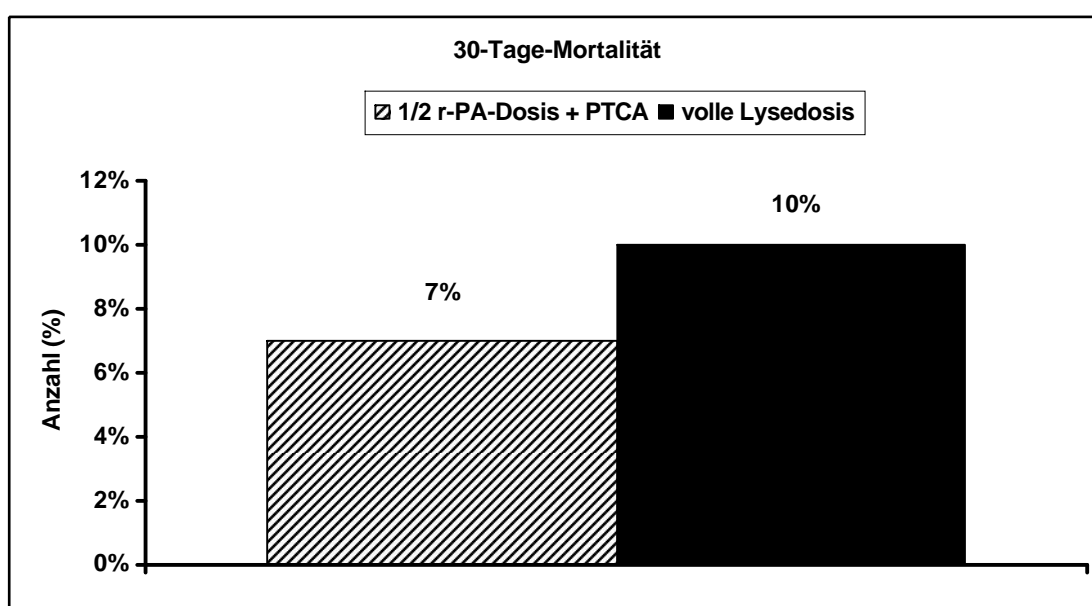
Diese Faktoren beeinflussen die Therapieform, den Therapieverlauf und die Dauer des stationären Aufenthaltes.

Tabelle 14: Weitere invasive kardiologische Maßnahmen im Krankheitsverlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

	½ r-PA-Dosis+PTCA n=14	volle Lysedosis n=47
Notfall ACB-OP	0 %	2 %
elektive ACB-OP (> 24 h)	7 %	6 %
Rescue-PCI	0 %	4 %
Rescue-PCI and Stent	7 %	15 %
IABP	0 %	2 %

Auch hier zeigt sich ein günstiger Verlauf bei der Gruppe mit ½ Lysedosis und PTCA, verglichen mit der anderen Infarktgruppe. 7 % der Patienten aus der Gruppe mit ½ r-PA-Dosis und Intervention hatten im Verlauf eine erneute Intervention, wohingegen 19 % der Patienten aus der Vergleichsgruppe nach Lysetherapie eine Intervention im Sinne einer „Rescue-PCI und Stent“ hatten.

Diagramm 10: 30-Tage-Mortalität in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.



Die Daten der 30-Tage-Mortalität zeigen für die Gruppe mit 1/2 r-PA-Dosis und anschließender Intervention eine relative Reduktion der Mortalität um 30 %.

4.2. Coronarangiografische Daten

In der Gruppe mit 1/2 r-PA+PTCA wurden alle Patienten (siehe Gruppendifinition) einer Coronarangiografie zugeführt. In der Gruppe mit voller Lysedosis sind 91,5 % der Patienten einer Coronarangiografie in weniger als 48 Stunden, wie in den Leitlinien zur Behandlung des ACS-STEMI empfohlen wird, zugeführt worden. Abweichungen in einzelnen Fällen aus diesem zeitlichen Rahmen hatten entweder medizinische Gründe oder die Patienten wünschten sich eine invasive Diagnostik - trotz ausführlichem ärztlichen Gespräch - explizit zu einem späteren Zeitpunkt.

Tabelle 15: Interventionshäufigkeit in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent.

	1/2 r-PA-Dosis+PTCA n=14	volle Lysedosis n=47
PTCA	86 %	57 %
STENT(nach der PTCA)	71 %	47 %

Während der invasiven Diagnostik sind Daten bezüglich des Koronarflusses und eventuell vorhandenes Thrombusmaterial bei 12 Patienten aus der Gruppe der 1/2 Lysedosis und anschließender Intervention und bei 28 Patienten aus der Gruppe mit voller Lysedosis, wie in der Tabelle 8 dargestellt wird, aufgezeichnet worden.

Die Graduierung erfolgte nach der TIMI-Trials Classification 1984-2002 (90).

Koronarfluss nach der TIMI-Klassifikation

0: keine Perfusion nach dem Verschluss

1: Penetration der Läsion möglich, ohne Perfusion

2: partielle Perfusion

3: komplette Perfusion

TIMI-Thrombus Klassifikation

0: kein Thrombus

1: eventuell Thrombus

2: Thrombus bis zur Hälfte der Gefäßdiameter

3: Thrombus in mehr als der Hälfte der Gefäßdiameter (keine Okklusion)

4: Thrombus in mehr als der Hälfte der Gefäßdiameter

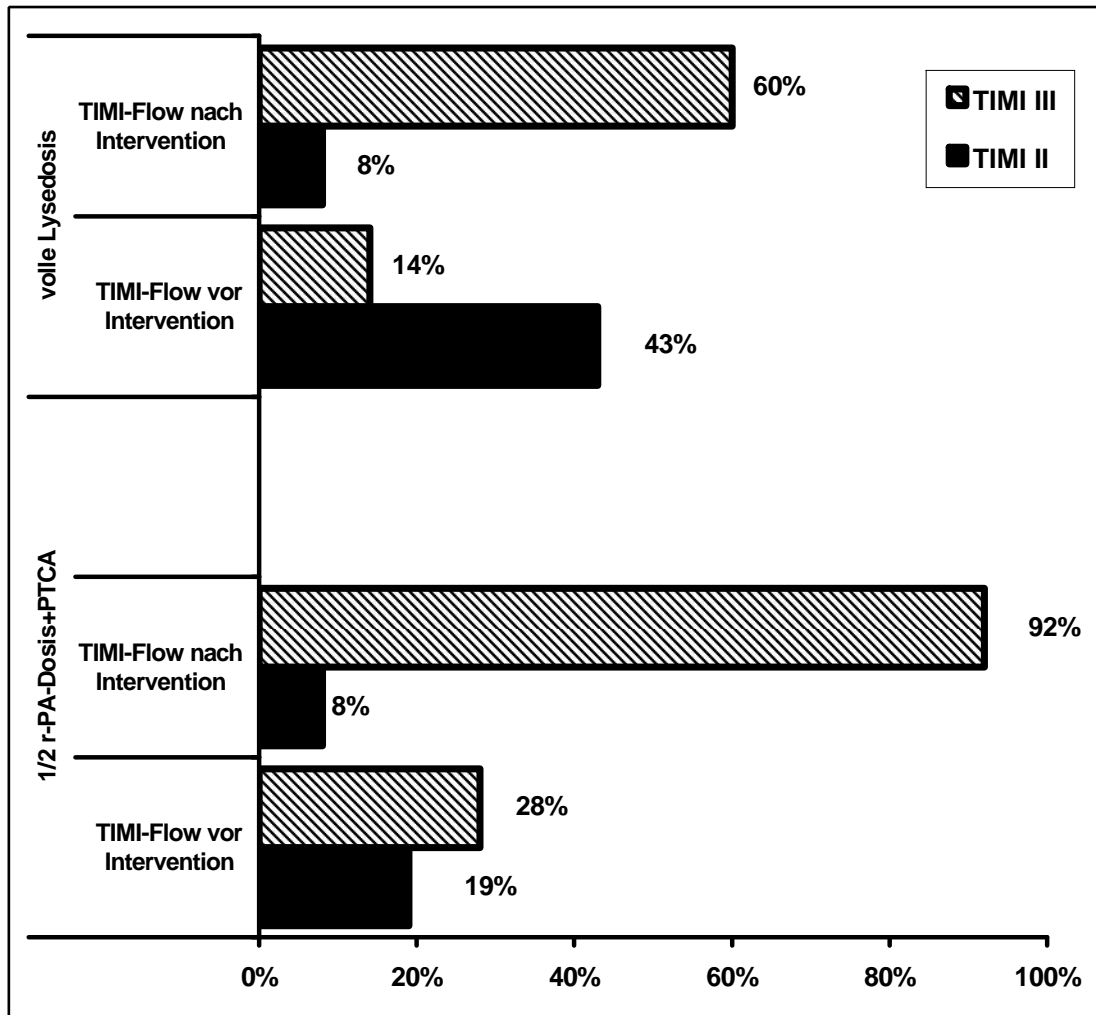
(gleich oder größer als zweimal der Gefäßdiameter in der Länge)

5: Verschluss des Gefäßes mit Thrombus

Tabelle 16: Intracoronares Thrombusmaterial in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis) in Prozent zu Beginn der Diagnostik.

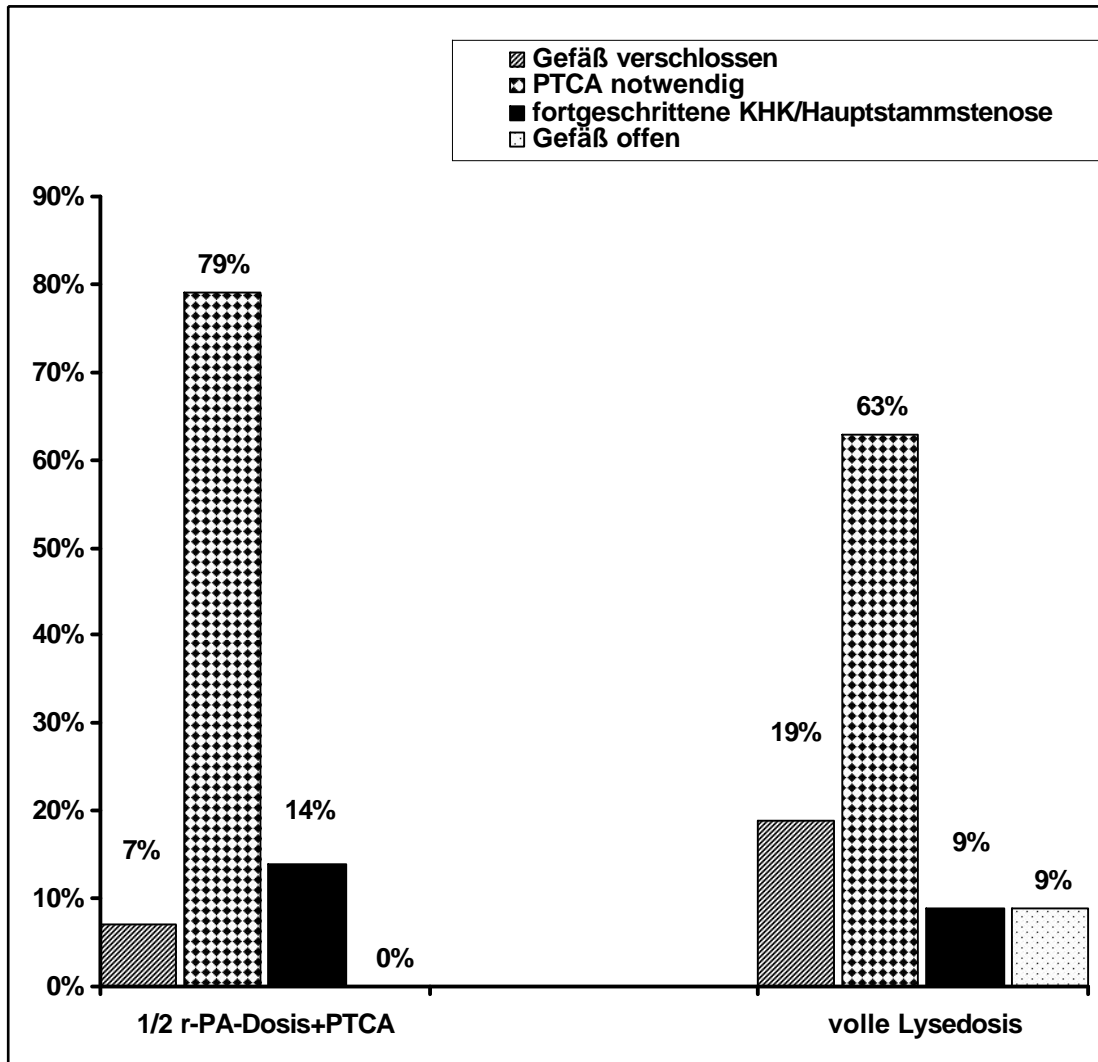
	½ r-PA-Dosis+PTCA n=14	volle Lysedosis n=47
TIMI-Thrombus Grade 0	50 %	78 %
TIMI-Thrombus Grade 1	15 %	7 %
TIMI-Thrombus Grade 2	7 %	7 %
TIMI-Thrombus Grade 3	14 %	5 %
TIMI-Thrombus Grade 4	7 %	1 %
TIMI-Thrombus Grade 5	7 %	2 %

Diagramm 11: TIMI-Fluss vor und nach Coronarangiografie/Intervention (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis).



Bei 47 % der Patienten der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Dosis+PTCA wurde ein Koronarfluss nachgewiesen (TIMI II-III), in der anderen Gruppe in 57 % der Fälle (Diagramm 11). Außerdem wurde ein Thrombus, Grade 0 und 1 (nach der TIMI Trials Classification) in der ersten Gruppe bei 65 % der Patienten nachgewiesen, bei der Gruppe mit voller Lysedosis bei 85 % der untersuchten Patienten (Tabelle 16).

Diagramm 12: Koronarfluss im Überblick (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis).

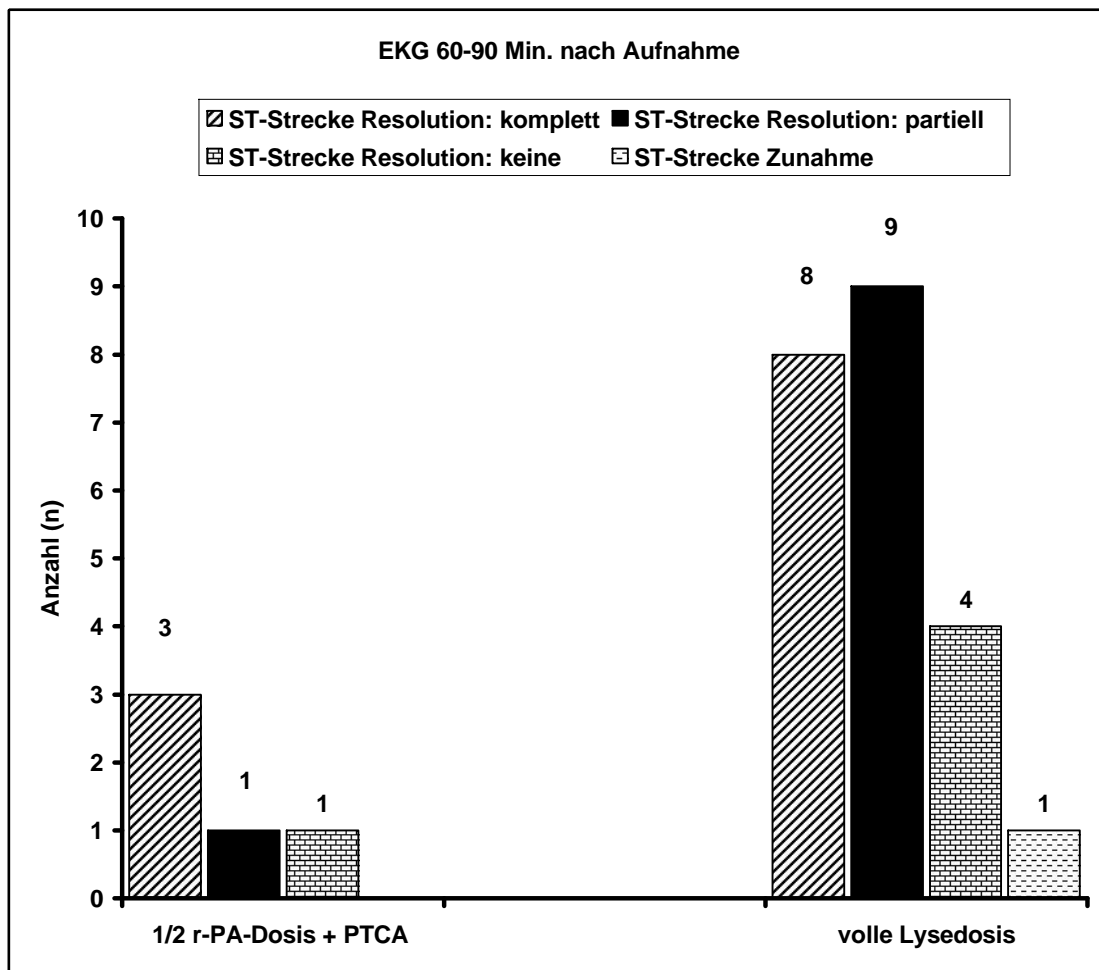


Darüber hinaus zeigte die Gruppe mit $\frac{1}{2}$ Lyse-dosis und Intervention im Diagramm 12 einen höheren Anteil an Patienten mit interventionsbedürftigem Befund (79 % vs. 63 %), aber eine niedrigere Anzahl an verschlossenen Gefäßen (7 % vs. 19 %). Zusätzlich zeigte die Gruppe mit halber Lyse-dosis und anschließender Coronarangiografie einen höheren Anteil an Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung (14 % vs. 9 %).

