

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Die aktuelle Therapie des akuten Koronarsyndroms -
ein Jahr an der Medizinischen Klinik
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Martin Lange
aus Herford

Würzburg, Juni 2002

Referent: Professor Dr. med. H. Langenfeld
Korreferent: Professor Dr. med. O. Elert
Dekan: Professor Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2002

Der Promovend ist Arzt.

meiner Familie



**-speziell meinem Vater und meinem Großvater-
in Dankbarkeit zugeeignet**

1	EINLEITUNG.....	1
2	PATIENTEN UND METHODIK	2
2.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	2
2.2	DATENERHEBUNG.....	2
2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	2
2.4	QUALITÄTSSICHERUNG.....	3
2.5	VERLAUFSERFASSUNG.....	4
2.6	DIAGNOSEKRITERIEN DES AKUTEN KORONARSYNDROMS	4
2.7	ELEKTROKARDIOGRAPHIE	6
2.8	LABORCHEMISCHE MARKER.....	9
2.9	ECHOKARDIOGRAPHIE	11
2.10	KORONARANGIOGRAPHIE	11
2.11	KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	13
2.12	VORERKRANKUNGEN UND VORMEDIKATION.....	14
2.13	BEGLEITMEDIKATION	14
2.14	THROMBOLYSE THERAPIE.....	15
2.15	PERKUTANE TRANSLUMINALE KORONARANGIOPLASTIE	16
2.16	KOMPLIKATIONEN	18
3	ERGEBNISSE.....	18
3.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN	18
3.2	PRÄKLINISCHE VERZÖGERUNGSZEIT	20
3.3	RISIKOFAKTOREN	20
3.4	DIAGNOSTIK DER INSTABILEN ANGINA PECTORIS UND DES NICHT- TRANSMURALEN INFARKTES.....	25
3.5	DIAGNOSTIK DES AKUTEN MYOKARDINFARKTES	26
3.6	VORMEDIKATION.....	33
3.7	MEDIKAMENTÖSE BASISTHERAPIE	34
3.8	THROMBOLYSE THERAPIE.....	37
3.9	PERKUTANE TRANSLUMINALE KORONARANGIOPLASTIE	39
4	DISKUSSION	44

4.1	RISIKOFAKTOREN UND DEREN PRÄVENTION.....	44
4.2	LATENZ VOM ERSTEN SYMPTOM BIS ZUR INTERVENTIONELLEN THERAPIE.....	48
4.3	INSTABILE ANGINA PECTORIS.....	51
4.3.1	DIAGNOSTIK.....	51
4.3.2	MEDIKAMENTÖSE UND INTERVENTIONELLE THERAPIE.....	52
4.4	AKUTER MYOKARDINFARKT.....	54
4.4.1	DIAGNOSTIK.....	54
4.4.2	KONSERVATIVE THERAPIE.....	55
4.4.3	THROMBOLYSE.....	57
4.4.4	AKUT-PTCA.....	60
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
6	LITERATURANGABEN.....	67

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK), als Manifestation der Arteriosklerose der Koronararterien, ist nach wie vor die häufigste Todesursache in den westlichen Industriestaaten. In Deutschland sterben jährlich schätzungsweise 180.000 Menschen an den Folgen eines Myokardinfarktes [1]. Ungefähr ein Viertel aller unter 65-jährigen Männer erleiden kardiovaskuläre Ereignisse, bei denen über 65 Jahren sind es sogar knapp die Hälfte [2]. Zu den akuten Koronarsyndromen werden heute die instabile Angina pectoris, der Nicht-Q-Zacken- und der Q-Zacken-Infarkt und der koronar bedingte plötzliche Herztod gezählt.

Das grundlegende Behandlungsziel der instabilen Angina pectoris ist, die Entwicklung zum Myokardinfarkt zu verhindern und ein symptomarmes Intervall zu erreichen. Therapieprinzip des Myokardinfarktes ist die Behandlung der akuten Erkrankung und die Verminderung ihrer Folgen. Durch eine Verbesserung der Diagnose, der Therapie und durch Risikoreduktion gelingt es seit den 80er Jahren, die Inzidenz und Letalität koronarer Herzerkrankungen zwar langsam, aber kontinuierlich zu senken [3]. Eine Fülle differenzierter medikamentöser und invasiver Behandlungsstrategien sind dazu inzwischen vorhanden.

Die medikamentöse Basistherapie setzt sich überwiegend aus den mehr symptomatisch wirksamen antiischämischen, und den kausal angreifenden antithrombotischen und antithrombozytären Substanzen zusammen. Bedeutende Erfolge werden vor allem durch die seit 1983 für diese Indikation eingesetzte Acetylsalicylsäure erzielt [4]. Weitere prognostische Verbesserungen erbringen die erst seit Mitte der neunziger Jahre verwendeten und zur Zeit viel diskutierten Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten [5].

Zur Beseitigung des Koronarverschlusses stehen an akut-interventionellen Optionen zum einen die schon 1958 erstmals von Fletcher durchgeführte [6] und seit 1987 als Standardtherapie geltende [7, 8] medikamentöse Thrombolyse zur Verfügung. Zum anderen wird als invasive Maßnahme inzwischen vermehrt die zum ersten Mal 1977 durch Grüntzig [9] erfolgte perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) angewandt. Diese ist 1987 mit der Einführung der koronaren Stentimplantation durch Sigwart [10] entscheidend verbessert worden. Als chirurgische Maßnahme besteht im Intervall die Möglichkeit der aortokoronaren Bypass-Operation.

Ziel der vorliegenden prospektiven Arbeit ist es, zu der aktuellen Diskussion um Thrombolyse oder Akut-PTCA und den Einsatz neuer Begleitmedikamente beizutragen. Dies wird anhand eines Vergleiches der Therapieoptionen des akuten Koronarsyndroms dargelegt. Zusätzliche Berücksichtigung erfährt der Wandel der interventionellen Akuttherapie des Myokardinfarktes im Studienzeitraum an der Julius-Maximilians-Universitätsklinik Würzburg.

2 Patienten und Methodik

2.1 Einschlusskriterien

Im Rahmen einer prospektiven Erhebung wurden alle Patienten erfasst, bei denen im Zeitraum vom 01.11.1998 bis einschließlich 31.10.1999 der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, bei Aufnahme auf die Medizinische Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg, bestand. Eingeschlossen wurden nur die Patienten, die durch den Hausarzt, den Notarzt oder selbst kamen, jedoch keine Sekundär-Verlegungen aus anderen Krankenhäusern.

Es konnten 412 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden, wobei sich für 165 dieser die Diagnose eines Myokardinfarktes bestätigte.

2.2 Datenerhebung

Zur Datenerfassung dienten die direkte Befragung der Patienten, die Krankenakten und die kontinuierliche Rücksprache mit den diensthabenden Stationsärzten. Hierzu wurde ein standardisierter Erhebungsbogen und eine computergestützte Datenbank erstellt. Um Komplikationen und Therapieverläufe während des gesamten Krankenhausaufenthaltes zu verfolgen, fand eine vollständige Revision der Abschlussberichte im Aktenarchiv ein halbes Jahr nach Entlassung statt.

2.3 Statistische Auswertung

Mit Hilfe der Datenverarbeitungsprogramme Microsoft® Excel 2000 und SPSS® 9.0.1 für Windows wurde die statistische Auswertung anfertigt.

Die ermittelten Maßzahlen wurden mit Hilfe graphischer Darstellung auf Normalverteilung geprüft.

Zwei unabhängige Stichproben sind mit dem U-Test nach Mann und Whitney verglichen worden. Die Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurde der p-Wert bestimmt. Bei $p < 0,05$ ist die Korrelation als signifikant zu interpretieren.

Für einige Variablen ist der Mittelwert, der Median und eventuell noch die Standardabweichung errechnet worden.

Die Diagnostika wurden auf Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Prädiktwert hin untersucht.

- Die Sensitivität misst im Kollektiv der Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Häufigkeit richtig positiver (rp) Resultate im Bezug auf falsch negative (fn):
Sensitivität = $(rp/(rp+fn)) \times 100$
- Die Spezifität bestimmt im Kollektiv der Patienten ohne bestätigten Infarkt, die Häufigkeit richtig negativer (rn) Resultate im Vergleich zu falsch positiven (fp):
Spezifität = $(rn/(fp+rn)) \times 100$
- Der prädiktive Wert des positiven Resultates beziffert die Wahrscheinlichkeit, mit der ein positives Ergebnis für einen Myokardinfarkt spricht:
positiver Prädiktwert = $(rp/(rp+fp)) \times 100$
- Der Vorhersagewert des negativen Resultates bestimmt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Infarkt durch ein negatives Ergebnis ausgeschlossen werden kann:
negativer Prädiktwert = $(rn/(rn+fn)) \times 100$

2.4 Qualitätssicherung

Im Rahmen der Qualitätsbeurteilung werden drei Bereiche unterschieden, die Struktur-, die Prozess- und die Ergebnisqualität [11].