4.3 EKG-Registrierung

Das EKG wurde bei Aufnahme und im Verlauf aufgezeichnet und nach dem zeitlichen Ablauf 60 bis 90 Minuten, 6 bis 12, 24 bis 48 Stunden und 5 bis 7 Tage nach Aufnahme besonders auf die ST-Strecken-Resolution fokussiert.

Diagramm 13: EKG-Veränderungen 60-90 Minuten nach Aufnahme (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis).



Durch die registrierten EKG-Streifen in dieser Phase der Reperfusionstherapie erkennt man, dass die Gruppe mit 1/2 Lyse-dosis und anschließender Intervention bei 29 % der Patienten eine komplette bis partielle ST-Strecken-

Resolution hatte, die Vergleichsgruppe mit voller Lysedosis bei 36 % der Patienten. Die ST-Strecken-Resolution wird nach der TIMI-Trials-Klassifikation (90) definiert und beinhaltet die folgenden Differenzierungen:

1. *Komplette ST-Strecken-Resolution*: Vollständiger Rückgang der ST-Strecken-Hebung auf isoelektrisches Niveau.
2. *Partielle ST-Strecken-Resolution*: Rückgang der ST-Strecke auf zwischen 30 und 70 % des Ausgangswertes.
3. *Keine ST-Strecken-Resolution*: Rückgang der ST-Hebungen auf weniger als 30 % des Ausgangswertes.

Die EKG-Veränderungen 6 bis 12 Stunden nach Aufnahme in den Gruppen zeigten, dass die Mehrheit der Patienten (49 %) der Gruppe mit voller Lysedosis innerhalb von 12 Stunden nach Einleitung der Reperfusionstherapie eine komplette bzw. eine partielle ST-Strecken-Resolution aufwiesen. Gleichzeitig zeigte die Gruppe mit ½ Lysedosis und anschließender Intervention eine komplette bzw. partielle ST-Strecken-Resolution bei 64,2 % der Fälle.

24 bis 48 Stunden nach Aufnahme zeigte sich insgesamt in der Gruppe mit ½ Lysedosis und anschließender PTCA eine ST-Strecken-Resolution komplett bzw. partiell bei 78,5 % der Fälle, in der Vergleichsgruppe für die gleiche ST-Strecken-Klassifikation bei 90,1% der Fälle.

5 bis 7 Tage nach Aufnahme zeigten sich nur bei 6 % der Patienten aus der Gruppe mit voller Lysedosis noch Veränderungen im Sinne einer kompletten ST-Strecken-Resolution.

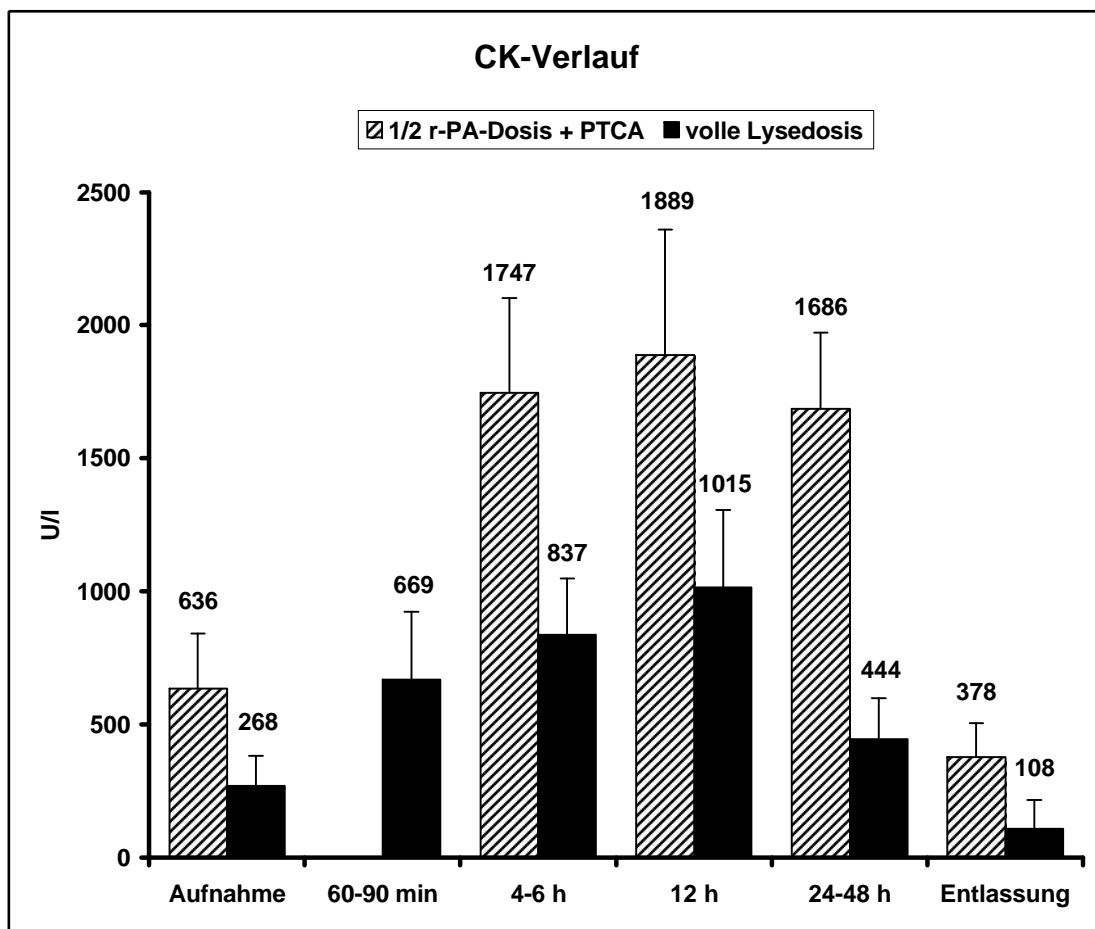
In der Gruppe ½ Lysedosis mit anschließender Intervention sind zwei Patienten (14 %) mit Vorderwandaneurysma erkannt worden. Außerdem erfolgte bei einem Patienten (7%) trotz erfolgreicher Reperfusion und Rückgang der Fermente keine ST-Strecken-Resolution. In der Vergleichsgruppe sind drei Patienten (6%) mit Vorderwandaneurysma und persistierenden ST-Strecken-Veränderungen identifiziert worden.

4.4 Laborparameter

Die Laborparameter sind bei Aufnahme und im Verlauf des stationären Aufenthaltes bestimmt worden. Es wurden die Aufnahmedaten sowie die Daten nach 60 bis 90 Minuten, 4 bis 6, 12, 24 bis 48 Stunden, 5 bis 7 Tagen und zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten retrospektiv untersucht. Daraus resultierte ein zeitlicher Verlauf für die einzelnen Laborparameter, wie die folgenden Diagramme zeigen.

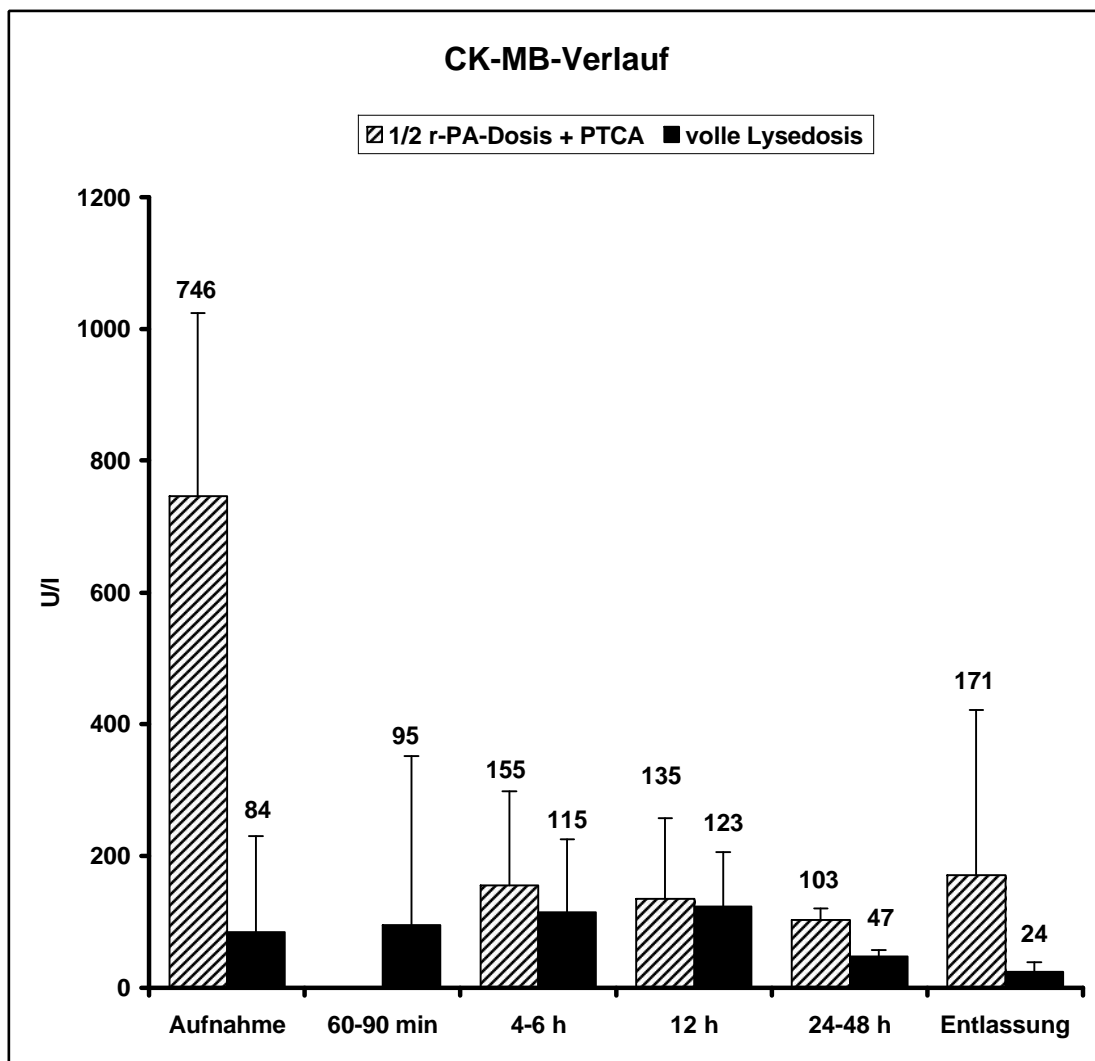
4.4.1 Laborparameter für myokardiale Schädigung

Diagramm 14: CK (U/l) – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



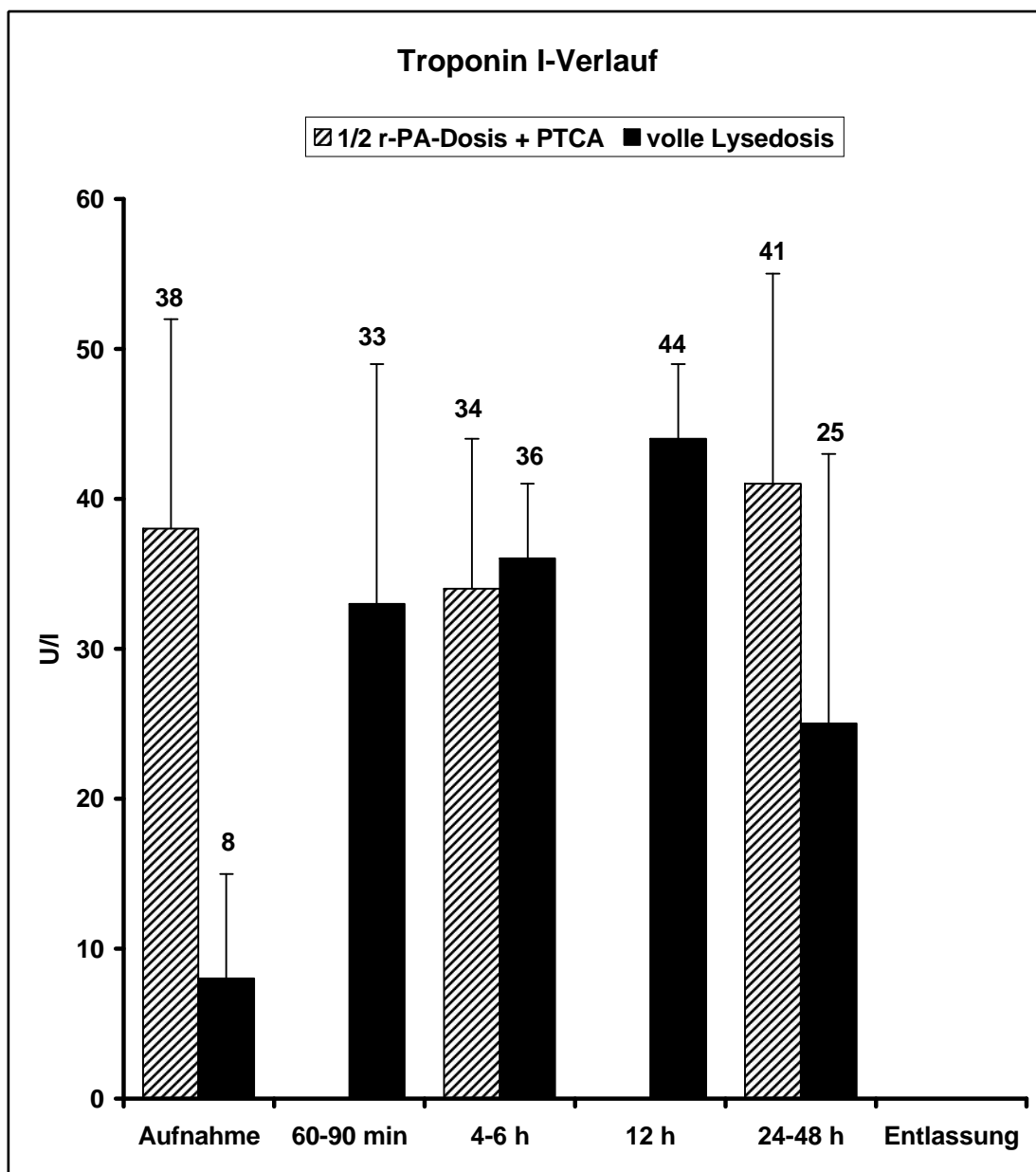
Nur die Werte in der Messung 24-48 Stunden nach der Aufnahme zeigten einen signifikanten Unterschied der Gruppe mit voller Lyse-dosis als Reperfusion-methode $p < 0,05$ (Diagramm 14).

Diagramm 15: CK-MB (U/l) – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



Die Werte in der Messung 24-48 Stunden nach Aufnahme zeigten einen signifikanten Unterschied $p < 0,05$ (Diagramm 15).

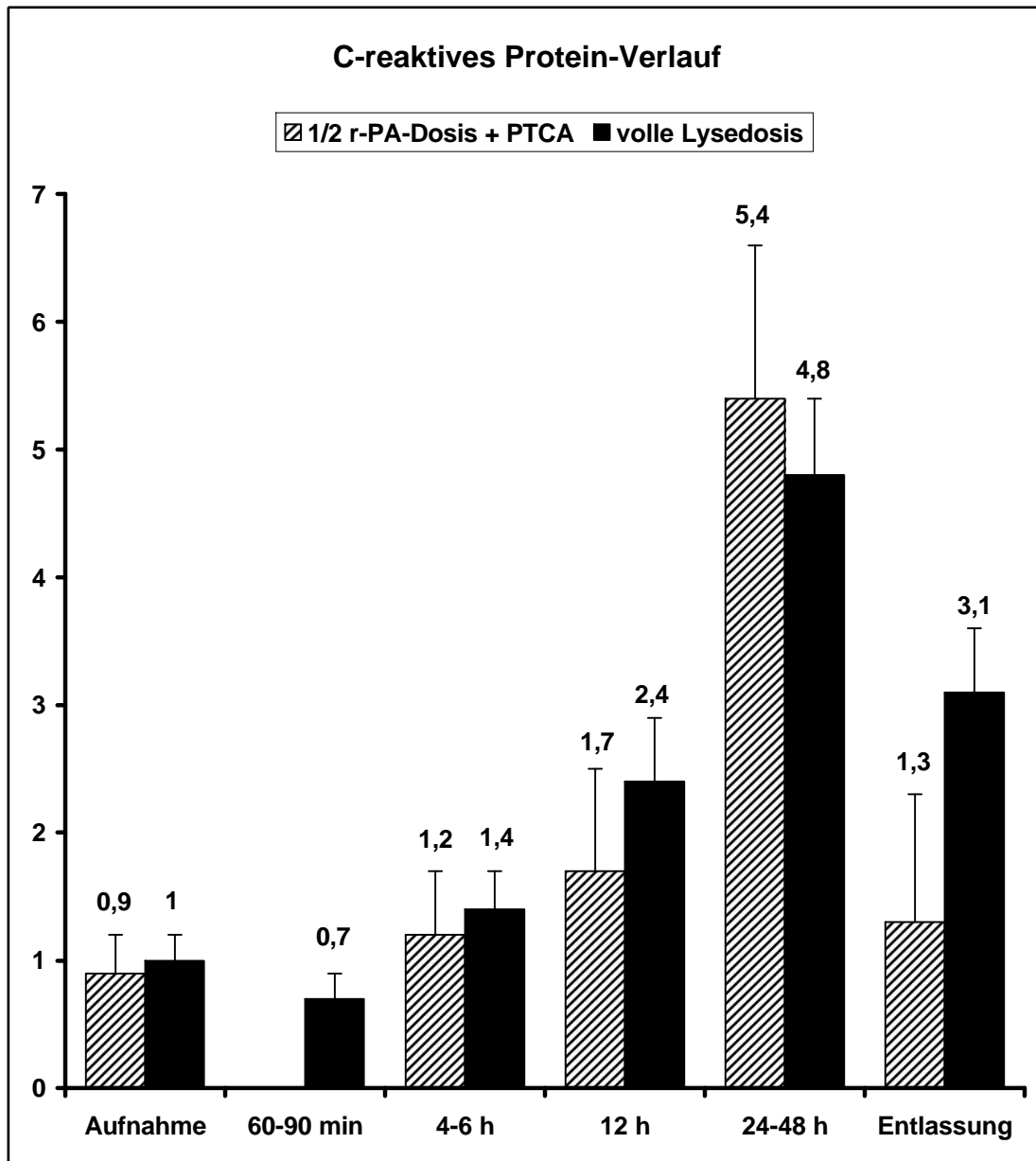
Diagramm 16: Troponin I (U/l) – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



Der Troponin I-Verlauf in beiden Gruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Diagramm 16).

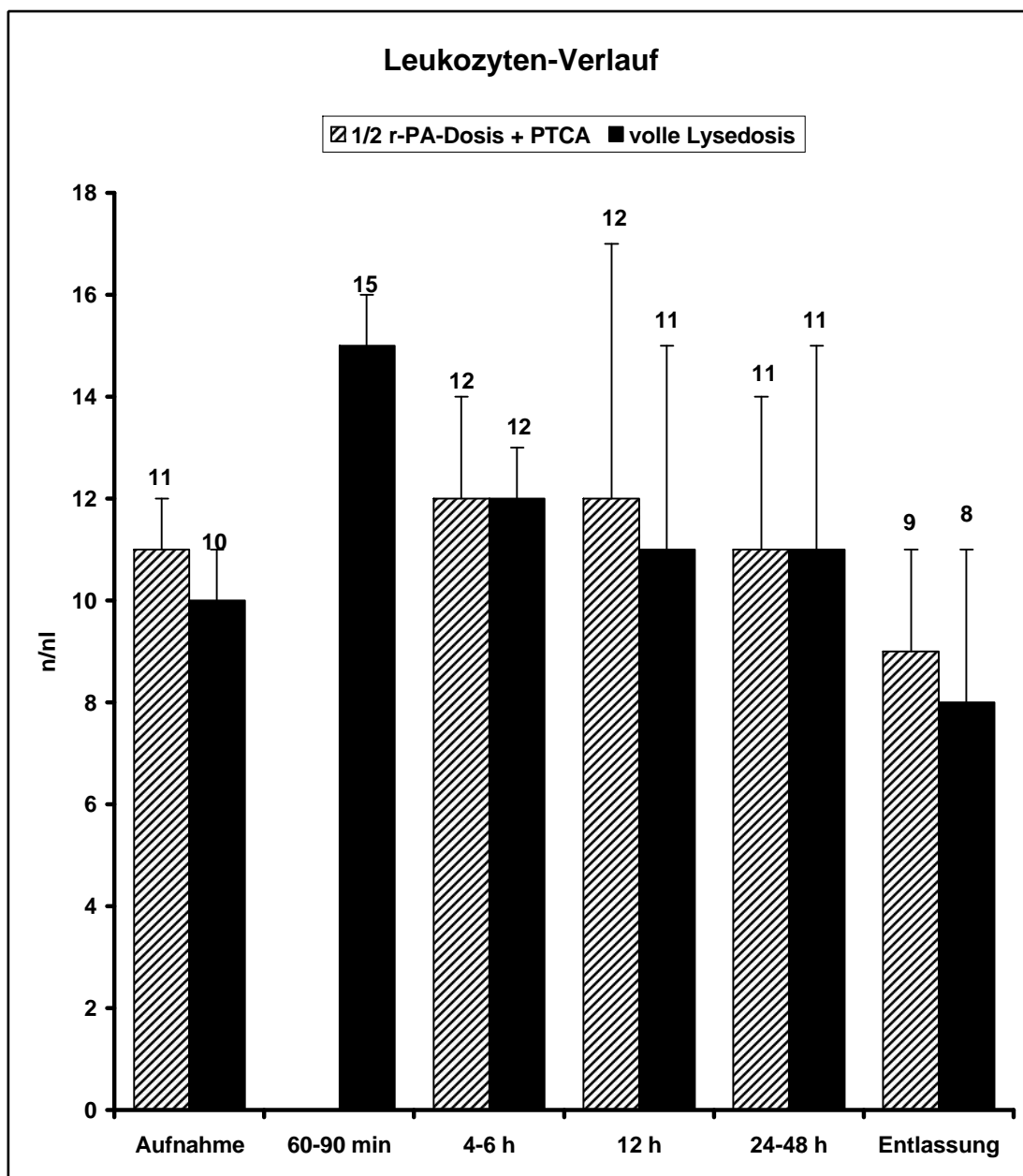
4.4.2 Laborparameter für Akutphase

Diagramm 17: C-reaktives Protein – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lyse-dosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



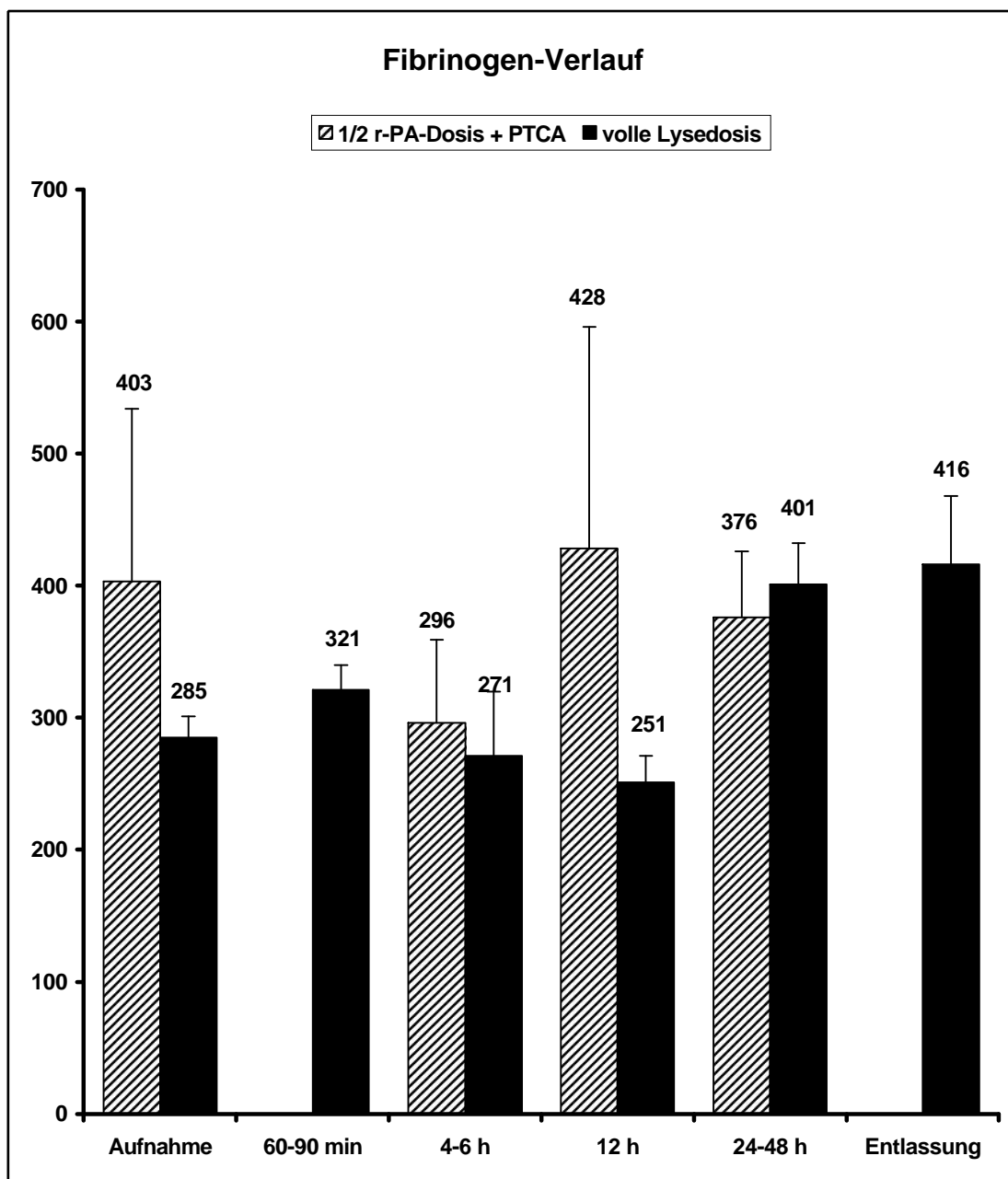
Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem kontinuierlichen Anstieg der Werte in beiden Gruppen bis zum Zeitraum 24-48 h mit anschließendem Abfall der Werte (Diagramm 17).

Diagramm 18: Leukozyten (n/nl) – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, ein ansteigender Trend für die Werte bis 12 Stunden nach Aufnahme mit abfallender Tendenz zum Zeitpunkt der Entlassung (Diagramm 18) wurde beobachtet.

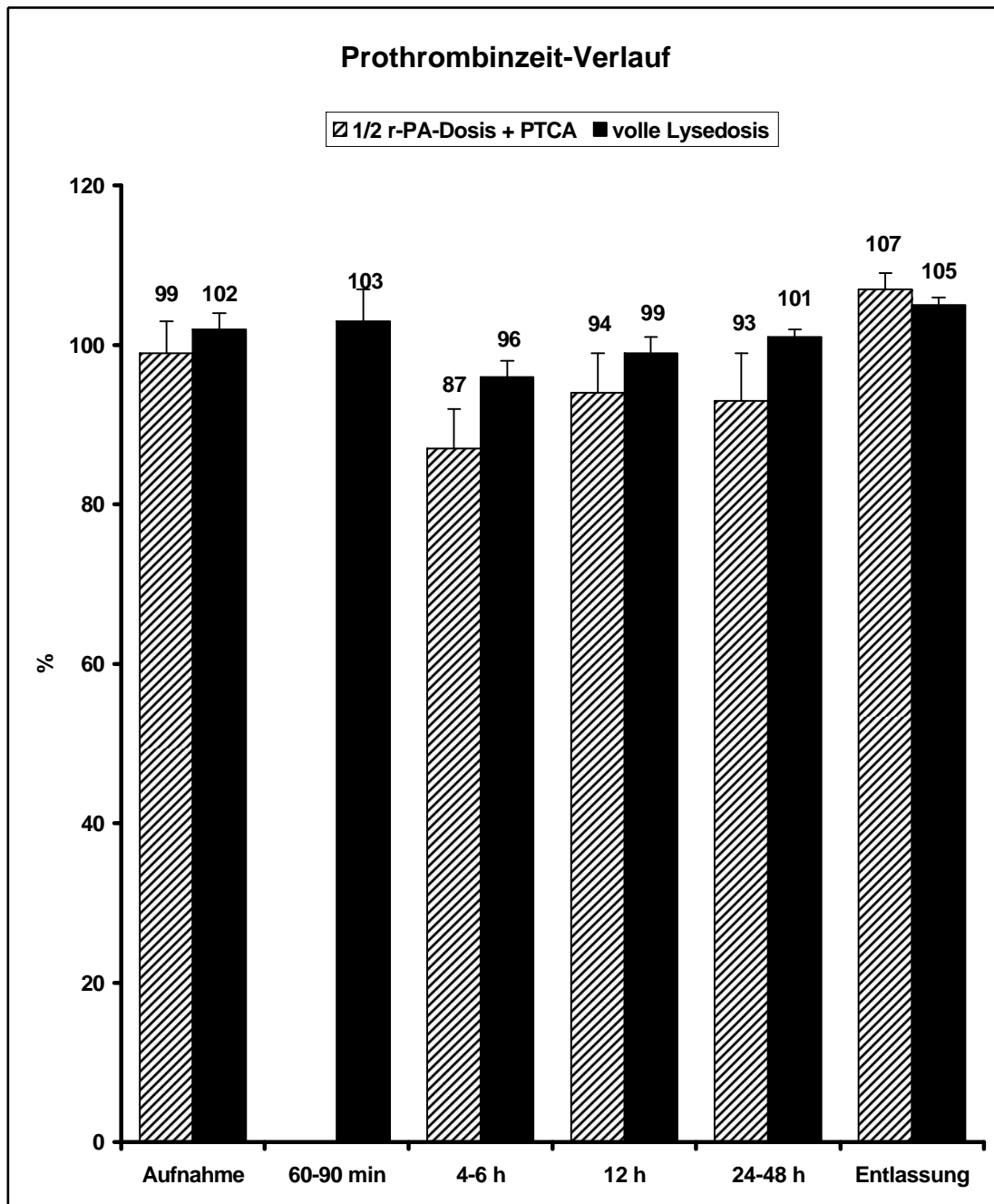
Diagramm 19: Fibrinogen – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und kein Trend in den registrierten Werten (Diagramm 19).