Die Strukturqualität umfasst alle personellen und infrastrukturellen Rahmenbedingungen eines Krankenhauses.

Die Prozessqualität beschreibt den Fortgang aller medizinischen Handlungen, zur Versorgung des Patienten. Auch die Tageszeit wird hierbei berücksichtigt. Zur Beurteilung der präklinischen Prozesse wurde die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Klinik-

einweisung bestimmt. Sobald die Patienten in der Klinik eintrafen wurden die in 2.14 und 2.15 erwähnten Qualitätsstandards „door-to-needle“- und „door-to-balloon“-Zeit erfasst.

Die Ergebnisqualität beinhaltet alle, positiven und negativen Veränderungen am Gesundheitszustand der Patienten, die auf die Therapien zurückzuführen sind. Sie wurde in dieser Studie anhand der Therapiekomplicationen (2.14 und 2.15) und der Verlaufskontrolle festgehalten.

2.5 Verlaufserfassung

Alle Patienten, die eine Akut-PTCA oder eine Lysetherapie erhielten, wurden einer Nachkontrolle unterzogen. Diese ergab sich aus den Befunden der Verlaufskoronarangiographie, die im Falle einer Akut-PTCA typischerweise sechs Monate später durchgeführt wird. Hatte diese nicht stattgefunden, wurden die betreffenden Patienten telefonisch ein halbes Jahr nach der Therapie befragt, um weitere kardiale Ereignisse, zusätzliche Krankenhausaufenthalte und ihr subjektives Beschwerdebild zu erheben.

Als Verlaufsendpunkte wurden erfasst:

- Tod
- nicht-tödlicher Reinfarkt
- Revaskularisationsmaßnahmen

2.6 Diagnosekriterien des akuten Koronarsyndroms

Der Myokardinfarkt wurde von der WHO 1977 durch folgende drei Kriterien - Symptomatik, EKG- und Laborwertveränderung - definiert:

- Ein infarkttypisches klinisches Beschwerdebild zeichnet sich durch akute retrosternale Schmerzen aus. Diese strahlen meist in den linken Arm, den Unterkiefer, das Abdomen oder den Rücken aus und sind im Gegensatz zum Angina pectoris-Schmerz durch Nitrate kaum zu beeinflussen. Zusätzlich treten häufig vegetative Symptome wie Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen, Schwächegefühl und Todesangst auf. Dabei ist zu erwähnen, dass 15–20% der Herzinfarkte, besonders bei Diabetikern und alten Menschen, auch stumm verlaufen können [12].

- Das infarkttypische EKG ist in Kapitel 2.7 beschrieben.
- Die für einen Myokardinfarkt charakteristischen laborchemischen Parameter sind unter 2.8 erläutert.

Von diesen drei Punkten müssen definitionsgemäß mindestens zwei erfüllt sein, wobei das Beschwerdebild und das EKG für akute, revaskularisierende Maßnahmen meist entscheidend sind. Die Laborwerte sind für die definitive Infarktbestätigung jedoch unentbehrlich.

Der Nicht-Q-Zacken-Infarkt wird vom Q-Zacken-Infarkt durch das EKG unterschieden (siehe 2.7).

Die instabile Angina pectoris unterscheidet sich hingegen folgendermaßen:

- Die Beschwerden werden in der Regel nicht als eindeutige Schmerzempfindung empfunden, sondern als Engegefühl, Druck oder retrosternales Brennen. Nach Lokalisation und Ausstrahlung entspricht die Symptomatik der des akuten Myokardinfarktes. Die Dauer des Schmerzes der stabilen Angina pectoris ist mit 5-30 Minuten kürzer und lässt sich durch die sublinguale Gabe von Nitraten eindeutig bessern, während die instabile Angina pectoris meist länger anhält und nur verzögert auf Nitrate reagiert. Zudem lässt sich der Schmerz der stabilen Angina pectoris regelmäßig und gleichbleibend durch ein dem Patienten bekanntes Belastungsniveau auslösen. Im Gegensatz hierzu zählen zur instabilen Angina pectoris jede neu aufgetretene (De-novo-) Angina, die sich in Ruhe manifestiert und die „Crescendo-Angina“. Letztere zeichnet sich durch eine in Schwere, Dauer oder Häufigkeit zunehmende Angina pectoris aus.

Der entscheidende pathogenetische Unterschied der beiden Formen liegt darin, dass der stabilen Angina pectoris eine konstante Koronarstenose zu Grunde liegt, wohingegen es bei der instabilen Angina pectoris zu einer Plaqueruptur mit sich auflagerndem thrombotischen Material kommt. Dies führt häufig zum vollständigen Verschluss des Gefäßes und somit zum Myokardinfarkt, weswegen man nur die instabile Angina pectoris zum akuten Koronarsyndrom zählt.

- Das typische Angina pectoris-EKG ist in Kapitel 2.7 beschrieben.
- Die charakteristischen laborchemischen Veränderungen bei instabiler Angina pectoris sind unter 2.8 zu finden.

2.7 Elektrokardiographie

Eines der entscheidenden kardiologischen Diagnostika ist das Elektrokardiogramm (EKG). Die EKG-Befunde der vorliegenden Studie beziehen sich auf das bei Patientenaufnahme durchgeführte Standard-Zwölfkanal-Elektrokardiogramm. Lag der Verdacht auf einen Hinterwandinfarkt oder ein unklarer Befunden vor, wurde es durch die rechtspräkordialen, V7-V9 und die Nehb-Ableitungen ergänzt. Auch wenn sich durch das Aufnahme-EKG nur in 70% der Fälle ein Myokardinfarkt eindeutig diagnostizieren lässt, kann durch EKG-Kontrollen dessen Sensitivität auf 80-90% gesteigert werden [2]. In den letzten Jahren hat sich eine neue Untergliederung der Myokardinfarkte durchgesetzt. Unter einem Q-Zacken-Infarkt werden alle Myokardischämien verstanden, welche im Verlauf ein pathologisches Q entwickeln. Tritt dies nicht auf, spricht man von einem Nicht-Q-Zacken-Infarkt. In der vorliegenden Arbeit wurde der transmurale dem Q-Zacken- und der nicht-transmurale dem Nicht-Q-Zacken-Infarkt gleichgesetzt, da 80% der sich im EKG transmural darstellenden Infarkte später ein Q entwickeln. Andererseits zeigt sich in circa 20% der nicht-transmuralen Infarkte später auch eine pathologische Q-Zacke [13]. Bezüglich des klinischen Verlaufes und der Komplikationsrate entsprechen sich beide.

Nach Klinge und Horacek [14, 15] ist das EKG folgendermaßen zu beurteilen:

Beim transmuralen Myokardinfarkt lassen sich im EKG verschiedene Stadien unterscheiden:

- Es beginnt mit dem Initialstadium (= Stadium 0), das verschiedene Veränderungen aufweisen kann und wegen der Dauer von wenigen Minuten oft übersehen wird. Zu diesen gehören T-Negativierungen, ST-Streckensenkungen, Erststreckungs-T-Spitzen und Erhöhungen der T-Wellen.
- Das frische Stadium (=Stadium I) ist durch ST-Elevationen unterschiedlicher Ausprägung charakterisiert, welche in Ableitung I-III, aVL, aVF und V5-V6 Werte größer als 0,1mV und in Ableitung V1-V3 größer als 0,2mV betragen müssen. Es kann bei starken ST-Hebungen zu monophasischen Deformierungen kommen. Die Veränderungen treten in der Regel innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt auf und können bis zu zwei Tage persistieren.

- Hieran schließt sich ein Zwischenstadium an, das zusätzlich zu den ST-Hebungen terminal negative T-Wellen aufweist.
- Das Folgestadium (Stadium II) ist durch isoelektrische oder abgesenkte ST-Strecken mit Übergang in gleichschenkelig, terminal negative T-Wellen gekennzeichnet. Außerdem zeigen sich häufig schon pathologische Q-Zacken (Pardée-Q) von mindestens 0,03 Sekunden Dauer und einer Tiefe von mehr als einem Viertel der nachfolgenden R-Zacke. Es kommt zum R-Verlust. Die Dauer dieser Phase ist sehr variabel von Tagen bis zu Jahren.
- Als chronisches Stadium (Stadium III) wird der sich anschließende Zustand bezeichnet, in dem die ST-Strecken isoelektrisch verlaufen und die T-Wellen wieder aufgerichtet sind. Auf einen abgelaufenen Infarkt weisen pathologische Q-Zacken hin.

Neben diesen direkten Infarktzeichen gibt es noch indirekte, die in den kontralateralen Ableitungen der Nekrosezone entstehen. Auffällige R-Amplituden, ST-Senkungen und Hebungen mit Übergang in hoch positive T-Wellen zählen zu diesen, welche besonders bei der Diagnose eines Hinterwandinfarktes wichtig werden können.

Durch die Analyse der Verteilung der direkten und indirekten Veränderungen und deren Projektion auf die verschiedenen Ableitungen lässt sich die Lokalisation des Myokardinfarktes und das infarktassoziierte Gefäß näher bestimmen.

Der Vorderwandinfarkt zeigt direkte Infarktzeichen in den meisten Brustwand-Ableitungen. Es wird unterschieden zwischen dem anteroseptalen (direkte Infarktzeichen in V2, V3, Nehb J), dem apikalen (direkte Infarktzeichen in V3, V4) und dem anterolateralen Infarkt (direkte Infarktzeichen in I, aVL, V5, V6). Indirekte Infarktzeichen haben kaum Bedeutung. Die infarktassoziierten Gefäße sind beim Infarkt der Vorderwand meist der Ramus interventricularis anterior (RIVA) mit seinen Rami diagonales (R.d.) oder der Ramus circumflexus (RCX) mit seinem Ramus marginalis (R.m.).

Der Hinterwandinfarkt lässt sich untergliedern in den posterolateralen (direkte Infarktzeichen in V6, Nehb D; indirekte in V1 und V2), den streng posterioren (direkte Infarktzeichen in Nehb D, V7-V9; indirekte in V2, V3) und den posteroinferioren Infarkt (direkte Infarktzeichen in II, III, aVF). Hier ist meist die für die posterioren Anteile ver-

antwortliche rechte Koronararterie (RCA) oder der RCX der linken Koronararterie verschlossen.

Als Folge eines proximalen Verschlusses des RCA oder in seltenen Fällen, bei ausgeprägtem Linksversorgungstyp, des RCX kann es zu einer Infarzierung des rechten Ventrikels kommen. Beim posteroinferioren Infarkt soll es in 30-60% zur rechtsventrikulären Beteiligung kommen. In den ersten Stunden nach Symptombeginn ist der rechtsventrikuläre Infarkt durch ST-Hebungen von mindestens 0,1mV in einer der Ableitungen Vr3 oder Vr4 diagnostizierbar. Nach zwölf Stunden entstehen breite und tiefe Q-Zacken, ST-Hebungen sind kaum noch nachweisbar.

Alle Angaben über das vermutlich am Infarktgeschehen beteiligte Gefäß bleiben jedoch bis zur Koronarangiographie reine Spekulation, da erst hierdurch der Versorgungstyp des Patienten und das wirklich verschlossene Gefäß dargestellt werden können.

Sowohl der nicht-transmurale Myokardinfarkt, als auch die instabile Angina pectoris sind im EKG durch gleichschenklige oder terminal negative T-Negativierungen und horizontale oder deszendierende ST-Senkungen von mindestens 1mV Tiefe gekennzeichnet. Während die T-Negativierungen relativ unspezifische Zeichen für eine Myokardischämie sind, die auch bei beschwerdefreien Patienten auftreten können, sind die in Ruhe beobachteten ST-Senkungen nahezu immer mit Beschwerden verbunden und ein weitaus spezifischeres Zeichen. Eine Unterscheidung anhand des EKGs zwischen nicht-transmuralem Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris ist nicht möglich und lässt sich nur über den Nachweis laborchemischer Infarktmarker klären.

Für die Lokalisation der Myokardischämie gilt das zum transmuralen Myokardinfarkt Dargelegte.

Zusätzlich zur Diagnostik bietet das EKG, beispielsweise nach einer fibrinolytischen Therapie neben der raschen Abnahme der pektanginösen Symptomatik, eine weitere Möglichkeit die Effektivität der Behandlung zu beurteilen. Nach erfolgreicher Thrombolyse sollte innerhalb von Minuten eine Minderung der ST-Hebungen um wenigstens die Hälfte stattfinden.

2.8 Laborchemische Marker

Mit Hilfe von Laboruntersuchungen können neben dem akuten Myokardinfarkt auch eine erfolgreiche Reperfusion, vor allem nach Thrombolysetherapie, beurteilt und frühzeitig ein Reinfarkt entdeckt werden. Zusätzlich ist eine Risikostratifizierung und eine Abschätzung der Infarktgröße möglich.

Die einzelnen Enzyme unterscheiden sich jedoch beträchtlich in ihrer Sensitivität, Spezifität und ihrem diagnostischen Fenster. Letzteres ist definiert als die Zeit, die vom Symptombeginn an vergeht, bis der Marker eine Sensitivität von mindestens 50% erreicht hat.

Die im Folgenden dargestellten biochemischen Diagnostika wurden bei den Studienpatienten bei deren Aufnahme, 2 Stunden später und nach 6 Stunden bestimmt.

- CK (Kreatininkinase, gesamt) und CK-MB (Myokardtyp):

Diese sind die Leitenzyme zur Diagnostik von Myokardschäden. Sie zeichnen sich durch hohe Sensitivität, Spezifität und niedrige Kosten aus [16].

Es liegt definitionsgemäß ein Myokardinfarkt vor, wenn die Gesamt-CK, die Summe ihrer vier Isoenzyme, bei Frauen $>70\text{U/l}$ und bei Männern $>80\text{U/l}$ liegt und gleichzeitig die CK-MB, das myokardspezifische Isoenzym, 6-20% der Gesamt-CK beträgt. Das diagnostische Fenster liegt für beide Parameter bei 5-24 Stunden mit einem Maximalwert bei circa 18 Stunden.

Erhöhte Werte finden sich differentialdiagnostisch auch bei Myopathien, Perimyokarditiden, nach intramuskulären Injektionen und Traumata und können somit zu falsch positiven Aussagen führen.

Bei stabiler und instabiler Angina pectoris sind die CK und CK-MB per definitionem negativ und können somit nicht zur Risikostratifizierung dienen.

- Troponin I:

Dieser neuere Laborparameter ist ein herzmuskelspezifisches Protein des kontraktilen Apparates und beim Gesunden im Serum nicht nachweisbar. Außerdem zeigt es bereits geringe ischämische Schädigungen, sogenannte Mikroinfarkte, an. Damit eignet es sich zur Risikostratifizierung bei positivem Befund. Diese

Eigenschaft ist besonders bei der instabilen Angina pectoris von prognostischer und therapeutischer Bedeutung [17].

Das diagnostische Fenster liegt zwischen 4 Stunden und 5 Tagen, das Maximum bei 36 Stunden. Ab der Nachweisgrenze von 0,5ng/ml gilt der Wert als positiv. Ein Wert von $\geq 2,0$ ng/ml deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Myokardinfarkt hin. Im Bereich dazwischen ist von kardialen Ischämien im Sinne einer instabilen Angina pectoris auszugehen. Diese Angaben sind jedoch als testspezifisch zu betrachten, da gerade bei diesem Marker noch kein standardisiertes Nachweisverfahren etabliert ist. Aus diesem Grund ist keine exakte Vergleichbarkeit für unterschiedliche Testverfahren gegeben.

Das Gesagte trifft ebenso für Troponin T zu, welches jedoch auf Grund seiner mangelnden Spezifität bei Niereninsuffizienz für das Patientengut in dieser Studie nicht zur Betrachtung kam.

- Myoglobin:

Dieser Marker zeigt den schnellsten Anstieg aller Infarktenzyme und eine kurze Halbwertszeit nach einer Herzmuskelschädigung [18]. Werte $>76\mu\text{g/l}$ bei Frauen und $>92\mu\text{g/l}$ bei Männern gelten als positiv. Mit seinem diagnostischen Fenster von 2 bis 12 Stunden und einem Maximum bei 10 Stunden könnte er dazu genutzt werden, Infarktpatienten trotz unklaren EKG-Befundes einer interventionellen Therapie zuzuführen, ohne einen späteren Anstieg der übrigen Parameter abzuwarten. Ebenso ist das Myoglobin gut geeignet, einen Reinfarkt frühzeitig festzustellen.

Bei dieser früh hohen Sensitivität darf man jedoch nicht die mangelnde Spezifität von Myoglobin außer Acht lassen. So sollte besonders ein Skelettmuskelschaden und eine Niereninsuffizienz, welche zu falsch positiven Ergebnissen führen, ausgeschlossen werden. Dies geschah in der vorliegenden Studie anamnestisch und durch die Bestimmung von Kreatinin (Normwerte: 0,5-0,9mg/dl für Frauen; 0,6-1,1mg/dl für Männer) und Harnstoff-Stickstoff (Normwerte: 10-22mg/dl).

- C-reaktives Protein (CRP):
Akut-Phase-Proteine wie das C-reaktive Protein sind bei einigen Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhöht (Norm: 0,04-0,5mg/dl) und deuten auf eine mögliche entzündlich-infektiöse Komponente dieser Erkrankung hin. Dabei sollen CRP-Werte über 1,5mg/dl mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sein [19].
- Immunglobulintiter für Chlamydia pneumoniae:
Zusätzlich wurde bei einigen Patienten der Antikörpertiter auf Chlamydia pneumoniae bestimmt, um die pathogenetische Relevanz dieses Erregers zu ermitteln.

Es sei erwähnt, dass die Laktatdehydrogenase (LDH) und die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) nicht zur Bestimmung, sondern allenfalls zur Abschätzung des Infarktalters herangezogen werden.