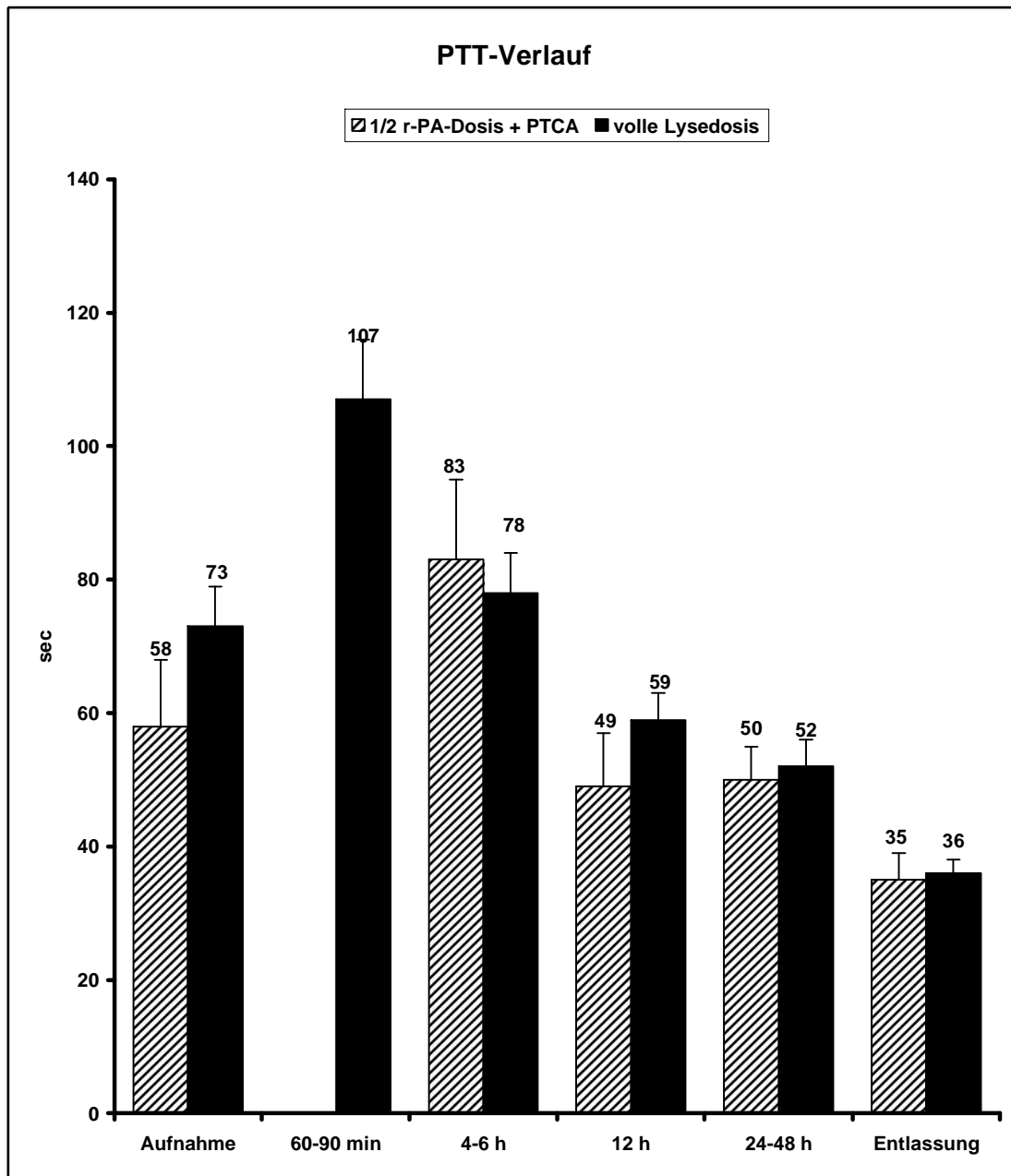
4.4.3 Laborparameter Gerinnung

Diagramm 20: Prothrombinzeit (%) – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Diagramm 20).

Diagramm 21: PTT (sec) – Verlauf in den Gruppen (1/2 r-PA-Dosis + PTCA vs. volle Lysedosis). Werte als Mittelwert \pm Standardfehler.



Dargestellt ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und wie erwartet waren die Patienten in beiden Gruppen bis 48 Stunden nach Einleitung der Therapie noch effektiv antikoaguliert (Diagramm 21).

5. Diskussion

5.1 Akuter Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt kann klinisch, elektrokardiografisch und durch laborchemische Biomarker definiert werden. Als Definition reflektiert der akute Myokardinfarkt den Untergang der kardialen Myozyten durch prolongierte Ischämie. Die Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt werden aufgrund der dabei registrierten EKG-Veränderungen in solche, die im EKG eine ST-Streckenhebung präsentieren (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) und in solche, die keine ST-Streckenhebung zeigen (NSTEMI – non ST-segment elevation myocardial infarction), unterteilt. Zusammen mit den Patienten, die eine instabile pektanginöse Symptomatik haben, repräsentieren diese die Gruppen des akuten Coronarsyndroms (6).

Ein akutes Coronarsyndrom entsteht durch eine plötzliche Reduktion des Coronarflusses auf dem Boden einer Atherosklerose und der intracoronaren Thrombusbildung (7). Die klinische Symptomatik, aber auch die Prognose ist von der Lokalisation der Obstruktion, dem Ausmaß und der Dauer der myokardialen Ischämie abhängig. Circa zwei Drittel bis drei Viertel der fatal verlaufenden intracoronaren Thrombusbildung basieren auf der Ruptur einer vulnerablen atheromatösen Plaque (8). Diese Ruptur bedingt eine plötzliche Freilegung subendothelialer Gefäßwandkomponenten und führt zur raschen Anlagerungen von Plättchen, die wiederum aggregatorische und vasokonstriktorische Substanzen sezernieren und zur Aktivierung des Gefäß- und des Gerinnungssystems beitragen. Bei einem kompletten Verschluss des Lumens einer Coronararterie entsteht 15 bis 30 Minuten nach dem Ereignis - beim Fehlen von Kollateralen - eine schwere myokardiale Ischämie. Diese Ischämie entwickelt sich mit einer zeitabhängigen Ausbreitung von subendokardial nach subepikardial (6).

5.2 Klinik, Elektrokardiogramm und Laborparameter

In der Symptomatik besteht zwischen instabiler Angina pectoris, NSTEMI und STEMI ein fließender Übergang. Leitsymptom ist der retrosternal betonte Brustschmerz, häufig mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arme oder Oberbauch, oft verbunden mit Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit oder anderen vegetativen Zeichen sowie dem Gefühl der Lebensbedrohung. Bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern kann die Symptomatik auch stark atypisch bzw. maskiert sein. Charakteristisch für den ST-Streckenhebungsinfarkt ist eine länger anhaltende (> 20 min) und nitrorefraktäre Schmerzsymptomatik. Häufig sind dem eigentlichen Infarkt in den letzten Stunden oder Tagen kurze Schmerzattacken unter geringer Belastung oder sogar im Ruhezustand vorausgegangen (9).

Das EKG mit den 12 Standardableitungen stellt das Schlüsselinstrument zur Abgrenzung des STEMI von anderen Formen des akuten Coronarsyndroms dar. Die Spezifität geringgradiger ST-Hebungen ist nicht sehr hoch. Sie kann durch Berücksichtigung von ST-Streckensenkungen der kontralateralen Ableitungen wesentlich gesteigert werden. Das ist von Bedeutung bei der Einleitung einer Fibrinolyse als Reperfusionstherapie und grenzwertigen ST-Streckenhebungen zwischen 0,1 und 0,2 mV in den betroffenen Ableitungen (10). Das Ausmaß der ST-Streckenhebungen und die Anzahl der betroffenen Ableitungen korrelieren mit der Größe der vom Untergang bedrohten Muskelmasse. Das neue Auftreten eines Linksschenkelblocks ist prognostisch ungünstig (9). Der EKG-Verlauf bleibt nach einer Reperfusionstherapie ein Schlüsselinstrument zur Beurteilung der Prognose. Das EKG muss 90 min nach Beginn einer fibrinolytischen Therapie wiederholt werden. Der Verlauf der initialen ST-Hebung nach fibrinolytischer Therapie und auch nach perkutaner Intervention lässt wesentliche Aussagen zur Prognose des Patienten zu (11-14), die die Aussagefähigkeit des TIMI-Flusses in der betroffenen Coronararterie noch übertrifft (15).

Da die Reperfusionstherapie bei einem Patienten mit den Zeichen eines ST-Streckenhebungsinfarktes sofort eingeleitet werden sollte und wegen des fehlenden Anstiegs spezifischer biochemischer Marker (Myoglobin, Troponin T, Troponin I, CK-MB) innerhalb der ersten 2 Stunden nach Infarktbeginn, darf der Marker-Nachweis bei Patienten mit ST- Streckenhebungsinfarkt im EKG und typischer Klinik nicht abgewartet werden. Die Infarktgröße lässt sich später aus der maximalen CK/CK-MB und dem Troponinwert abschätzen. Andere Verfahren zur Diagnosestellung sind zur Routinediagnostik des Myokardinfarktes nicht erforderlich. Bei Diskrepanz zwischen elektrokardiografischen und klinischen Befunden kann die zweidimensionale Echokardiografie zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden. Szintigrafische Verfahren sind in der Routinediagnostik nicht angebracht, da dann eher eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen sollte, in deren Rahmen gleich ein therapeutischer Eingriff angeschlossen werden kann (9).

5.3 Therapie

5.3.1 Prähospitale Therapie

Die prästationären Therapiemaßnahmen folgen denen bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt (19). Die begleitende Therapie in der akuten Phase beinhaltet die Analgosedierung, Sauerstoff-, Aspirin- und Heparin-Gabe sowie die Verabreichung von Nitraten und β -Blocker (6). Die Wirksamkeit der Fibrinolyse bei ST-Streckenhebungsinfarkt ist bis zur 12. Stunde nach Symptombeginn belegt und strikt zeitabhängig. In den ersten 2 bis 4 Stunden nach Symptombeginn besteht ein exponentieller Wirksamkeitsverlust der Lysetherapie, danach fällt sie linear ab (9, 21). Deshalb ist jeder Zeitgewinn in den ersten Stunden nach Symptombeginn von erheblicher Bedeutung für die Prognose. Patienten, die sich primär an den Rettungsdienst wenden, haben in

der Regel die kürzeste Symptombdauer und sind deshalb meist noch im idealen therapeutischen Zeitfenster. Die zeitliche Vorverlagerung einer geplanten Fibrinolyse auf den Zeitpunkt des ersten prähospitalen Patientenkontaktes wäre für diese Patienten vorteilhaft. Indikation und Kontraindikationen der fibrinolytischen Therapie entsprechen denen unter Krankenhausbedingungen (9,6). Einen Überblick über diese Indikationen und Kontraindikationen gibt die Tabelle 17 (a-c).

Tabelle 17 (a-c): Indikationen und Kontraindikationen der Fibrinolyse beim akuten Myokardinfarkt (STEMI) nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung des akuten STEMI.

a)

Indikationen
ST-Streckenhebung =0,1 mV in mehr als zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen
und/oder =0,2 mV in =2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder neu aufgetretener LSB mit infarkttypischer Symptomatik

b)

Absolute Kontraindikationen
Schlaganfall in den letzten 6 Monaten (hämorrhagisch und zeitunabhängig)
Trauma, Operation, Kopfverletzung innerhalb der letzten 3 Wochen
Neoplasma oder neurologische ZNS-Erkrankung
Magen-Darm-Blutung innerhalb des letzten Monats
bekannte Blutungsdiathese
dissezierendes Aortenaneurysma

c)

Relative Kontraindikationen
TIA in den letzten 6 Monaten
orale Antikoagulantien-Therapie
Schwangerschaft
nicht komprimierbare Gefäßpunktionen
therapierefraktäre Hypertonie > 180 mmHg
aktives Ulcusleiden
floride Endokarditis
fortgeschrittene Lebererkrankung
traumatische Reanimationsmaßnahmen

Der Zeitgewinn durch die prähospitalen Lyse im Vergleich zur stationären Lyse beträgt zwischen 30 und 130 min, im Mittel 60 min (9,22). Die prästationäre Fibrinolyse ist in den ersten 3 Stunden nach Schmerzbeginn besonders wirksam und einer primären Katheterintervention bezüglich Reduktion der Letalität gleichwertig (9, 23, 24, 25). Als einzige Komplikation bei prähospitaler Fibrinolyse ist eine geringe Häufung prähospitalen Kammerflimmerns beobachtet worden (26). Metaanalysen ergeben eine signifikant niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit bei prähospitaler Lyse bis zur 6. Stunde nach Symptombeginn im Vergleich zum Beginn der Therapie im Krankenhaus (22, 26). Bei einem Zeitgewinn von 90 min und mehr hat sich die prähospitalen Lyse auch in Einzelstudien als überlegen erwiesen (26). Ein Langzeitnutzen ist ebenfalls belegt (27). Die Verfügbarkeit bolusinjisierbarer, fibrinspezifischer Thrombolytika erleichtert deren prähospitalen Anwendung.

5.3.2 Stationäre Therapie

Die Akuttherapie im Krankenhaus hat zum Ziel, Beschwerdefreiheit zu erreichen und Komplikationen zu verhindern. Voraussetzung für die spezifische Therapie ist die richtige Diagnose bzw. Risikostratifizierung. Nur Patienten mit erhöhtem Risiko profitieren von den pharmakotherapeutischen und invasiven Maßnahmen. Die Mehrzahl der Patienten wird allerdings in Krankenhäusern gesehen, die nicht über invasive Möglichkeiten verfügen (20). Nach der stationären Aufnahme ist eine lückenlose und rasche Weiterbehandlung zu gewährleisten, das heißt die Reperfusionstherapie muss fortgesetzt bzw. unverzüglich eingeleitet werden (9).

5.3.2.1 Stationäre Fibrinolyse

Die medikamentöse Fibrinolyse zur Reperfusionstherapie des akuten Myokardinfarktes ist etabliert bei Patienten, deren Symptombeginn weniger als 12 Stunden zurückliegt. Dasselbe gilt für Patienten mit neu aufgetretenem Linksschenkelblock (der eine adäquate ST-Segment-Analyse verhindert) und einer, für den akuten Myokardinfarkt typischen Symptomatik und Anamnese (9). Heutzutage gehören Thrombolytika mit einer möglichst hohen Fibrinspezifität in Kombination mit Aspirin und Heparin zu den Substanzen der Wahl für eine medikamentöse Reperfusionstherapie des akuten ST-Streckenhebungsinfarktes, falls keine perkutane Coronarinterventionsmöglichkeit zur Verfügung steht. Dabei sollte ein ideales Fibrinolytikum eine möglichst schnelle und vollständige (TIMI-Grad 3 Fluss) sowie dauerhafte Reperfusion des Infarktgefäßes bei allen Patienten bewirken, mit am besten keiner Reokklusionsrate und mit einer möglichst niedrigen Inzidenz lokaler und systemischer Blutungskomplikationen. Darüber hinaus sollten keine Nebenwirkungen wie akuter Blutdruckabfall nach Applikation oder allergische Reaktionen aufgrund erhöhter Antigenität auftreten; die Substanz sollte kompatibel mit anderen Medikamenten für die Therapie des akuten Myokardinfarktes sein. Hauptrisiko der Fibrinolyse sind Blutungen, insbesondere intrakranielle Blutungen am 1. Tag (28, 29, 30). Bei Patienten über 75 Jahre (und einem Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Fibrinolysebeginn von weniger als 12 Stunden) ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine thrombolytische Therapie aufgrund der Datenlage umstritten (9,31). Die Daten aus randomisierten Studien rechtfertigen die Fibrinolyse aber auch in dieser Altersgruppe (31). Dagegen liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Fibrinolyse nach mehr als 12 Stunden rechtfertigen (9).

5.3.2.2 Fibrinolytika

In Deutschland stehen die Fibrinolytika Streptokinase, Alteplase, Reteplase und Tenekteplase für eine medikamentöse Reperfusionstherapie zur Verfügung.

5.3.2.3 Streptokinase

Streptokinase gehört zu den Thrombolytika der ersten Generation. Streptokinase stellt einen körperfremden Aktivator der Fibrinolyse dar. Sie wird aus β -hämolisierenden Streptokokken gewonnen. Für die typische Aktivität der Streptokinase werden zwei Wirkmechanismen diskutiert.

Die endogene Lyse: Der Streptokinase-Plasminogen-Komplex dringt per Diffusion in den Thrombus ein und überführt das dort vorhandene Plasminogen in Plasmin, der Thrombus wird von innen lysiert.

Die exogene Lyse: Durch systemische Aktivierung des Plasminogens im Plasma wird der Thrombus von außen durch zirkulierendes Plasmin abgebaut. Aufgrund der mangelnden Fibrinspezifität verursacht die Streptokinase eine erhebliche systemische Hyperplasminämie mit Absinken des Fibrinogenspiegels und der Gerinnungsfaktoren V, VIII und II mit einer Störung der Hämostase (ausgeprägte paradoxe Gerinnungsaktivierung) für mindestens 24 bis 48 Stunden. Außerdem induziert die Streptokinase die Bildung von Antikörpern, deshalb verliert sie, wenn sie länger als 5 Tage appliziert wird, rasch und progressiv an Wirksamkeit. Nach einer Streptokinase-Therapie sollte ein Zeitraum von 12 Monaten verstreichen, bevor eine erneuerte Anwendung durchgeführt wird (32).

5.3.2.4 Alteplase

Alteplase ist ein Thrombolytikum der zweiten Generation. Es handelt sich um einen physiologischen Aktivator der Fibrinolyse, der für therapeutische Zwecke biotechnologisch hergestellt wird (rt-PA). Die Wirksamkeit auf zirkulierendes Plasminogen ist sehr gering. In Anwesenheit von Fibrin oder Fibrinospaltprodukten zeigt Alteplase eine um etwa zwei Zehnerpotenzen gesteigerte katalytische Aktivität. Ursache ist die Bildung eines ternären Komplexes zwischen Alteplase-Plasminogen und der Fibrinoberfläche. Dieser Mechanismus ist für die hohe lokale Effektivität der Alteplase am Thrombus (Fibrinspezifität) und die geringen systemischen Auswirkungen verantwortlich. Alteplase wird durch PAI irreversibel inhibiert (32).

5.3.2.5 Reteplase

Reteplase ist ein Thrombolytikum der zweiten Generation. Es handelt sich auch hier um einen physiologischen Aktivator der Fibrinolyse, der für therapeutische Zwecke biotechnologisch hergestellt wird (r-PA). Im Vergleich zur Alteplase zeigt Reteplase eine 3- bis 4-fach längere Halbwertszeit (11-14 Minuten). Die Fibrinspezifität ist geringer als bei Alteplase, sodass während der Therapie mit Reteplase, im Gegensatz zur Alteplase, mit deutlichen Auswirkungen auf die systemische Hämostase gerechnet werden muss. In vivo zeigt sich wegen der deutlich verlängerten Plasmahalbwertszeit eine 5,3- bis 11,5-fach gesteigerte lytische Aktivität (auf molare Basis bezogen) gegenüber Alteplase. Die Effektivität von Reteplase kann durch die begleitende Gabe von Heparin erheblich verbessert werden. Genau wie Alteplase wird auch Reteplase durch PAI inhibiert (32).

5.3.2.6 Tenekteplase

Tenekteplase (TNK-tPA) entsteht durch eine Punktmutation von t-PA, die an drei bestimmten Stellen des Moleküls mittels „site-directed“- Mutagenese verändert wird und damit andere Eigenschaften erlangt: Die KHHR-Mutation führt zu einer 90-fach stärker ausgeprägten Resistenz gegenüber dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1 (PAI-1), einer 8-fach stärkeren Fibrinselektivität und einer 12-fach stärkeren „Clot“-Selektivität, jeweils verglichen mit der Muttersubstanz. Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit (circa 17 Minuten) kann Tenekteplase als Einfachbolus in circa 10 Sekunden injiziert werden (33).

5.4 Katheterinterventionelle Therapie

Erstes Ziel des invasiven Vorgehens beim akuten Myokardinfarkt ist die Sicherung der Diagnose. In mehr als 90 % der Fälle kann ein thrombotisch verschlossenes Koronargefäß nachgewiesen werden (34).

Es folgt die Platzierung eines Ballons mittels Führungsdraht im Bereich der Stenose / des Verschlusses und nach Aufdehnung des Ballons wird versucht, einen Stent zu platzieren. Dadurch werden eine Fragmentierung des Thrombus und eine Beseitigung der präexistenten Gefäßstenose erreicht. In ca. 90 % der Fälle gelingt es, den Blutfluss im zuvor verschlossenen Gefäß wiederherzustellen (9). Das Ausmaß dieses Blutflusses – ob ungehindert, zögerlich oder gar nicht – wird nach der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Studien-Graduierung in vier Stufen (TIMI 0–3) eingeteilt (35).

5.4.1 Terminologie

Die Ballondilatation (perkutane transluminale Koronarangioplastie-PTCA, mit oder ohne Stentimplantation, allgemeiner deshalb auch perkutane Koronarintervention-PCI genannt) kann bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes in unterschiedlicher Weise eingesetzt werden.

Man unterscheidet:

Primär (oder Direkt)-Dilatation: Ballondilatation als alleinige Therapie, d.h. ohne eine zusätzliche Lysetherapie.

Kombinationen einer Ballondilatation mit einer Fibrinolysetherapie („facilitated“ PCI):

Akut-PCI: Beginn mit intravenöser Lyse und sofort anschließender PCI.

Frühe-PCI: PCI am 1.–2. Tag nach einer Lysetherapie.

Späte-PCI: PCI >2. Tag nach einer Lysetherapie.

„Rescue“-PCI: PCI bei „ineffektiver“ Lysetherapie.

Manchmal wird der Begriff der „facilitated“ PCI auch für die Kombination aus Glykoprotein-IIb/IIIa- Antagonisten mit Primär-Dilatation verwandt (9).

5.4.2 Indikation zur Primär-PCI

Die Primär-Dilatation ist die einzige Option zur Revaskularisation bei einer unklaren diagnostischen Situation und bei Kontraindikationen gegenüber der Fibrinolyse (36, 37). Patienten im kardiogenen Schock profitieren vorrangig von der Primärintervention als von einer Fibrinolyse (9). Für die Fibrinolyse ist eine Senkung der Mortalität nur für einen Zeitraum von 12 Stunden von Symptombeginn bis zum Beginn der Fibrinolyse nachgewiesen. Ob dieses

generelle Zeitlimit von 12 Stunden auch für die Primär-Dilatation gilt, ist unklar. Einzelne Studien sprechen für ein längeres Zeitlimit (38, 39).

5.4.3 Primäre PCI als Routinereperfusionstrategie

Neben den oben genannten Indikationen wird in den letzten Jahren der Vorteil der primären PCI als routinemäßiger Reperfusionstrategie im Vergleich zur Fibrinolyse durch eine Reihe von Studien belegt und als solche Therapiestrategie in den Zentren mit der Möglichkeit der Primärintervention durchgeführt (9). Die Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien zeigt eine Reduktion der Infarktsterblichkeit durch die PCI im Vergleich zu Fibrinolyse um 25 %, die im Langzeitverlauf erhalten bleibt (40-43). Registerdaten von über 100 000 Patienten bestätigen diese Aussage (44). Zusätzlich zur Verbesserung der Überlebensrate reduziert die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse das Schlaganfallrisiko um absolut 1 %, was auf der Vermeidung von Hirnblutungen beruht (9, 41).

Ebenso zeigt sich ein Vorteil für den Endpunkt Reinfarkt-Risiko der Primär-PCI gegenüber der Fibrinolyse. Laut Studien senkt die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse diesen Punkt um mehr als die Hälfte. Die positiven Effekte der Primär-Dilatation bleiben im Langzeitverlauf erhalten (43, 45). Der Vorteil der PCI im Vergleich zur Fibrinolyse war unabhängig davon, ob die Patienten im aufnehmenden Krankenhaus versorgt werden konnten oder zur PCI transportiert werden mussten; der Vorteil war auch unabhängig vom verwendeten Fibrinolytikum in der Vergleichsgruppe (41).

Die Möglichkeit zur Primär-PCI ist derzeit nur bei weniger als 20 % aller Krankenhäuser in Deutschland gegeben, die Herzinfarktpatienten versorgen. Aus diesem Grund muss sich die optimale Behandlungsstrategie nach der lokalen Verfügbarkeit dieser Methode richten. Die empfohlenen Zeitlimits der verschiedenen Reperfusionsmöglichkeiten sind in Tabelle 18 wiedergegeben (9).

Tabelle 18: Zeitlimits der Reperfusionstherapie.

Reperusionsstrategie	Zeitlimit
Erstkontakt bei prästationäre Fibrinolyse („contact to needle“)	< 30 min
Einleitung der Fibrinolyse stationär („door to needle“)	< 30 min
max. tolerabler Zeitverlust PCI versus Lyse	90min
Erstkontakt bis PCI („contact-to-balloon“)	< 120 min
Einleitung der primären PCI („door to balloon“) -mit Ankündigung	< 30 min
Einleitung der primären PCI („door to balloon“) -ohne Ankündigung	< 60 min

5.5 Begleittherapie in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes

5.5.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) bei Infarktpatienten unter Beachtung der absoluten Kontraindikation (z. B. blutendes Ulcus, bekannte Allergie) so früh wie möglich (250–500 mg intravenös) additiv zur Fibrinolyse führt zu einer Reduktion der Sterblichkeit (46-48). Für die Gabe von Clopidogrel beim Myokardinfarkt unabhängig von einer Stentimplantation sprechen die Ergebnisse der CLARITY TIMI 28-Studie (87). Derzeit aber haben diese

Resultate keinen Niederschlag in den Leitlinien zur Behandlung des akuten Coronarsyndroms gefunden (9).

5.5.2 Antithrombine

Das unfraktionierte Heparin wird als Bolus bei Fibrinolyse und geplanter primärer PCI (Streptokinase nach 24 Stunden) gegeben und nach erfolgreicher Reperfusion über mindestens 48 Stunden als Infusion fortgesetzt (15, 48, 49). Die engmaschige Kontrolle der Gerinnung (Ziel aPTT 50–70 s) senkt das Blutungsrisiko (9, 50). Niedermolekulare Heparine verbessern im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin geringfügig die akute Reperfusionsrate und die mittelfristige Offenheitsrate der Fibrinolyse. Das Risiko für intrazerebrale Blutungen in den bisher gebräuchlichen Dosierungen nimmt aber besonders für ältere Patientinnen zu. Für die Gabe von niedermolekularen Heparinen liegen noch keine ausreichenden Daten in Zusammenhang mit primärer PCI vor. Falls niedermolekulare Heparine im Rahmen der Reperfusionsstrategie verabreicht werden, richtet sich die zusätzliche Gabe während PCI nach dem Zeitabstand zum initialen Bolus und der gerinnungswirksamen Begleittherapie.

Das erschwerte Monitoring, Bestimmung von Anti-Faktor Xa und die eingeschränkte Möglichkeit der Antagonisierung wirken sich nachteilig bei der Applizierung der niedermolekularen Heparine aus. Bei niereninsuffizienten Patienten (Männer Serumkreatinin >2,5 mg/dl, Frauen >2,0 mg/dl) wird die Dosis entsprechend angepasst (9).

Direkte Antithrombine (Hirudin, Bivalirudin) haben sich bisher - verglichen mit Heparin - nicht als überlegen erwiesen (9, 51, 52). Bivalirudin in Kombination mit Streptokinase senkte die Reinfarktrate auf Kosten tendenziell höherer Blutungskomplikationen (9, 53).

5.5.3 Betablocker

Die Gabe von Betablockern in der Akutphase wird selten eingesetzt. Die retrospektive Analyse der vorhandenen Daten zeigte eine Reduktion der Mortalität von 4,3 auf 3,7 % (9, 54). Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese Studien vor der Ära der Fibrinolyse bzw. PCI durchgeführt wurden (9). Neuere Analysen unterstützen weniger den routinemäßigen Gebrauch (9, 55, 56). In der Akutphase ist die Betablocker-Gabe bei vorliegender Tachykardie und ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz besonders indiziert (9).

5.5.4 ACE-Hemmer

Für die Patienten mit einer nachgewiesenen linksventrikulären Funktionsstörung im Rahmen der myokardialen Infarzierung ist die Gabe von ACE-Hemmern in den ersten Tagen nach dem Ereignis indiziert. Dadurch wurde eine geringe, aber signifikante Reduktion der 30-Tages-Mortalität erreicht (57-60).

5.5.5 Weitere Substanzen in der Begleittherapie

Für die Nitrate als Bestandteil der routinemäßigen Therapie in der Akutphase zeigt sich keine Veränderung in der Mortalität (58, 59). Der individuelle Einsatz in der Akutphase zur Behandlung von Angina pectoris oder zur Blutdruckregulation bleibt bestehen (9).

Die Metaanalyse zum Einsatz von Calcium-Antagonisten in der akuten Infarktphase zeigt keinen Vorteil bezüglich einer Verringerung der Sterblichkeit

(61). Für die Dihydropyridine zeigten sich langfristig sogar eher nachteilige Effekte(9).

5.6. Komplikationen

5.6.1 Rhythmusstörungen

Arrhythmien und Reizleitungsstörungen sind typische Phänomene in den ersten Stunden des Myokardinfarktes und häufig lebensbedrohlich. Die Notwendigkeit einer speziellen Therapie ist in erster Linie abhängig von der hämodynamischen Auswirkung der Rhythmusstörung. Eine elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation ist indiziert, wenn der Patient infolge der ventrikulären Tachykardie hämodynamisch instabil wird oder Kammerflimmern auftritt. Bei anhaltenden ventrikulären Tachykardien und bei refraktärem Kammerflimmern trotz Defibrillation ist die intravenöse Gabe von Amiodaron (300–900 mg i.v. Bolus) die effektivste und deshalb bevorzugte Substanz. Rhythmusstörungen in der Akutphase des Infarkts (< 48 Std.) haben im Gegensatz zu später auftretenden Rhythmusstörungen keine eigenständige prognostische Bedeutung (9).

Supraventrikuläre Tachykardien sind seltener und können bei hämodynamischer Beeinträchtigung meist durch intravenöse Adenosin-Gabe unter Monitorkontrolle terminiert werden. Vorhofflimmern tritt bei 15–20 % der Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf und wird bei normalen Kammerfrequenzen in der Regel gut toleriert. Nur bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern ist eine Therapie mit Betablockern und ggf. Digitalis notwendig, um die Kammerfrequenz zu verlangsamen. Mit Amiodaron (i.v. Bolus oder Kurzinfusion) gelingt es häufig, das Vorhofflimmern in einen stabilen Sinusrhythmus zu überführen (9, 62). Eine elektrische Kardioversion muss aber in der Akut-Phase aufgrund der hohen Rezidivquote nicht erzwungen werden.

Seltenes Vorhofflattern sollte bei hohen Ventrikelfrequenzen durch Überstimulation (Typ 1) bzw. externe Kardioversion (Typ 2) in den Sinusrhythmus konvertiert werden (9).

Sinusbradykardien sowie AV-Blockierungen I- und II-Typ Mobitz finden sich insbesondere beim Hinterwandinfarkt, die sich bei Bedarf durch die intravenöse Gabe von 0,5 mg Atropin (maximale Dosierung bis 2 mg) auf normale Herzfrequenzen anheben lassen. Nur bei nicht ausreichender Ansprechbarkeit und gleichzeitiger Hypotension ist eine passagere Schrittmachersonde indiziert. Bei den AV-Blockierungen II-Typ Mobitz und AV-Block III sollte frühzeitig eine Schrittmachersonde - vorzugsweise über einen komprimierbaren venösen Zugang (Cubitalvene oder V. jugularis externa) - platziert werden. AV-Blockierungen als Folge von Hinterwandinfarkten sind meist innerhalb von 48 Stunden reversibel und dann keine Indikation zur Versorgung mit einem permanenten Schrittmacher. Tritt bei einem ausgedehnten Vorderwandinfarkt ein totaler AV-Block auf, ist dies prognostisch ungünstig (9).

5.6.2 Herzinsuffizienz und kardiogener Schock

Patienten, die in der Akutphase des Infarktes eine Linksherzinsuffizienz entwickeln, haben eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose (9, 63). Der Schweregrad der Herzinsuffizienz kann mithilfe der Killip-Klassifikation erfasst werden (9, 64).