2.9 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine nicht-invasive Methode, die neben diagnostischen auch prognostische Aussagen über die Herzfunktion erlaubt.

Hiermit können die infarktbedingten Hypokinesien und die damit einhergehende Minderung der linksventrikulären Funktion abgeschätzt werden. Auch Komplikationen des Myokardinfarktes wie ein Perikarderguss, Ventrikelseptumruptur, Papillarmuskelabriss oder ein Aneurysma lassen sich sicher diagnostizieren. Als Nebenfunde sind zudem die Klappenfunktion und eine myokardiale Hypertrophie nachweisbar.

Nachteile dieser Methode sind jedoch die hohe Subjektivität der Beurteilung und die eingeschränkte Aussagekraft bei Adipositas, Lungenemphysem und Thoraxdeformitäten des Patienten [12].

2.10 Koronarangiographie

Zur Abschätzung des Ausmaßes, Schweregrades und der Lokalisation von Stenosen im Rahmen des akuten Koronarsyndroms, sowie zur Funktionsprüfung des linken Ventrikels, ist die selektive Koronarangiographie in Verbindung mit der Ventrikulographie die

Methode der Wahl. Sie kann zum einen als Akut-Koronarangiographie, das heißt direkt nach einem kardialen Ereignis, oder im Anschluss an eine Therapie, als Intervall-Koronarangiographie stattfinden.

Durch Zugang über die Arteria brachialis nach Arteriotomie (Sones-Technik) oder perkutaner Punktion der Arteria femoralis (Judkins-Technik) lassen sich die Herzkranzgefäße selektiv, durch Röntgenkontrastmittelinjektion in mehreren Projektionen darstellen. Hierbei wird die Koronarperfusion in vier Kategorien eingeteilt, um eine semiquantitative Beurteilung zu erreichen (siehe Tabelle 1).

TIMI 0	Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI I	Verschluss mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes
TIMI II	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI III	normaler An- und Abstrom des Kontrastmittels

Tabelle 1: TIMI-Klassifizierung der Koronarperfusion [20]

Es können auch die Grade der Stenosierung abgeschätzt werden, die in der Regel bei Werten größer 70% als hämodynamisch relevant gelten. Zusätzlich ergeben sich die Auswurffraktion und regionale Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels durch Kontrastmittelinjektion in die linke Herzkammer. Mit den so gewonnenen Fakten über Koronarmorphologie und Kammerfunktion lässt sich über die Notwendigkeit und Möglichkeit von Revaskularisationsmaßnahmen entscheiden. Die Koronarangiographie wird unter Vollantikoagulation mit Heparin durchgeführt.

Indikationen für die Koronarangiographie sind:

- Abklärung von Angina pectoris
- Zustand nach Myokardinfarkt
- positives Belastungs-EKG
- komplexe Rhythmusstörungen
- Klärung der Koronaranatomie vor Klappenersatzoperationen
- unklare Kardiomyopathie

Komplikationen dieser invasiven Untersuchungsmethode sind der akute Myokardinfarkt (<0,1%), Herzrhythmusstörungen, Dissektion, Einblutungen an der Einstichstelle und arterielle Embolien (<0,1%). Die Letalität liegt unter 0,1% [21].

2.11 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen (CRF) sind unter anderem durch die Framingham-Studie [26] definiert. Sie sind unterteilbar in beeinflussbare und nicht beeinflussbare.

Anamnestisch und diagnostisch erfasst wurden:

- arterielle Hypertonie:
Ein systolischer Blutdruck >140mmHg und ein diastolischer Blutdruck >90mmHg bei wiederholten Messungen zu verschiedenen Zeiten sprechen für eine Hypertonie.
- Fettstoffwechselstörungen:
Bei Gesamt-Cholesterin-Werten >250mg/dl, LDL-Cholesterin >160mg/dl, HDL-Cholesterin <40mg/dl und Triglyzerid-Werten >250mg/dl ist von einem erhöhten Risiko auszugehen.
- Diabetes mellitus:
Das Kriterium des Diabetes mellitus ist ein Nüchternblutzuckerwert >126mg/dl (nahrungsfreies Intervall >8h) oder ein 2h-Wert >200mg/dl im oralen Glukosetoleranztest.
- Rauchen:
Ein Nikotinabusus von mindestens 10 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren wurde als bedeutend angesehen.
- familiäre Disposition:
Eine genetische Belastung ist anzunehmen, wenn bei Verwandten ersten Grades bereits ein Infarkt auftrat.

2.12 Vorerkrankungen und Vormedikation

In den folgenden zwei Listen sind die für das akute Koronarsyndrom und dessen Therapie als wesentlich erachteten bisherigen Erkrankungen und Medikamente zur Primär- und Sekundärprävention aufgeführt.

Vorerkrankung:

- Ulcus ventriculi / duodeni
- Niereninsuffizienz
- Z.n. cerebralem Insult
- Z.n. Myokardinfarkt
- Z.n. aortokoronarer Bypassoperation
- Z.n. PTCA
- Z.n. Thrombolyse

Vormedikation:

- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Betarezeptorenblocker (β -Blocker)
- Diuretika
- Kalziumkanalantagonisten
- Nitrate
- Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) bzw. Angiotensin-II-Antagonisten (AT-II-Antagonisten)
- Antikoagulantien
- Cholesterin-Synthese-Hemmer (CSE-Hemmer)

Von einer koronaren Herzkrankheit (KHK) wurde ausgegangen, wenn der Patient eine koronare Vorerkrankung, einen bestätigten Infarkt oder in der Koronarangiographie hämodynamisch relevante Stenosen hatte.

2.13 Begleitmedikation

Mit folgender Standardtherapie des akuten Koronarsyndroms wird versucht, die Komplikationsrate, insbesondere die Letalität, zu senken und prophylaktisch tätig zu werden. Kontinuierliche Kontrollen von Herzfrequenz und Rhythmus mittels Monitoring, Blutdruckmessungen und Reanimationsbereitschaft sind vorauszusetzen.

Nach Legen eines venösen Zugangs und Sauerstoffgabe, ist eine Vollheparinisierung und die Bolusgabe von Acetylsalicylsäure durchzuführen.

Zur Reduktion von psychovegetativ bedingter Myokardbelastung erfolgt Sedierung und Analgesie mit Benzodiazepinen und Opioiden nach Bedarf.

Bei Fehlen von Kontraindikationen werden Betarezeptorenblocker und Nitratre verabreicht. Ansonsten kann auf langwirksame Kalziumantagonisten zurückgegriffen werden.

In einer Vielzahl der Fälle ist bei Hypertonie und nach einem Infarkt die Gabe von ACE-Hemmern beziehungsweise AT-II-Antagonisten indiziert.

Zusätzlich wird bei Hyperlipidämie eine fettsenkende Therapie mit CSE-Hemmern begonnen.

Im Falle einer instabilen Angina pectoris und speziell bei Koronarintervention werden Antagonisten gegen den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor verabreicht. Als Sonderfall ist der nichtpeptidische GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist Tirofiban festgehalten. Er wird insbesondere bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und solchen mit möglicher Indikation zum aortokoronaren Bypass gegeben. Der Grund ist, dass Tirofiban durch seine kürzere Wirksamkeit besser steuerbar ist. Nach Stentimplantation erfolgt häufig eine Behandlung mit den Thienopyridinen Ticlopidin oder Clopidogrel.

2.14 Thrombolysetherapie

Die medikamentöse Fibrinolyse ist eine seit langem erprobte und bewährte Methode in der Behandlung des akuten transmuralen Myokardinfarktes. Hierzu stehen eine Vielzahl unterschiedlicher thrombolytisch wirksamer Substanzen zur Verfügung, von welchen in dieser Studie die systemisch fibrinolytische Streptokinase und der weitgehend fibrinselektive rekombinante Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) zur Verwendung kamen.

Folgende Lyseschemata kamen zum Einsatz [22]:

- Streptokinaselyse: 1,5 Mio. I.E. Streptokinase in 60 Minuten intravenös appliziert, gefolgt von 25.000 I.E. unfraktioniertem Heparin/24h beziehungsweise 2x 100 Anti-Xa-E/kg KG niedermolekularem Heparin.
- rt-PA-Lyse: Bolusgabe von 15mg rt-PA, dann 50mg über 30min und 35mg für weitere 60min, zusätzlich 5.000 I.E. unfraktioniertes Heparin sofort, anschließend unfraktioniertes beziehungsweise niedermolekulares Heparin nach obigem Schema.

Ein möglichst schneller Beginn der Therapie ist für die Effektivität entscheidend. Im allgemeinen kann die Lysetherapie bis zu 6 Stunden, eventuell auch 12 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden. Als Parameter der krankenhausinternen Prozessqualität dient in diesem Falle die sogenannte „door-to-needle“-Zeit, die die Zeitspanne vom Eintreffen des Patienten in der Klinik bis zur Applikation des Thrombolytikums misst.