Der kardiogene Schock ist durch eine periphere Hypoperfusion gekennzeichnet und definiert durch einen systolischen Blutdruck <90 mm Hg, einen linksventrikulären Füllungsdruck >20 mm Hg und einen Herzindex $<1,8$ l \cdot min⁻¹ \cdot m⁻². Vom kardiogenen Schock sollte nur dann gesprochen werden, wenn andere Ursachen für eine Hypotension wie z.B. Hypovolämie, vasovagale Reaktion usw. ausgeschlossen sind. Die meistens erheblich reduzierte linksventrikuläre Funktion kann mit der Echokardiografie beurteilt werden. Zum

hämodynamischen Monitoring sollte ein Pulmonalkatheter benutzt werden. Die kombinierte Gabe von Dopamin und Dobutamin bzw. anderer Katecholamine setzt die Korrektur einer häufig bestehenden Azidose voraus. Eine frühzeitig eingesetzte (möglichst prästationäre) Fibrinolyse oder primäre PCI verringert die Häufigkeit von kardiogenen Schock-Zuständen beim STEMI. Die Kreislaufunterstützung mithilfe der intraaortalen Ballon-Gegenpulsation (IABP) führt nur in Verbindung mit invasiven therapeutischen Maßnahmen wie PCI oder aortokoronarer Bypassoperation zur Senkung der Mortalität. Trotzdem ist die Sterblichkeit mit ca. 50 % bei Infarktpatienten mit kardiogenem Schock hoch (9).

5.6.3 Weitere Infarkt komplikationen

Die Ruptur der freien Wand führt innerhalb weniger Minuten zum Pumpversagen mit pulsloser elektrischer Aktivität (elektromechanische Entkopplung). Eine subakute freie Wandruptur ist gekennzeichnet durch einen hämorrhagischen Perikarderguss mit klinischen Zeichen eines Reinfarktes mit erneuten ST-Streckenhebungen im EKG und kann zur Perikardtamponade führen. Bei Zeichen der Füllungsbehinderung wird zur Entlastung eine sofortige Perikardpunktion vorgenommen, gefolgt von einer chirurgischen Sanierung. (9, 65, 66).

Der postinfarzielle Ventrikelseptumdefekt (VSD) tritt innerhalb der ersten Woche bei 1–2 % aller Infarktpatienten auf und hat ohne chirurgische Therapie eine 1-Jahressterblichkeit von über 90 %. Die Diagnose wird durch ein neues systolisches Herzgeräusch und durch die Echokardiografie und farbkodierte Dopplersonografie gestellt (9,67). Neben pharmakologischen Therapieversuchen mit Vasodilatoren ist die IABP insbesondere bei Schockzuständen als Kreislaufunterstützung das effektivste Therapieverfahren bis zur notfallmäßigen Operation (9, 68, 69). Präoperativ kann eine Koronarangiografie durchgeführt werden, um die Notwendigkeit einer

zusätzlichen Bypass-Versorgung festzustellen. Trotz frühzeitigen, operativen VSD-Verschlusses liegt die Krankenhaussterblichkeit des postinfarziellen VSD immer noch zwischen 25 % und 60 % (9).

Die Entwicklung einer akuten Mitralinsuffizienz ist nach Myokardinfarkt eher häufig und beruht auf folgenden Mechanismen:

- (1) Dilatation des Mitralklappenringes und Klappenhalteapparates aufgrund der postinfarziellen linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion;
- (2) Papillarmuskel-Dysfunktion, insbesondere bei Hinterwandinfarkt;
- (3) Papillarmuskel-Abriss.

Bei höhergradiger Mitralinsuffizienz kommt es zur kardiogenen Schock-Symptomatik mit Lungenödem. Bei Papillarmuskelabriss kommt therapeutisch nur eine sofortige Mitralklappen-Ersatz- oder Rekonstruktionsoperation infrage. Bei ischämischer Papillarmuskeldysfunktion kann versucht werden, durch PCI der Infarktarterie eine hämodynamische Besserung zu erreichen (9).

Eine Perikarditis tritt typischerweise innerhalb der ersten Woche nach dem Infarktereignis auf und ist prognostisch ungünstig. Differentialdiagnostisch ist ein Reinfarkt oder eine Infarktausdehnung auszuschließen. Für eine Perikarditis sprechen der lage- und atemabhängige Schmerz und der Auskultationsbefund eines Perikardreibens. Im EKG finden sich häufig ubiquitär ST-Streckenhebungen konkavförmig aus dem aufsteigenden Schenkel der S-Zacke. Zur Behandlung kann zuerst die ASS-Dosierung erhöht werden. Ein Perikarderguss ist selten. Ein hämorrhagischer Perikarderguss kann im Rahmen der Antikoagulation auftreten. Eine Perikardpunktion ist nur bei echokardiografisch erwiesener hämodynamischer Relevanz notwendig (9).

Echokardiographisch lassen sich bei bis zu 20 % der Patienten, insbesondere nach großem Vorderwandinfarkt, linksventrikuläre wandständige Thromben dokumentieren. Das Embolierisiko ist gering, sofern keine mobilen Anteile vorliegen. Die Gabe von Fibrinolytika kann Embolien auslösen. Deshalb ist therapeutisch eine Antikoagulation mit Heparin und überlappend mit oraler Antikoagulation über 3 bis 6 Monate vorzuziehen (9).

5.7. Erfahrungen mit der Kombination der mechanischen und medikamentösen Reperfusionstrategie

Die medikamentöse Reperfusion thrombotisch verschlossener Koronargefäße mittels Fibrinolysetherapie ist ubiquitär und rasch verfügbar und daher nach wie vor die wichtigste Behandlungsmöglichkeit des akuten ST-Streckenhebungsmyokardinfarktes (ST-Elevation Myocardial Infarction; STEMI). Der akute Myokardinfarkt gehört zu den häufigsten notfallmäßigen Krankheitsbildern, mit denen der Notarzt konfrontiert wird. Die Unterscheidung zwischen NSTEMI und STEMI erfordert dabei das Vorhandensein einer 12-Kanal-EKG-Registrierung. Nur mit deren Hilfe kann der STEMI eindeutig und sicher diagnostiziert werden. Die EKG-Kriterien, die die Grundlage für eine spezifische Therapie durch den Notarzt bilden, sind eine ST-Streckenhebung in mindestens zwei zusammengehörigen Extremitätenableitungen von $> 0,1$ mV und/oder $0,2$ mV in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen und/oder der neu aufgetretene Linksschenkelblock zusammen mit einer infarkttypischen Symptomatik. Beim Vorliegen dieser klar definierten EKG-Kriterien mit entsprechender Klinik sollte unverzüglich eine Reperfusionstherapie eingeleitet werden. Für die Wahl der Strategie ist eine Reihe von Parametern entscheidend. Von herausragender Bedeutung sind dabei die Symptombdauer, die Erreichbarkeit eines qualifizierten Interventionszentrums, die Logistik des Rettungsdienstes, der klinische Zustand des Patienten, das Vorhandensein von Kontraindikationen gegenüber einer Lysetherapie und natürlich die Präferenz des Patienten. Die Fibrinolysetherapie wurde in den vergangenen Jahren an spezialisierten Herzkatheterzentren deutlich seltener durchgeführt, da bei entsprechender Organisation („Door to balloon“ Zeit von < 60 – 90 Minuten; erfahrener Untersucher, „High-volume“ Center) mit der Akutintervention (Akut-PCI, in den meisten Fällen kombiniert mit Stentimplantation) die höchsten Wiedereröffnungsraten (TIMI-Grad 3-Fluß in > 90 %) und die geringsten 30-Tages-Mortalitäts-Ergebnisse (4,5 %) in prospektiven Studien erzielt werden konnten. Die Akut-PCI wird aber in Deutschland in 20 % aller für die Reperfusion in Frage kommenden

Infarktpatienten durchgeführt, sodass Verbesserungen der Fibrinolysetherapie auch weiterhin von Bedeutung für die Patienten sein werden (70).

Die Thrombolyse und Intervention stehen, verfolgt man die Diskussion der Vergangenheit über die optimale Versorgung eines Infarktpatienten, scheinbar in Konkurrenz zueinander; dabei können sie auch als sich ergänzende Maßnahmen angesehen werden. Der entscheidende Vorteil der Thrombolyse ist, dass sie nach Ausschluss von Kontraindikationen auch von in der systemischen Lysetherapie Unerfahrenen jederzeit prähospital, das heißt sofort und noch vor Erreichen des Krankenhauses mit einem entsprechenden Zeit- und damit verbunden auch Myokardgewinn eingesetzt werden kann (71). Sowohl die Thrombolyse als auch die Koronarintervention sind in ihrer Effizienz abhängig von der Dauer der Symptomatik, wobei für die Thrombolyse diese Abhängigkeit einen exponentiellen Verlauf zeigt (21,72). Zur optimalen Versorgung eines Infarktpatienten erscheint die Kombination von prähospitaler Lyse plus PCI also theoretisch sinnvoll. Diese Kombination aus Lysetherapie und unmittelbar im Anschluss durchgeführter Katheterintervention wird als „facilitated PCI“ bezeichnet.

Jede Stunde Zeitverlust bedeutet hierbei in den ersten drei bis vier Stunden nach Symptombeginn eine Halbierung des potenziellen Lysenutzens. Dies steht in direktem Zusammenhang mit der relativ schnellen Stabilisierung und damit Verfestigung des Thrombus, der damit zunehmend weniger zugänglich für die systemisch applizierte Lysetherapie wird. Der Wirksamkeitsverlust der Akutintervention zeigt einen mehr linearen Verlauf. Der Wirksamkeitsverlust bei Intervention hängt im Gegensatz zur Lyse fast ausschließlich von dem Ausmaß der bereits eingetretenen irreversiblen Myokardschädigung ab. Aus dieser Überlegung heraus ergibt sich, dass Patienten mit kurzer Symptombdauer (zwei bis drei Stunden nach Symptombeginn) ideale Kandidaten für eine medikamentöse Reperfusionstherapie sind, wenn diese sofort eingeleitet werden kann, vor allem dann, wenn die Akutintervention nur mit einer Zeitverzögerung durchgeführt werden kann. Für Patienten mit einer längeren Symptombdauer (> 4 Stunden) ist die primäre Intervention die Methode der Wahl (72, 73). Die

überlegene Effizienz der perkutanen Koronarintervention im Verhältnis zur Thrombolyse kommt nur dann zur Geltung, wenn die Verzögerung bis zur Intervention nicht zu lange dauert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verlegung aus einem sogenannten peripheren Krankenhaus in ein Interventionszentrum bezüglich des 3-fach-Endpunktes Tod, Apoplex und Reinfarkt günstiger als die Thrombolyse vor Ort ist. Jedoch wird diese Überlegenheit hauptsächlich vom Endpunkt Reinfarkt getragen. Wenn man diesen Endpunkt separat betrachtet, ist die PCI gegenüber der medikamentösen Reperfusion nicht mehr überlegen. In einer Metaanalyse wurde darüberhinaus gezeigt, dass ein Zeitverlust von höchstens 60 Minuten bis zur Durchführung (Balloninsufflation) - im Vergleich zum Beginn der Thrombolyse – akzeptiert werden kann, um der PCI bezüglich des Endpunktes Tod dennoch eine Überlegenheit zukommen zu lassen. Bezüglich des 3-fach-Endpunktes Tod, Apoplex und Reinfarkt ist ein Zeitverlust von 90 Minuten akzeptabel (75, 76). Einige Daten weisen auf die herausragende Bedeutung dieses Zeitfensters hin. In der PRAGUE 2-Studie wurde gezeigt, dass die durchgeführte Thrombolyse innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn im Hinblick auf den primären Endpunkt Tod, der Intervention absolut gleichwertig war. In der CAPTIM-Studie zeigte sich der Vergleich der prähospital applizierten Lysetherapie gegenüber der Akutintervention bezüglich des Endpunktes Tod sogar überlegen (23, 24, 74-76). Neuere Daten (93) zeigten bei der ASSENT 4-Studie, die frühzeitig abgebrochen worden ist, dass der Unterschied in der Sterblichkeit nicht signifikant ist. Trotzdem ist der primäre Endpunkt - einer Kombination aus Tod, kardiogenem Schock und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz bis zum Tag 90 - signifikant zugunsten der primären PCI Gruppe ausgefallen. Andererseits zeigte die kürzlich publizierte WEST-Study, dass die Kombinationstherapie der anderen Reperfusionen nicht unterlegen war (94).

Eine Kombinationstherapie aus Thrombolyse und Intervention könnte in diesem Szenario als gemeinsame Reperusionsstrategie angesehen werden. Diese kann aus einer Thrombolyse mit routinemäßig gefolgter Intervention bestehen, der sogenannten „facilitated PCI“. Damit ist vor allem bei Patienten

mit kurzer Symptombdauer eine frühe und zumindest teilweise Wiedereröffnung des zunächst verschlossenen Gefäßes möglich. Die anschließende Intervention kann dann den primären Erfolg sichern und stabilisieren. Dadurch kann eine möglichst große Myokardmasse gerettet und somit die Prognose verbessert werden. Eine Ausweitung des „facilitated PCI“ – Verfahrens könnte durch die Kombination einer Thrombolyse in niedriger Dosis mit zusätzlicher Gabe eines GP IIb/IIIa-Antagonisten erreicht werden. Die oben dargestellten Reperfusionsmethoden sind bereits in Registern sowie in kleineren Studien auf ihre Effektivität hin überprüft worden (72, 77-79).

5.8 Ergebnisse - allgemeine Daten des Patientenguts

In zeitlich engem Zusammenhang mit den neu erschienen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms wurde das “Solinger Registry of Acute Myocardial Infarction” – SORAMI im Städtischen Klinikum Solingen in der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin im Jahr 2003 gegründet.

Zielsetzung dieses Registers ist die Dokumentation und Situationsbestimmung der Patientenversorgung in möglichst enger Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und gleichzeitig der Versorgungsoptimierung dieser Patienten in einer Klinik der Maximalversorgung. Im Rahmen der retrospektiven Analyse sind Patienten mit einem akuten Coronarsyndrom [ACS, instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt und ST-Streckenhebungsinfarkt] in unserer Klinik im Zeitraum vom 2002 bis 2004 erfasst worden. Insgesamt beinhaltet das Kollektiv 374 Patienten mit den oben genannten Formen des ACS. Die Daten sind mithilfe eines eigens hierfür angelegten Protokolls erfasst worden. Das Protokoll ist an die Datenerfassungsformulare ähnlicher Register wie ACOS- oder SAMI-Register angelehnt. Aus diesem Kollektiv sind für die hier vorgestellte Arbeit

zwei Subgruppen weiter analysiert worden. In beiden Gruppen zeigten die Patienten Zeichen des ACS im Sinne eines ST-Streckenhebungs-myokardinfarktes.

Die eine Gruppe erhielt als Reperfusionmethode eine Fibrinolyse und beinhaltet 47 Patienten und die andere Gruppe wurde mit reduzierter Lysedosis (10 I.E. r-PA) behandelt; innerhalb 90 min folgte dann für diese Gruppe eine Coronarangiografie. Die zweite Gruppe beinhaltet 14 Patienten (Diagramm 2). Beide Gruppen sind nach der Infarktlokalisierung aufgeteilt worden. Es zeigte sich innerhalb der Gruppen eine ähnliche Verteilung der Infarktlokalisierung. In der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Dosis plus PTCA hatten 57 % einen Vorderwand- und 43 % einen Hinterwandinfarkt, während in der Gruppe mit voller Lysedosis 55 % einen Vorderwand- und 45 % einen Hinterwandinfarkt aufwiesen (Diagramm 3 und Tabelle 2). In Übereinstimmung mit Daten aus anderen Myokardinfarkt-Registern zeigten unsere Patientengruppen einen höheren Anteil an Vorderwandinfarkten (80).

Die Geschlechtsverteilung in den Gruppen (Diagramm 1) ergab in unserem Kollektiv eine überproportionale Beteiligung des männlichen Geschlechts mit 150 % mehr Männern als Frauen in der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ Lysedosis und anschließender Intervention sowie 113 % mehr Männern in der Gruppe mit voller Lysedosis. Eine ähnliche Verteilung mit deutlichem Anteil der männlichen Patienten wird ebenfalls aus anderen Registern und teils großen Infarktstudien berichtet (80, 81). Die Altersverteilung (Tabelle 1) zeigte bei unseren Patienten keinen statistisch fassbaren Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen.

In der Gruppe $\frac{1}{2}$ r-PA plus PTCA wurden alle Patienten einer Coronarangiografie zugeführt. In der Gruppe mit voller Lysedosis sind 91,5 % der Patienten einer Coronarangiografie in weniger als 48 Stunden, wie in den Leitlinien zur Behandlung des ACS-STEMI empfohlen wird, zugeführt worden. Abweichungen von diesem zeitlichen Rahmen in einzelnen Fällen hatten entweder medizinische Gründe oder die Patienten wünschten eine invasive Diagnostik explizit zu einem späteren Zeitpunkt. Durch die invasive Diagnostik

konnte für die jeweilige Gruppe der Koronarstatus ermittelt werden (Tabelle 3). Hierbei zeigte sich eine Differenz zwischen den Gruppen: 1-Gefäß KHK bei 64 % der Patienten mit ½ r-PA-Lysesedosis plus PTCA versus 44 % in der Gruppe mit voller Lysesedosis, 3-Gefäß KHK bei 7% in der Gruppe ½ r-PA plus PTCA versus 19 % in der Gruppe mit voller Lysesedosis.

5.8.1 Ergebnisse - Vitalzeichen und Risikofaktoren bei Aufnahme

Die aufgezeichneten Vitalparameter bei Klinikaufnahme sind ebenfalls im Protokoll erfasst worden. Dabei wurden die systolischen Blutdruckwerte sowie die Herzfrequenzrate der beiden Gruppen verglichen (Tabelle 4). Es wurde kein signifikanter Unterschied dieser beiden Parameter registriert. Weiter sind die atherogenen Risikofaktoren untersucht und deren Verteilung in der jeweiligen Gruppe überprüft worden. Eine entsprechende Darstellung findet sich in Tabelle 5. Hierbei beinhaltet die Gruppe mit ½ r-PA-Dosis + PTCA weniger Patienten mit einer positiven kardialen Anamnese.

5.8.2 Ergebnisse - Definierte Zeitintervalle in den beiden Gruppen und Dauer des stationären Aufenthaltes

Die definierten Zeitintervalle zur Behandlung des ACS mit Zeichen eines ST-Streckenhebungsmyokardinfarktes sind in der Tabelle 18 dargestellt. Diese zeitlichen Begrenzungen wurden in den neuen Leitlinien zur Behandlung des ACS der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Januar 2004 definiert. Die retrospektive Analyse der SORAMI-Patienten beinhaltet ebenso zeitliche Determinanten, wie in der Tabelle 6 dargestellt. Für die Faktoren „Zeit zwischen Schmerzbeginn und Klinikaufnahme“ sowie „Zeit zwischen Klinikaufnahme und Beginn der Lysetherapie“ zeigte sich kein fassbarer Unterschied zwischen den

Gruppen. Die Patienten der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Lyzedosis und PTCA sind deutlich früher als die Gruppe mit voller Lyzedosis in das Herzkatheterlabor gekommen. Dabei brauchten diese Patienten im Durchschnitt 90 Minuten bis zur Balloninsufflation, während Patienten der Gruppe mit voller Lyzedosis im Durchschnitt circa 30 Stunden benötigten. Trotz dieser Zeitunterschiede wurden die Patienten beider Therapiegruppen in enger Anlehnung an die ACS-STEMI-Leitlinien (9) innerhalb der vordefinierten Zeitintervalle einer invasiven Diagnostik unterzogen. Die Dauer des stationären Aufenthaltes ist in der Tabelle 7 wiedergegeben. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.

5.8.3 Ergebnisse - Medikamente

5.8.3.1 Medikation bei Aufnahme und Entlassung

Die Medikamente sind bei der Aufnahme und bei der Entlassung erfasst worden. Außerdem wurde die Gabe von Katecholaminen und Nitraten für beide Gruppen auf der Intensivstation aufgezeichnet (Tabelle 8, Diagramm 4 und 5). Die aufgezeigten Daten für die Medikation bei Aufnahme und Entlassung sind hierbei vergleichbar mit Daten aus anderen Publikationen (81, 84). Die Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Dosis und PTCA hatte einen deutlich erhöhten Anteil an katecholaminpflichtigen Patienten bei der Klinikaufnahme (21 % vs. 7 %). Dadurch erklärt sich auch der geringere Anteil an Patienten in dieser Gruppe, denen Nitrate intravenös bei Klinikaufnahme (Intensivstation) verabreicht wurden (64 % vs. 87 %).

5.8.3.2 Antithrombozytäre Medikation

Beide Patientengruppen haben leitliniengerecht neben der Thrombolyse auch andere gerinnungswirksame Medikamente bekommen. Die Substanzen und die Applikationsweise sind im Diagramm 6 und in der Tabelle 9 dargestellt. Alle Patienten beider Gruppen erhielten unfraktioniertes Heparin. Nach detaillierter Analyse des Zeitpunktes der intravenösen Heparin-Gabe zeigte sich, dass 42 % der Patienten in der Gruppe mit voller Lysedosis das Heparin bereits vom Notarzt verabreicht bekommen hatten - verglichen mit 29 % in der Gruppe mit ½ r-PA und anschließender Intervention. Im Verlauf der Behandlung und in beiden Gruppen durchschnittlich 36 Stunden nach erfolgreicher Revaskularisation bekamen die Patienten der Gruppe mit ½ r-PA-Dosis plus PTCA in 72 % der Fälle fraktioniertes Heparin versus 78 % in der anderen Gruppe. Bei den antithrombozytären Medikamenten, die begleitend zu der Reperfusionstherapie appliziert wurden, ist die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) überprüft worden. Diese Ergebnisse sind im Diagramm 7 und in der Tabelle 10 aufgelistet. In der Gruppe mit ½ r-PA und anschließender PTCA sind 79 % der Patienten mit ASS in intravenöser Form versorgt worden (Notarzt und direkt nach Klinikaufnahme). In der Gruppe mit voller Lysedosis waren es absolut gesehen 10 % weniger (69 %), die eine rasche ASS-Gabe erhielten. Diese Differenz von 10 % erklärt sich unter Berücksichtigung der Daten bezüglich der Vormedikation der Patienten. Aufgrund des erhöhten Anteils an Patienten mit einer kardialen Voranamnese in der Gruppe mit voller Lysedosis zeigte sich ebenfalls ein höherer Anteil an Patienten, die in der Vormedikation bereits ASS eingenommen hatten, nämlich 24 % der Patienten gegenüber 14 % in der Gruppe mit ½ r-PA und anschließender PTCA. Das Diagramm 8 und die Tabelle 11 zeigen die Daten der Clopidogrel-Gabe. In der Gruppe mit ½ r-PA Dosis und PTCA wurde zu 80 % eine Clopidogrel-Gabe durchgeführt (72 % vor und 8 % nach der PTCA) und in der Gruppe mit voller Lysedosis zu 72 % (58 % vor und 14 % nach der PTCA). Für die GP IIb/IIIa-Antagonisten-Gabe zeigte sich, wie im Diagramm 9 und Tabelle 12 aufgelistet, dass in der Gruppe mit ½ r-

PA-Dosis und anschließender PTCA 50 % der Patienten nach dem Thrombolytikum einen GP IIb/IIIa-Antagonisten erhielten - verglichen mit 8,5 % der Patienten in der Gruppe mit voller Lysedosis. Dieses Procedere - Gabe von einem GP IIb/IIIa-Antagonisten nach reduzierter Lysedosis - wurde auch nach den Ergebnissen anderer Studien als profitabel für die Patienten mit dem oben genannten Reperfusionsschema dargestellt (82, 83, 95).

5.8.4 Krankheitsverlauf und 30-Tages-Mortalität

Der Krankheitsverlauf in beiden Gruppen beinhaltet verschiedene Aspekte, die retrospektiv im SORAMI-Protokoll erfasst und analysiert worden sind und in der Tabelle 13 dargestellt werden. Unter der Therapieform mit $\frac{1}{2}$ Lysedosis und anschließender Intervention war kein relevanter Anstieg der Blutungen zu beobachten (Gesamtzahl 6 % vs. 8 %). Bezüglich der registrierten Daten für Apoplex und hypoxisches Hirnödem wurde ein Anstieg in der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Dosis und anschließender Intervention beobachtet. Für diese Gruppe könnte der Unterschied möglicherweise durch einen deutlich höheren Anteil an kreislaufinstabilen Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme erklärt werden. Für den Beobachtungspunkt Reinfarkt wurde der Trend eines Anstiegs in der Gruppe mit reduzierter Lysedosis und anschließender Intervention registriert (6 % vs. 8 %). Insgesamt zeigte jedoch die Gruppe mit $\frac{1}{2}$ Lysedosis und Intervention einen positiveren klinischen Verlauf als die Vergleichsgruppe (18 % vs. 34 %), obwohl sie initial eine schlechtere klinische Symptomatik aufwies. Dabei wird der klinische Verlauf durch die Summe der Faktoren kardiogener Schock, Killip Klasse > 1, arterielle Hypotonie, AV Block (Grad II oder III), Kammerflimmern, Asystolie, elektromechanische Dissoziation und Reanimation definiert. Die einzelnen prozentualen Datenverteilungen für die genannten Punkte sind in der Tabelle 13 dargestellt, woraus sich als Trend deutlich erkennen lässt, dass die Patienten in der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Lysedosis

und anschließender Intervention einen niedrigeren Anteil an kreislaufinstabilen Patienten – im Gegensatz zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme – aufwiesen.

Diese Faktoren beeinflussen Therapieform, Therapieverlauf und Dauer des stationären Aufenthaltes. Die erhobenen Daten über den Krankheitsverlauf aus diesem Register zeigen für die Punkte Blutung, Reinfarkt und Apoplex eine ähnliche Verteilung, wie bereits in prospektiven Studien eruiert wurde (11, 21-24, 26, 27).

Die Durchführung weiterer invasiver Maßnahmen ist ebenfalls untersucht worden und ist in der Tabelle 14 dargestellt. Wiederum zeigt sich ein günstiger Verlauf bei der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ Lyse-dosis und PTCA, verglichen mit der anderen Infarktgruppe. 7 % der Patienten aus der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA Dosis und Intervention hatten im Verlauf eine erneuerte Intervention, wohingegen 19 % der Patienten aus der Vergleichsgruppe nach Lysetherapie eine Intervention im Sinne einer „Rescue PCI und Stentimplantation“ hatten.

Bei der 30-Tages-Mortalität stellt sich eine relative Reduktion von 30 % zugunsten der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA Dosis und anschließender Intervention dar (Diagramm 10).

5.8.5 Ergebnisse - Coronarangiografische Daten

In der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Dosis + PTCA wurden alle Patienten, wie bereits erwähnt, innerhalb 90 Minuten nach Einleitung der pharmakologischen Reperfusion einer Coronarangiografie zugeführt. 91,5 % der Patienten mit voller Lyse-dosis sind in weniger als 48 Stunden coronarangiografiert worden. In der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ Lyse-dosis plus Intervention ist ein deutlich höherer Anteil an einer PTCA (86 % vs. 57 %, Tabelle 15) mit Stentimplantation (71 % vs. 47 %, Tabelle 15) zu verzeichnen. Dies könnte eventuell dadurch erklärt werden, dass die gleiche Gruppe einen 3-fach höheren Anteil an katecholaminpflichtigen Patienten vor der Intervention aufwies und somit eine deutlichere hämodynamische Kompromittierung aufgrund der Coronarpathologie bestand,

verglichen mit der Gruppe mit voller Lysedosis. Eine ähnliche Verteilung der Daten ergibt sich nach Erhebung der TIMI-Thrombus-Klassifikation und des Koronarflusses ebenfalls nach der TIMI-Klassifikation. Wir registrierten einen höheren Anteil an Patienten in der Gruppe mit voller Lysedosis für die Klassifikationen TIMI-Thrombus-Grade 1 bis 5 (78 % vs. 50 %, Tabelle 16). Trotz einer ausgeprägten Gerinnungsaktivierung, wie die Daten aus der TIMI Thrombus Graduierung zeigen, hatten die Patienten in der Gruppe mit ½ Lysedosis einen erhöhten Anteil an Patienten, die vor Intervention einen TIMI-Fluss-Grad III aufwiesen (28 % vs. 14 %, Diagramm 11). Schließlich konnte in der gleichen Gruppe an einer größeren Anzahl von Patienten ein TIMI-III-Fluss wiederhergestellt werden (92 % vs. 60 %, Diagramm 11). Aus dem Diagramm 12 lässt sich zusätzlich eruieren, dass die Gruppe mit ½ Lysedosis und anschließender Intervention einen niedrigeren Anteil an verschlossenen Koronargefäßen aufwies (7 % vs. 19 %). Arbeiten über kleinere Kollektive mit der Frage des Vergleichs zwischen „facilitated PCI“ und etablierter Reperfusionsmethoden zeigten bezüglich der Effektivität der Kombination einer reduzierten Lysedosis und anschließender Intervention mit den jeweiligen Vergleichsgruppen ähnliche oder sogar tendenziell bessere Reperfusionsergebnisse (82, 83).

5.8.6 Ergebnisse - EKG-Registrierung

EKG-Aufzeichnungen bei Aufnahme und im weiteren Verlauf wurden ausgewertet. EKG-Veränderungen sowohl unter als auch nach der Reperfusionstherapie sind nach folgendem zeitlichen Ablauf im SORAMI-Protokoll erfasst worden. Hier wurde besonders auf die ST-Strecken-Resolution fokussiert und zwar nach dem zeitlichen Ablauf 60 bis 90 Minuten (Diagramm 13), 6 bis 12, 24 bis 48 Stunden und 5 bis 7 Tage nach Aufnahme. Die ST-Strecken-Resolution wird nach der TIMI Trials Classifikation definiert und beinhaltet die bereits weiter vorne erwähnte Differenzierung.

Durch die oben genannten Datenauswertungen wird erkennbar, dass die Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA-Dosis und anschließender Intervention in den ersten 6 bis 12 Stunden nach Einleitung einer Reperfusionstherapie eine höhere Anzahl an Patienten mit kompletter ST-Strecken-Resolution (78 % vs. 55 %) aufwies. Analysen aus anderen Kollektiven bezüglich des prädiktiven Wertes der ST-Strecken-Resolution zeigten einen „Cut-Off“ Wert für die ST-Strecken-Resolution bei 50 % des Ausgangswertes. Erst nach dieser Resolution der ST-Strecken gab es einen positiven Effekt in der 30-Tages-Mortalität (85). In unseren Vergleichskollektiven zeigten 92 % der Patienten in der Gruppe mit $\frac{1}{2}$ r-PA +PTCA vs. 85 % in der Gruppe mit voller Lysedosis diesen Grad der ST-Strecken-Resolution in den ersten 6 bis 12 Stunden nach Einleitung der Reperfusionstherapie. Der TIMI myokardialer Perfusionsgrad (TMPG) und die ST-Strecken-Resolution reflektieren die Reperfusion und sind mit der Sterblichkeit nach Thrombolyse beim Herzinfarkt assoziiert. Dies kann eine pathophysiologische Verbindung sein zwischen früher Wiederherstellung der Gewebereperfusion und Reduktion der nachfolgenden Infarktgröße und kann teilweise erklären, warum diese frühen angiografischen und elektrokardiografischen Messeinheiten mit einem langfristigen Überleben assoziiert sind (86, 88, 89).

5.8.7 Ergebnisse - Laborparameter

Verschiedene Laborparameter wurden bei Aufnahme sowie im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes bestimmt. Es wurden die Aufnahmedaten sowie die Daten nach 60 bis 90 Minuten, 4 bis 6, 12, 24 bis 48 Stunden, 5 bis 7 Tagen und zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten retrospektiv untersucht. Daraus resultierte ein zeitlicher Verlauf der einzelnen Laborparameter, wie die Diagramme 14 bis 21 zeigen. Im Diagramm 14 zeigt sich eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen bezüglich der sogenannten „peak“ oder maximalen Creatinin Kinase (CK) und zwar 24 bis 48 Stunden nach Aufnahme.

Ebenfalls für den gleichen Zeitraum zeigten die Gruppen einen signifikanten Unterschied in dem myokardialen Anteil der Creatinin Kinase (CK-MB, Diagramm 15). Die Gruppe mit ½ r-PA-Lysesedosis und PTCA zeigte einen deutlichen Unterschied gegenüber der Gruppe mit voller Lysesedosis. 24 bis 48 Stunden nach Aufnahme wurde in der Gruppe ½ r-PA-Lysesedosis und anschließender Intervention eine höhere Freisetzung an CK und CK-MB beobachtet. Dies kann als Zeichen für wiederhergestellte mikrozirkulatorische Flussverhältnisse gewertet werden (83, 85, 88, 89). Weitere erfasste Laborparameter zeigten in ihrem Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

6. Limitationen

Bei den Limitationen dieser Untersuchung sollten folgende Aspekte Berücksichtigung finden. Es handelt sich zum einen um ein Register mit entsprechenden Einschränkungen und nicht um eine prospektiv, randomisiert durchgeführte Studie. Zum anderen handelt es sich bei den beiden Gruppen um ein nicht ganz homogenes Patientenkollektiv. Die Subgruppen-Analyse erfasste unter anderem zwei Gruppen unterschiedlicher Größe. Jedoch spiegelt die Zusammensetzung des Patientenkollektives mehr die täglichen und damit realen Bedingungen wider. Die dargestellten Ergebnisse können aufgrund dieser genannten Limitationen nur als Trend verstanden werden. Größere prospektive Analysen mit „facilitated PCI“ in der Form, wie sie in dieser Datenanalyse dargestellt worden ist, sollten zur Evaluierung des Stellenwertes folgen.