Die primäre Wirkungskontrolle der Lysetherapie erfolgt durch das Verschwinden der typischen Schmerzsymptomatik, die Reduktion der ST-Hebungen im EKG und den Anstieg der infarktspezifischen Marker im Serum (Auswasch-Phänomen). Zur definitiven Erhebung des Koronarstatus ist es jedoch nötig, eine Koronarangiographie im Intervall anzuschließen.

Eingeschränkt wird die Entscheidung zur Lysetherapie durch ihre zahlreichen Kontraindikationen, die allerdings zum großen Teil eher als relativ zu betrachten sind. In dieser Studie wurden Nachstehende erfasst:

- zerebraler Insult (<6 Monate)
- Operation, Trauma (<2 Wochen)
- gastrointestinales Ulkus
- Gerinnungsstörung
- arterielle Gefäßpunktion (<2 Wochen)
- arterielle Hypertonie (>200/100mmHg)
- intramuskuläre Injektion
- Tumoren
- biologisches Alter
- überschrittenes Zeitintervall (>6-12 Stunden)

Die bedeutendste und häufigste Komplikation der Thrombolyse stellt die Blutung dar, wobei es bei 20% zu leichten und bei 1-2% zu schweren, transfusionspflichtigen Blutungen kommt. Intrazerebrale Blutungen können in 0,5-1% der Fälle auftreten. Zusätzlich sind unter Streptokinase allergische Reaktionen möglich [21].

2.15 Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) ist eine nichtoperative, invasive Behandlungsmethode akuter koronarer Syndrome. Sie wird sowohl akut als primä-

re Therapie, als auch im Intervall, und somit nach konservativer Therapie des akuten Koronarsyndroms oder nach einer erfolglosen Thrombolyse (Rescue-PTCA), eingesetzt. Die Vorgehensweise entspricht der der Koronarangiographie, wobei zusätzlich zur Diagnostik eine Ballondilatation der okkludierten Gefäße stattfindet. Durch eine gleichzeitige Stentimplantation kann die Restenoserate und das postinterventionelle Auftreten von ischämischen Ereignissen verringert werden. Die Verwendung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten während und nach PTCA, in der vorliegenden Studie der monoklonale Antikörper Abciximab oder das nichtpeptidische Tirofiban, verbessern die Erfolgsquote zudem [23, 24]. Vor allem bei Patienten mit schwerer instabiler Angina pectoris und erhöhtem Troponin ist die Verwendung von Antagonisten gegen den Glykoprotein-Rezeptor bei der PTCA anzuraten [25, 17]. Das Auftreten einer Stent-Stenose kann durch die postinterventionelle Gabe der Thienopyridine Clopidogrel oder Ticlopidin verringert werden.

Somit ist während der PTCA ein Hand in Hand gehen von exakter Diagnose und sofortiger, definitiver Therapie, sowie die Erfolgskontrolle in einer Sitzung möglich.

Optimale Voraussetzungen bestehen, wenn die PTCA mit erfahrenen Untersuchern rund um die Uhr verfügbar ist und eine gute Koordination die Zeitspanne bis zur Gefäßöffnung möglichst klein hält. Im Rahmen der Qualitätssicherung wird hierfür die benötigte Zeit vom Eintreffen des Patienten in der Klinik bis zur ersten Dilatation des Gefäßes, die sogenannte „door-to-balloon“-Zeit, bestimmt.

Folgende Therapiekomplicationen wurde in dieser Studie berücksichtigt:

- Blutung an der Einstichstelle
- intrazerebrale Blutung
- allergische Kontrastmittelreaktion
- Blutdruckabfall
- Infarkt
- Gefäßperforation
- Rhythmusstörung
- Tod

Kontraindikationen der PTCA sind eine ungeschützte Hauptstammstenose (d.h. kein Hauptstamm-Bypass) und für die Intervall-PTCA eine 3-Gefäßerkrankung, wenn eine operative Vorgehensweise mittels Bypass eher indiziert ist.

2.16 Komplikationen

Die Komplikationen unterteilen sich in infarktassoziierte und therapiebedingte. Letztere wurden unter Punkt 2.14 und 2.15 bereits erwähnt. Infolge des Myokardinfarktes können folgende unerwünschte Ereignisse auftreten:

- Linksherzinsuffizienz / Schock
- Bradykardie
- ventrikuläre Tachykardie / Kammerflimmern
- atrioventrikulärer Block
- Ventrikelruptur
- Papillarmuskel(-teil-)abriss
- ischämischer Insult
- Perikarditis
- Reanimation
- Tod

Anhand der Entlassungsberichte wurden die Komplikationen vervollständigt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Bei der Betrachtung der demographischen Daten ergibt sich eine Geschlechtsverteilung der im Studienzeitraum aufgenommenen Patienten, von 136 Frauen zu 276 Männern, deren Alter im Schnitt 69 ± 13 beziehungsweise 63 ± 13 Jahre betrug. Die Frauen waren signifikant älter als die Männer ($p < 0,001$). Es bestätigte sich bei 46 (34%) Frauen und 119 (43%) Männern der Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt.

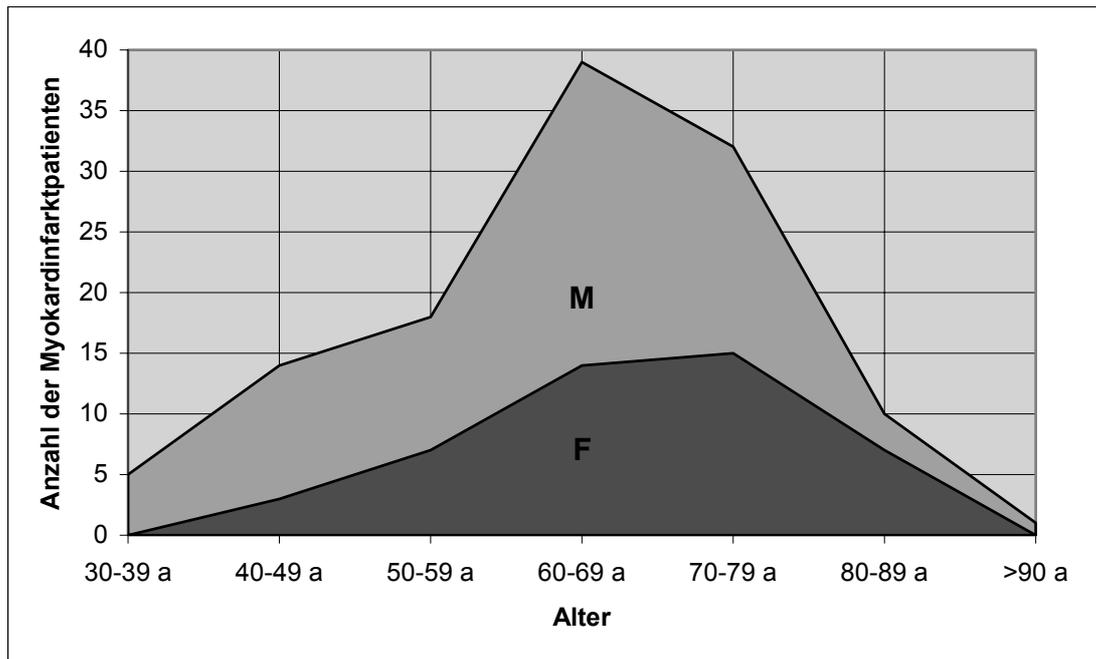


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Myokardinfarktpatienten (n=165)

Aus der folgenden Graphik (Abbildung 2) lässt sich die Anzahl der monatlich aufgenommenen Patienten und die hierbei bestätigten Infarkte im Studienzeitraum ansehen.

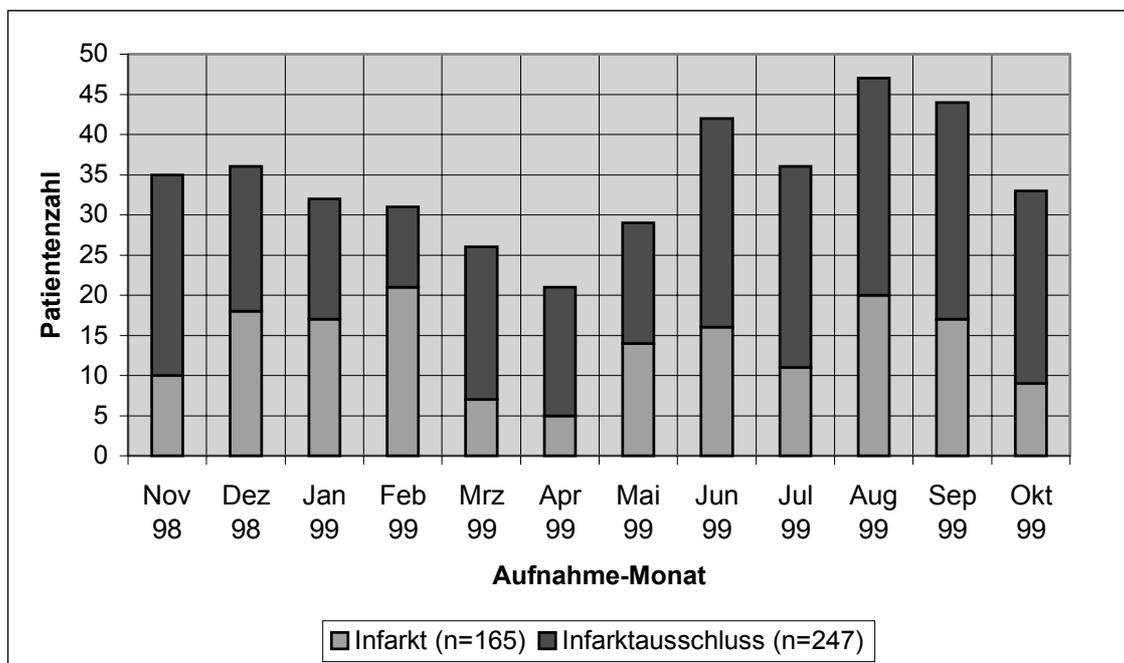


Abbildung 2: Monatsverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Darstellung der Infarkthäufigkeit

Der aus Körpergewicht und Körpergröße errechnete Körpermassenindex („body mass index“=BMI) lag im Patientenkollektiv bei durchschnittlich 27kg/m² und somit über der Norm von 20-24,9kg/m². Eine genaue Verteilung zeigt Tabelle 2:

Untergewicht:	BMI: <20kg/m ²	n=18 (5%)
Normgewicht:	BMI: 20-24,9kg/m ²	n=121 (32%)
Übergewicht:	BMI: 25-29,9kg/m ²	n=172 (46%)
Adipositas:	BMI: 30-39,9kg/m ²	n=62 (16%)
Adipositas per magna:	BMI: ≥40kg/m ²	n=5 (1%)

Tabelle 2: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv

3.2 Präklinische Verzögerungszeit

Der aus der Zeit des Symptombeginnes und der Ankunft des Patienten in die Klinik errechnete Latenzwert, der bei denen bestimmt wurde, die innerhalb von 24 Stunden eintrafen (n=322), lag im Mittel bei 5 Stunden 12 Minuten (Median: 3h 18min; Standardabweichung: ±312min). Bei Patienten mit bestätigtem Myokardinfarkt (n=143) betrug die durchschnittliche präklinische Verzögerungszeit 5 Stunden 23 Minuten (Median: 3h 18min; Standardabweichung: ±311min), somit 20 Minuten mehr, als bei denen ohne Infarkt (n=179) (Mittelwert: 5h 3min (p=0,719); Median: 3h 30min; Standardabweichung: ±311min).

Betrachtet man nur diejenigen, die in ihrer Vorgeschichte bereits einen Infarkt hatten (n=111), so zeigt sich, dass diese im Schnitt innerhalb von 4 Stunden 49 Minuten (Median: 3h 18min) kamen, im Gegensatz zu denen ohne vorherigen Infarkt (n=211), die mit 5 Stunden 24 Minuten (Median: 3h 30min) über eine halbe Stunde länger benötigten (p=0,344).

3.3 Risikofaktoren

Die folgenden drei Graphiken zeigen die Verteilung der bei den Patienten im Vorfeld bekannten und während des Klinikaufenthaltes diagnostizierten kardiovaskulären Risikofaktoren (CRF), sowie deren Häufung im KHK- beziehungsweise Nicht-KHK-Kollektiv. Die Kombination von Hypertonus, Nikotinabusus und Dyslipoproteinämie

kam mit 16% (n=64) im Gesamtkollektiv am zahlreichsten vor. Von den KHK-Patienten waren 18% (n=60) rauchende Hypertoniker mit Fettstoffwechselstörung (FSST).

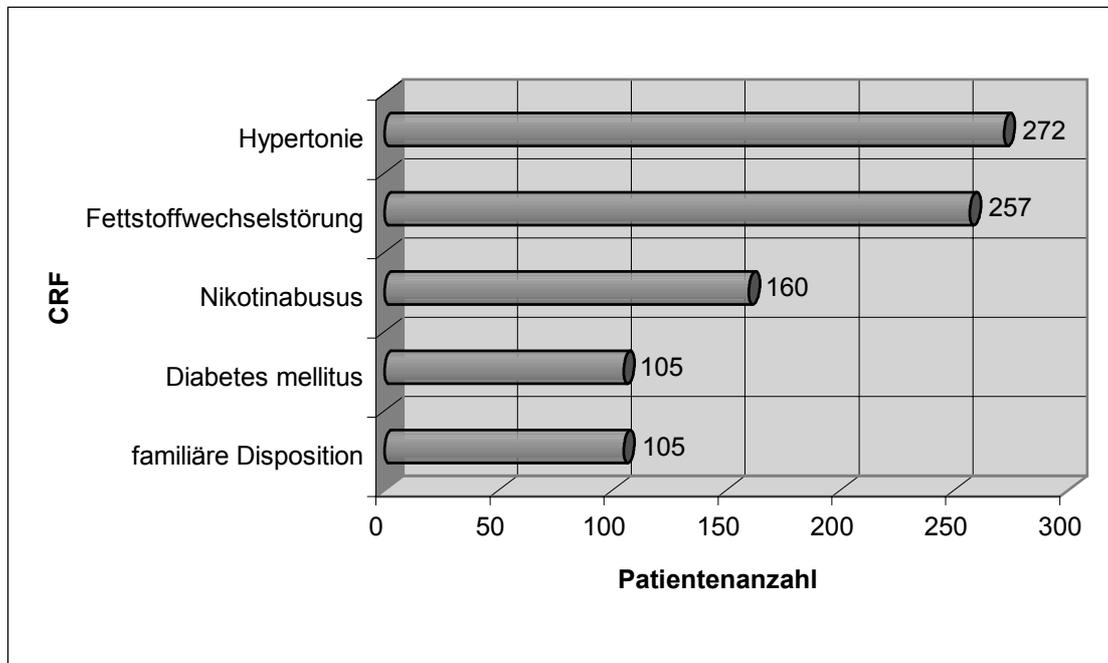


Abbildung 3: Verteilung der unterschiedlichen Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Da mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzkrankheit steigt, wird darauf im Folgenden genauer eingegangen.

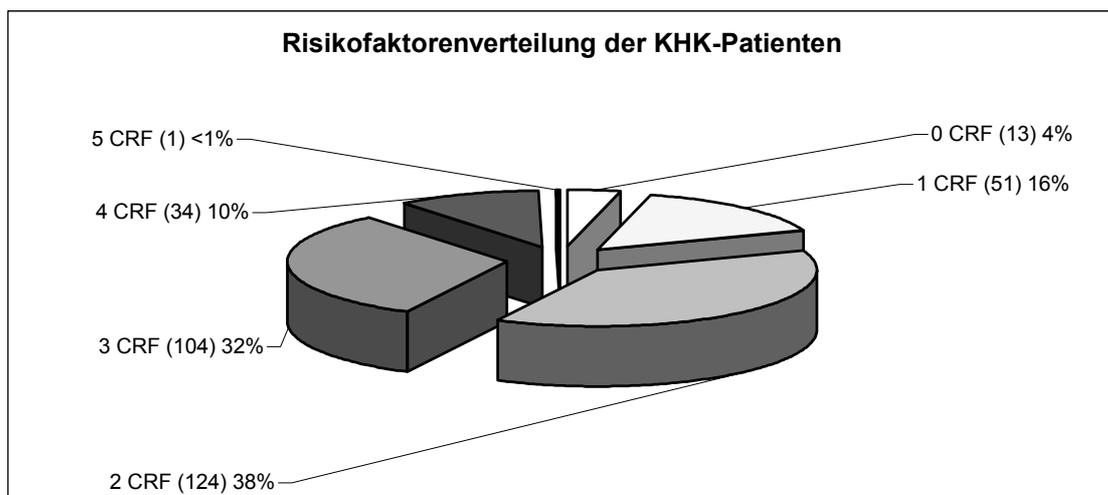


Abbildung 4: Verteilung der Anzahl von Risikofaktoren bei Patienten mit KHK (n=327)