7. Zusammenfassung

374 Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind im Zeitraum 2002 - 2004 retrospektiv in das aktuelle Register eingeschlossen und ausgewertet worden. Dieses Kollektiv besteht aus Patienten mit NSTEMI und STEMI; als Subgruppenanalyse wurden Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt gesondert ausgewertet. Hiervon wurden zwei Gruppen genauer analysiert, wobei die erste Gruppe 14 Patienten mit halber r-PA-Dosis und anschließender invasiver Diagnostik und die zweite Gruppe 47 Patienten mit primärer fibrinolytischer Therapie beinhaltete. Alle Patienten erhielten eine Standardmedikation mit Aspirin und Heparin.

Die Datenanalyse aus diesem Register zeigt, dass das Kollektiv mit halber Dosis Lyse und anschließender PTCA zwar als Trend eine geringe Erhöhung an kleineren, nicht transfusionspflichtigen Blutungen zeigte, jedoch einen günstigeren klinischen Verlauf bezüglich der kardialen Stabilität gegenüber der Gruppe mit voller Dosis Thrombolytikum hatte. Dieser Trend zeigte sich ebenfalls in der Anzahl der Patienten mit einem TIMI III-Fluss in dieser Gruppe und für die 30-Tages Mortalität. Diese Tendenz könnte eventuell dadurch erklärt werden, dass diese Gruppe trotz eines höheren Anteils katecholaminpflichtiger Patienten bei Aufnahme einen günstigeren klinischen Verlauf zeigte als Resultat einer wiederhergestellten epi- und myokardialen Reperfusion. Hierfür sprechen die schnelle ST-Strecken-Resolution innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach Einleitung der Therapie, ebenso wie die sogenannte „Auswasch-“ oder „Peak –CK“ in der Messung 24-48 Stunden nach der Aufnahme, die einen signifikanten Unterschied zeigten.

Das Therapieregime mit halber Lysedosis mit anschließender perkutaner Koronarintervention stellt nach unseren ersten Erfahrungen eine durchführbare und relativ sichere, alternative Reperfusionsstrategie für ausgewählte Patienten mit STEMI dar, die beispielsweise unangemeldet die Klinik aufsuchen und bei fehlender Möglichkeit für eine Primär-PTCA innerhalb von 90 Minuten. Die in diesem Register als Trend zu beobachtenden bessere Ergebnisse für die

Gruppe mit der Kombinationsmethode – im Vergleich zur ASSENT 4-Studie – könnten einerseits dadurch erklärt werden, dass hier eine reduzierte Lysedosis benutzt worden ist. Andererseits wurde in Anlehnung an die Empfehlungen der DGK zur Behandlung des ACS innerhalb der vorgeschriebenen zeitlichen Limitationen eine Reperfusionstherapie eingeleitet.

Da dies Registerdaten an einem kleineren Kollektiv sind, sollten zur Verifikation dieses Reperusionsregimes größer angelegte prospektive Untersuchungen folgen.

8. Literaturverzeichnis

1. Schubert-Bethke (1997): Lehrbuch der Pathologie 373-374, Springer Verlag.
2. Libby, P (2002): Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 868–74.
3. Imhof Armin, Koenig Wolfgang (2003): Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. *Cardiovasc.* 7, 30-32.
4. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, JR. & Gimbrone MA, JR (1994).: Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 94, 885–91.
5. Libby, P (2001): Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104, 365–72.
6. The Task Force on the Management of the Acute Myocardial Infarction of the ESC (2003): Management of the acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 24, 24-68.
7. Davies, MJ (2000): The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 83, 361-6.
8. Falk, E (1995): Coronary plaque disruption. *Circulation* 92, 657-72.
9. Hamm, CW (2004): Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: ACS mit persistierender ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 324–341.
10. Otto LA, Aufderheide TP (1994): Evaluation of ST segment elevation criteria for the prehospital electrocardiographic diagnosis for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2,17–24.
11. Armstrong PW, Wagner G, Goodman SG, Van De Werf F, Granger C, Wallentin L, Fu Y; ASSENT 3 Investigators (2003): ST segment resolution in ASSENT 3: insights into the role of three different treatment strategies for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 24,1515–1522.
12. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P et al (1998): Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST-Segment Monitoring Substudy. *J Am Coll Cardiol* 31, 783–789.
13. Schöder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schöder R (2001): Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 358,1479–1486.

14. Schöder R, Wegscheider K, Schöder K, Dissmann R et al (1995): Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolysis (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 26,1657–1664.
15. De Bono D, Simoons ML, Tijssen J et al (1992): Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 67,122–128.
16. Abschlussbericht des Ausschusses Krankenhaus nach § 137c SGB V, Indikation Myokardinfarkt. Bundesanzeiger Nr. 240, vom 23. Dezember 2003, Seite 26001.
17. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen zu „Über-, Unter- und Fehlversorgung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung“ – DGK 2001 (www.dgkardio.org).
18. Jahresberichte der KKH 2004, Prävention, Herzgesund, KKH Kaufmännische Krankenkasse, Karl-Wiechert-Allee 61, 30625 Hannover.
19. Arntz HR, Tebbe U, Schuster HP, Sauer G, Meyer J (2000): Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase. *Z Kardiol* 89, 364–372.
20. C. W. Hamm (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung *Z Kardiol* 93, 72–90.
21. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW et al (1996): Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 348, 771–775.
22. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ (2000): Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 283, 2686–2692.
23. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J (2002): Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. *Lancet* 360, 825–829.
24. Steg PG, Bonnefoy E, Chaubaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P (2003): Impact of time to treatment on mortality

- after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation* 108,2851–2856.
25. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators (2003): Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE- 2. *Eur Heart J* 24, 94–104.
 26. The European Myocardial Infarction Project Group (1993): Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329, 383–389.
 27. Rawles J (2003): GREAT: 10 year survival of patients with suspected acute myocardial infarction in a randomised comparison of prehospital and hospital thrombolysis. *Heart* 89, 563–564.
 28. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS et al (1997): Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 95, 2508–2516.
 29. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group (1994): Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343, 311–322.
 30. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G (1992): The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 327,1–6.
 31. White H (2000): Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 356, 2028–2030.
 32. Dietrich C. Gulba. Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie 42-49. Thieme Verlag 2001.
 33. Huber K (2002): Tenecteplase (TNK-tPA) - ein neues Fibrinolytikum mit herausragenden Eigenschaften: Einzelbolusgabe hohe Fibrinspezifität PAI-1-Resistenz körperrgewichtsadaptierte Dosierung und geringe Blutungsrate für Hochrisikopatienten. *Journal für Kardiologie*; 9 (10), 452-454.
 34. DeWood MA, Spores J, Notske R et al (1980): Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303, 897–902.

35. TIMI Study Group (1985): The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 312, 932–936.
36. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M et al (1998): A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 32, 596–605.
37. Zahn R, Schuster S, Schiele R et al (1999): Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 46, 127–133.
38. Elad Y, French WJ, Shavelle DM et al (2002): Primary angioplasty and selection bias in patients presenting late (> 12 h) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 39, 826–833.
39. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ et al (1999): Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 99, 1548–1554.
40. Grines CL, Patel A, Zijlstra F et al (2003): Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 145, 47–57.
41. Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003): Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361, 13–20.
42. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al (1997): Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 278, 2093–2098.
43. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al (1999): Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341, 1413–1419.
44. Zahn R, Schiele R, Schneider S et al (2001): Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of >12–24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Invasive Cardiol* 13, 367–372.

45. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D et al (1999): Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 33, 640–646.
46. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002): Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 103–105.
47. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988): Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 349–360.
48. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO II b) Angioplasty Substudy Investigators (1997): A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336, 1621–1628.
49. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM (1990): A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med* 323, 1433–1437.
50. Giugliano R, McCabe CH, Antman EM et al (2001): The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 141, 742–750.
51. Antman EM (1996): Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 94, 911–921.
52. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators (1996): A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335, 775–782.
53. White H; The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators (2001): Thrombinspecific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial *Lancet* 358, 1855– 1863.
54. Yusuf S, Lessem J, Jha O et al (1993): Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 11(Suppl), S61–73.

55. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J (1999): Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318, 1730–1737.
56. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB et al (1998): Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 32, 634–640.
57. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al (2000): Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 355, 1575–1581.
58. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (1994): GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343, 1115–1122.
59. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995): ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345, 669–685.
60. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G (1997): Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 96, 4239–4245.
61. Yusuf S, Held P, Furberg C (1991): Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 67, 1295–1297.
62. Cowan JC, Gardiner P, Reid DS, Newell DJ, Campbell RW (1986): Amiodarone in the management of atrial fibrillation complicating myocardial infarction. *Br J Clin Pract (Suppl)* 44, 155–163.
63. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H et al (1988): Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61, 1165–1171.
64. Killip T, Kimball JT (1967): Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20, 457–464.
65. Lengyel M, Pál M (1996): Long-term survival of post-infarction free wall rupture without operation. *Eur Heart J* 17, 1769–1770.

66. Pollak H, Diez W, Spiel R, Enenkel W, Mlczoch J (1993): Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 14, 640–648.
67. Topaz O, Taylor AL (1992): Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 93, 683–688.
68. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ (1992): Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 70, 147–151.
69. Piwnica A (1995): Update in surgical treatment of acute post-infarction ventricular septal defects and myocardial regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 9, 117–119.
70. Pichelmayer O (2003): Symposium "Akuter Myokardinfarkt" - 10. Kongreß der Österr. Ges. für Notfall- und Katastrophenmedizin 2003, Wien: Aktuelle Entwicklungen in der Infarkttherapie. *Journal für Kardiologie* 10 (11), 517-518.
71. Huber K (2002): Aktuelle Lysestrategie beim Myokardinfarkt: Welche Möglichkeiten? Welche Begleittherapie? *Journal für Kardiologie* 9 (Supplementum C), 6-7.
72. Lutz Nibbe (2004): Konzepte und praktische Umsetzung der Lysetherapie bei akutem Myokardinfarkt im Notarztdienst 39. Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg vom 30. Januar bis zum 1. Februar 2004 in Stuttgart.
73. Ellen C Keeley, Judith A Boura, Cindy L Grines (2003): Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361, 13–20.
74. Hoffmeister H.M (2005): Herzinfarkt und Schlaganfall. *Notfall und Hausarztmedizin* 31, (5); 201.
75. Arntz H.-R (2005): Prähospital Lyse des akuten Herzinfarkts, *Notfall und Hausarztmedizin* 31, 202-206.
76. De Luca G, Suryapranata H et al. (2004): Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 109 (10), 1223-1225.
77. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G (2003): Transfer for primary angioplasty versus intermediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 108, 1809-1814.

78. Nallamothu B et al. (2003): Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 92, 824-826.
79. Widimský P, Budešínský T, Voráč D, Groch L, Želízko M, Aschermann M, Branny M, Formánek J and P, on behalf of the 'PRAGUE' Study Group Investigators (2003): Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2, *Eur Heart J* 24, 94-104.
80. Loubeyre C, Lefevre T, Louvard Y et al. (2001) : Outcome after combined reperfusion therapy for acute myocardial infarction, combining pre-hospital thrombolysis with immediate percutaneous coronary intervention and stent. *Eur Heart J* 22(13), 1128-1135.
81. Danchin N, Blanchard D, Steg PG et al. (2004) : USIC 2000 Investigators Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 110, 1909-1915.
82. Elliott M, Antman EM, Robert P, Giugliano SM, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Jennifer Adgey A.A., Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 Investigators (1999): Abciximab Facilitates the Rate and Extent of Thrombolysis Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 99, 2720-2732.
83. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Robert P, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 Investigators (2000): Abciximab Improves Both Epicardial Flow and Myocardial Reperfusion in ST-Elevation Myocardial Infarction Observations from the TIMI 14 Trial *Circulation* 101, 239-243.
84. Maier B, Theres H, Behrens S, Kuckuck H, Thimme W, (2004): Unterschiede in der Umsetzung einer leitliniengerechten Therapie und in der Krankenhausletalität bei Patienten und Patientinnen mit einem akuten Herzinfarkt Ergebnisse des Berliner Herzinfarktregister (BHIR) GAA 2004 in Jena.
85. Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P, Novikov I, Agranat O, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H, (1998): The Distinction Between Coronary and Myocardial Reperfusion After Thrombolytic Therapy by Clinical Markers of Reperfusion *JACC* Vol. 32, No. 5, 1326–30.

86. Thiele H, Engelmann L, Storch W, et al, University of Leipzig (Leipzig, Germany), on behalf of the Leipzig Prehospital Fibrinolysis Study Group European Society of Cardiology Congress (2004): Randomized Comparison of Prehospital Combination Fibrinolysis vs Prehospital Initiated Facilitated PCI in AMI: Final Results , München 2004.
87. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, and Braunwald E, for the CLARITY–TIMI 28 Investigators (2005): Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.* 352, 1179-89.
88. Johanson P, Jernber T, Gunnarsson G, Lindahl B, Wallentin L, Dellborg M, (2003): Prognostic value of ST-segment resolution—when and what to measure *European Heart Journal* 24, 337–345.
89. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, Asfour A, Borzak S, Gourlay SG, Barron HV, Gibbons RJ, Gibson CM, for the Limitation of Myocardial Injury following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (LIMIT AMI) Study Group (2002): TIMI Myocardial Perfusion Grade and ST Segment Resolution: Association With Infarct Size as Assessed by Single Photon Emission Computed Tomography Imaging. *Circulation* 105, 282-285.
90. The TIMI Trials 1984-1002, Eugene Braunwald, M.D, TIMI Study Group Brigham and Women's Hospital 350 Longwood Avenue, Boston, MA 02115. www.timi.org.
91. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. *Dtsch. Med. Wschr.* 126 (2001) 201–238.
92. Guidelines Committee (2003): European Society of Hypertension/European Society of Cardiology: Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 21, 1011–105.
93. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators (2006): Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI) *Lancet* 367, 569–78.
94. Philippe Gabriel Steg and Nicolas Danchin (2006): WEST Study: new data on the integration of early thrombolysis and mechanical intervention in the early management of STEMI *Eur. Heart J.* 27, 1530-1538.

95. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group Trial (2000): Abciximab With and Without Low-Dose Reteplase for Acute Myocardial Infarction Circulation 101, 2788-2794.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. H.M. Hoffmeister, Chefarzt der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin des Städtischen Klinikums Solingen, für die freundliche Überlassung des Themas und die gute Betreuung, bedanken.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. S. Szabo für die gute Betreuung, die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die Korrektur und dafür, dass er mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, danken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch besonders bei meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums bedanken.

Lebenslauf

Angabe zur Person:

Name: Oikonomopoulos
Vorname: Thomas
Geburtstag: 05.09.1970
Geburtsort: Thessaloniki, Griechenland
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

09/1976 – 06/1982: Grundschule in Alexandria, Griechenland
09/1982 – 06/1985: Gymnasium in Alexandria
09/1985 – 06/1988: Lyceum in Alexandria
06/1988: Abitur

Medizinische Ausbildung:

04/1992 – 09/1994: Vorklinisches Studium an der Universität Essen
09/1994 : Physikum an der Universität Essen
10/1994 – 05/1999: Klinisches Studium an der Universität Essen
08/1996: 1. Staatsexamen
08/1998: 2. Staatsexamen
15.10.1998 – 15.08.1999: Praktisches Jahr im Klinikum Duisburg
23. 11. 1999: 3. Staatsexamen
01/2000 – 06/2001: Arzt im Praktikum im Herzzentrum Duisburg, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Chefarzt Professor Dr. A. Krian
seit 15.07.2001: Assistenzarzt in der der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin des Städtischen Klinikums Solingen, Chefarzt Professor Dr. H.M. Hoffmeister