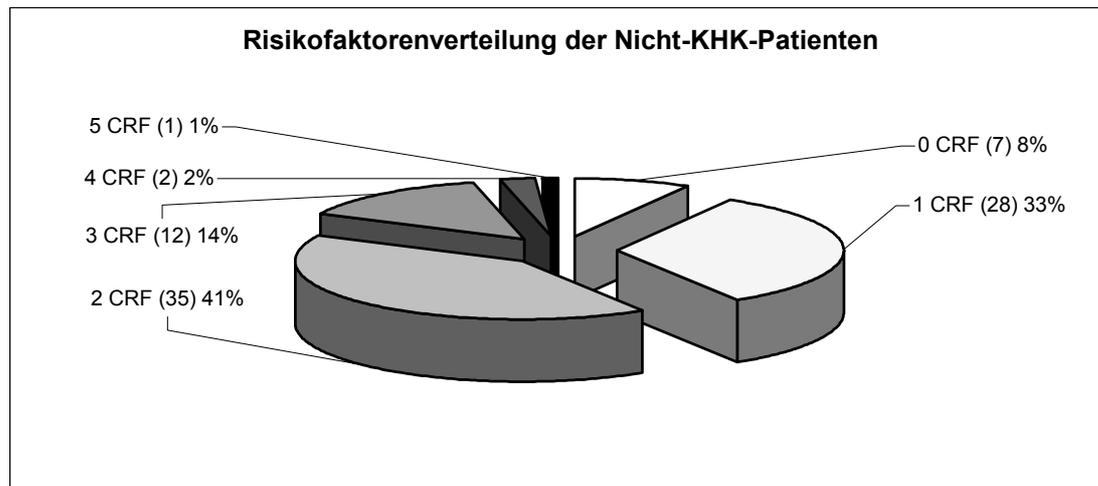


Abbildung 5: Verteilung der Anzahl von Risikofaktoren bei Patienten ohne KHK (n=85)

Etwa drei Viertel (76%; n=313) aller mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom aufgenommenen Patienten hatten mehr als einen Risikofaktor. Über 80% (n=263) aller KHK-Patienten (n=327) hatten zwei und mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren, während es bei den Patienten ohne bekannte KHK (n=85) mit 59% (n=50) deutlich weniger waren ($p<0,001$). Von den insgesamt 99 Patienten, bei denen 0-1 Risikofaktor bekannt war, hatten 65% eine koronare Herzkrankheit. Bei denen mit 2-5 Faktoren waren es mit 84% signifikant mehr ($p<0,001$).

Zu einem Myokardinfarkt kam es bei 41% (n=128) der Patienten mit mehreren Risikofaktoren, im Vergleich zu 37% (n=37) bei denen mit 0-1 Faktor ($p=0,533$).

Eine Korrelation zwischen Risikofaktoren und einem anamnestisch bekannten Zustand nach Myokardinfarkt war nachweisbar. Die Patienten mit 0-1 CRF hatten zu 19% (n=19), hingegen die mit mehreren Risikofaktoren zu 47% (n=146) einen Infarkt in der Vorgeschichte ($p<0,001$).

Der Vergleich von Risikoprofil und koronarangiographischem Befund des Studienkollektives führt zu folgendem Ergebnis: Patienten mit mehreren Risikofaktoren, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, hatten zu 82% (n=174) Stenosen, aber nur 67% (n=37) derer mit 0-1 Faktor ($p=0,02$).

Das kumulative Risiko der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt sich in gewissem Ausmaß auch bei der Verlaufsbetrachtung. Diejenigen, bei denen sich einer der Verlaufsendpunkte Tod, Reinfarkt oder Reintervention ereignete (n=27), hatten zu 78%

(n=21) zwei und mehr Risikofaktoren. Von den Patienten, die nach einer interventionellen Infarkttherapie in der Kontrollangiographie ohne pathologischen Befund blieben (n=15), hatten hingegen 73% (n=11) mehr als einen Risikofaktor (p=0,746).

Greift man die 44 (11%) Patienten heraus, bei denen auf Grund der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörung ein metabolisches Syndrom vorlag, so ergibt sich, dass bei 38 (86%) von diesen eine koronare Herzkrankheit bekannt war, 20 (45%) entwickelten einen Myokardinfarkt.

Der koronarangiographische Befund und der Verlauf, der bei der Subgruppe der interventionell therapierten Patienten mit metabolischem Syndrom vorlag, zeigt Nachfolgendes:

	1-GE	2-GE	3-GE	Hauptstammstenose	Bypassverschluss	ohne pathol. Befund
Coro	35% (9)	15% (4)	23% (6)	0% (0)	15% (4)	12% (3)

Tabelle 3: koronarangiographischer Befund bei metabolischem Syndrom (n=26)

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
Verlauf nach interventioneller Therapie	50% (3)	50% (3)	0% (0)	0% (0)

Tabelle 4: Therapieverlauf bei metabolischem Syndrom (n=6)

Ein ähnliches Bild boten die Patienten mit der häufigsten Risikofaktorenkonstellation, Hypertonus, Nikotinabusus und Fettstoffwechselstörung. Von diesen (n=64) hatten 94% (n=60) eine KHK, bei 42% (n=27) ließ sich ein Myokardinfarkt nachweisen. Der Herzkatheterbefund und der Verlauf nach interventioneller Therapie sahen folgendermaßen aus:

	1-GE	2-GE	3-GE	Hauptstammstenose	Bypassverschluss	ohne pathol. Befund
Coro	42% (22)	15% (8)	21% (11)	4% (2)	4% (2)	13% (7)

Tabelle 5: koronarangiographischer Befund bei Hypertonus, Nikotinabusus und FSST (n=52)

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
Verlauf nach interventioneller Therapie	68% (13)	16% (3)	11% (2)	5% (1)

Tabelle 6: Therapieverlauf bei Hypertonus, Nikotinabusus und FSST (n=19)

Die Bedeutung der Anzahl und Art der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt die anschließende Abbildung 6. Patienten mit Hypertonus, Nikotinabusus und Fettstoffwechselstörung hatten signifikant am häufigsten eine KHK ($p=0,038$), die mit metabolischem Syndrom hatten prozentual am zahlreichsten Infarkte.

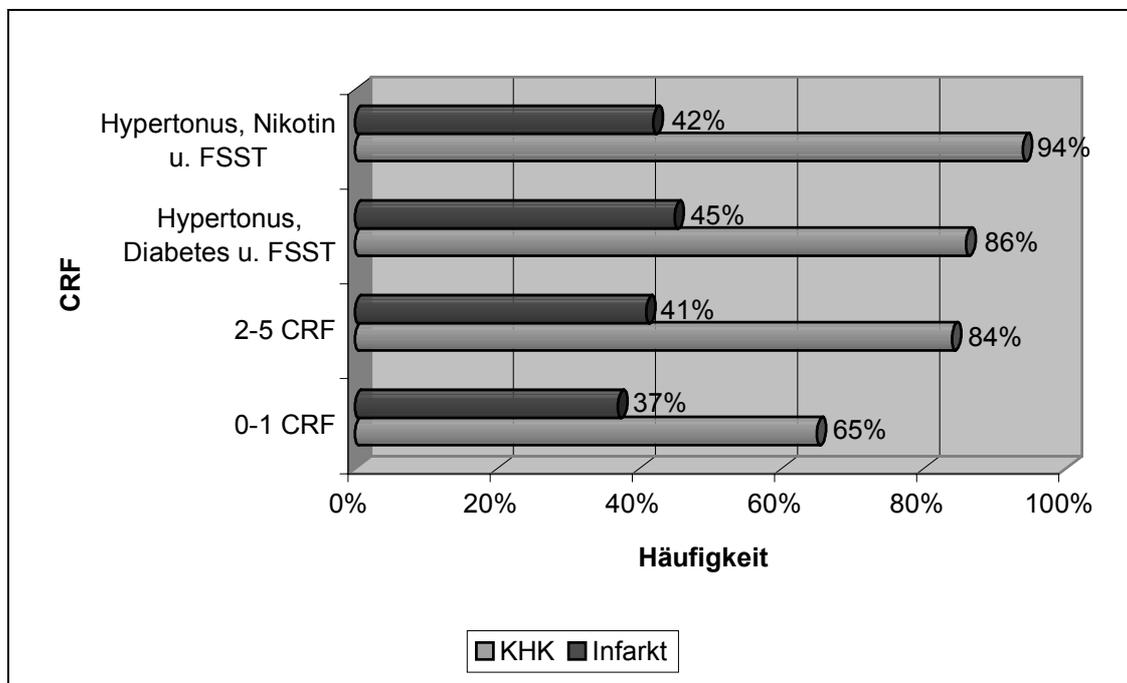


Abbildung 6: Konstellation der Risikofaktoren und Befunde

3.4 Diagnostik der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmurales Infarktes

Die primäre apparative Diagnostik der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Zacken-Infarktes stützt sich auf das Elektrokardiogramm. Von den 412 Patienten, die mit dem Verdacht eines akuten Koronarsyndromes im Studienzeitraum in die Klinik kamen, boten 65 im Aufnahme-EKG Veränderungen im Sinne eines nicht-transmurales Infarktes. Nachdem diese mit einer Durchschnittslatenz von 6,5 Stunden in der Klinik eintrafen, können 21 anhand eines positivem CK/CK-MB-Aufnahmewertes der Gruppe der Patienten mit Nicht-Q-Zacken-Infarkt zugeordnet werden, die 44 Patienten mit negativem CK-Aufnahmewert der mit instabiler Angina pectoris. Im Verlauf entwickelten 13 (30%) von diesen einen enzymatisch bestätigten Myokardinfarkt.

Die Ergebnisse weiterer apparativer Diagnostika der Patienten mit nicht-transmurales EKG-Veränderungen, in Bezug auf das Risiko der Ausbildung eines Myokardinfarktes, ist dem Folgenden zu entnehmen.

	Echo: pathologisch	Echo: ohne pathol. Befund	Coro: Stenosen	Coro: ohne pathol. Befund
Entwicklung eines Myokardinfarktes	21	5	23	0
keine Entwicklung eines Myokardinfarktes	7	6	17	4

Tabelle 7: echokardiographischer und koronarangiographischer Befund im Bezug auf das Risiko der Entwicklung eines Myokardinfarktes bei Patienten mit nicht-transmuralem EKG

- positiver Prädiktivwert (Echo): 75% positiver Prädiktivwert (Coro): 57,5%
- negativer Prädiktivwert (Echo): 54,5% negativer Prädiktivwert (Coro): 100%

Koronarangiographisch zeigte sich bei den Patienten mit nicht-transmuralem EKG-Befund das in der untenstehenden Tabelle 8:

	1-GE	2-GE	3-GE	Hauptstammstenose	Bypassverschluss	ohne pathol. Befund
nicht-transmurales EKG	55% (24)	11% (5)	16% (7)	2% (1)	7% (3)	9% (4)

Tabelle 8: koronarangiographischer Befund der Patienten mit instabiler Angina pectoris- bzw. nicht-transmuralem Infarkt (n=44)

Von der gesamten Gruppe der Patienten mit verifizierbarer instabiler Angina pectoris oder Nicht-Q-Zacken-Infarkt hatten 22 (44%) Patienten mit $\geq 1,5$ mg/dl ein erhöhtes C-reaktives Protein, von denen 18 (82%) im Verlauf einen Myokardinfarkt entwickelten. Bei den 28 Patienten, mit einem CRP-Wert der nur leicht erhöht oder im Normbereich war, ließ sich indessen in 12 Fällen (43%) ein Myokardinfarkt diagnostizieren (p=0,005).

- Sensitivität: 60,0%
- Spezifität: 80,0%
- positiver Prädiktivwert: 81,8%
- negativer Prädiktivwert: 57,1%

Einen Troponin I-Wert, der in mindestens einer Messung mit $\geq 0,5$ ng/ml positiv war, boten 42 (65%) des gesamten Kollektives mit nicht-transmuralen Veränderungen (n=65). Für 31 (74%) davon wurde während des stationären Aufenthaltes ein Myokardinfarkt diagnostiziert. Ein Patient verstarb. Die 23, die in jeder vorhandenen Messung ein negatives Troponin I aufwiesen, blieben zu 87% (n=20) ohne Infarkt (p<0,001).

- Sensitivität: 91,2%
- Spezifität: 64,5%
- positiver Prädiktivwert: 73,8%
- negativer Prädiktivwert: 87,0%

3.5 Diagnostik des akuten Myokardinfarktes

Bei 165 der Studienpatienten konnte ein Myokardinfarkt belegt werden. Von den zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes zur Verfügung stehenden laborchemischen

Markern wird im Folgenden genauer auf die Qualität der CK mit CK-MB, des Troponin I und des Myoglobins eingegangen.

Eingetroffen war das Gesamtkollektiv, wie bereits dargelegt, durchschnittlich 5 Stunden 12 Minuten nach Symptombeginn.

Aus Abbildung 7 ist die Sensitivität und die Spezifität der unterschiedlichen Marker im zeitlichen Verlauf zu erkennen. Während Myoglobin das früheste diagnostische Fenster (Sensitivität $\geq 50\%$) besaß, so hatte die CK mit CK-MB nach der dritten Abnahme die höchste Sensitivität. Die Spezifität war in allen drei Messungen bei der CK mit CK-MB am höchsten.

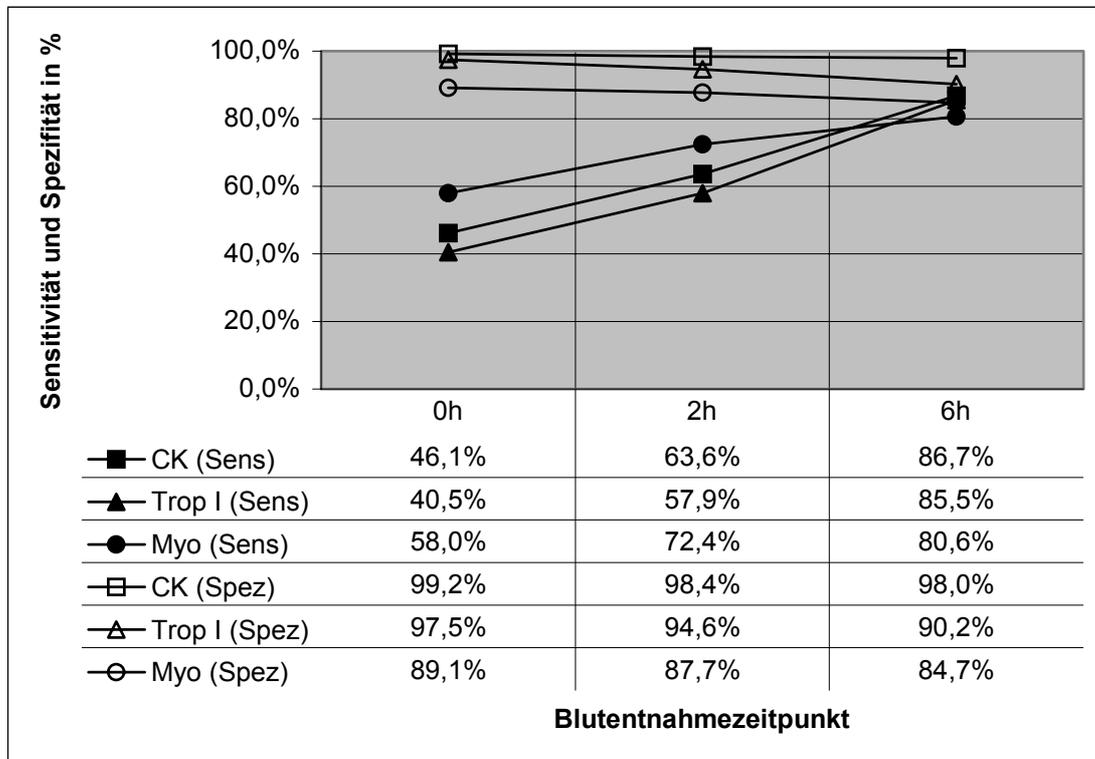


Abbildung 7: Sensitivität und Spezifität der laborchemischen Marker CK/CK-MB, Troponin I und Myoglobin

Die Anzahl der Patienten mit dem dazugehörigen Messergebnis (rp, fn, fp, rn), gestaffelt nach Blutentnahmezeitpunkt, ist aus den nächsten Vierfelder-Tabellen genauer ersichtlich.

Diese sind folgendermaßen zu lesen:

	richtig positiv (rp)	falsch negativ (fn)
	falsch positiv (fp)	richtig negativ (rn)

	CK: >70U/l und CK-MB: ≥6%			CK: ≤70U/l oder CK: >70U/l und CK-MB: <6%		
	0h	2h	6h	0h	2h	6h
MI + ♀	17	29	40	29	17	6
MI - ♀	1	1	2	88	88	87

	CK: >80U/l und CK-MB: ≥6%			CK: ≤80U/l oder CK: >80U/l und CK-MB: <6%		
	0h	2h	6h	0h	2h	6h
MI + ♂	59	76	103	60	43	16
MI - ♂	1	3	3	155	153	153

Tabelle 9: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) von CK/CK-MB unterteilt nach Blutentnahmezeit bei Frauen und Männern

Es sei erwähnt, dass es bei den fünf Patienten mit positivem CK/CK-MB-Wert und nicht bestätigtem Infarkt offensichtlich auf Grund von Perimyokarditis oder Reanimation zu falsch positiven Werten kam.

	Troponin I: ≥2,0ng/ml			Troponin I: <2,0ng/ml		
	0h	2h	6h	0h	2h	6h
MI + ♀♂	66	95	141	97	69	24
MI - ♀♂	6	13	24	234	229	221

Tabelle 10: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) von Troponin I unterteilt nach Blutentnahmezeit bei Frauen und Männern

	Myoglobin: >76µg/l			Myoglobin: ≤76µg/l		
	0h	2h	6h	0h	2h	6h
MI + ♀	24	35	39	20	11	7
MI - ♀	9	9	14	65	69	67

	Myoglobin: >92µg/l			Myoglobin: ≤92µg/l		
	0h	2h	6h	0h	2h	6h
MI + ♂	56	70	86	38	29	23
MI - ♂	12	16	19	106	110	116

Tabelle 11: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) von Myoglobin unterteilt nach Blutentnahmezeit bei Frauen und Männern

Gerade im Hinblick auf die Entscheidung, welche Therapie durchgeführt werden soll, interessieren bei den Aufnahmeblutwerten zwei weitere Größen, der positive und der negative Prädiktwert.

	CK/CK-MB	Troponin I	Myoglobin
pos. Prädiktwert (0h)	97,4%	91,7%	79,2%
neg. Prädiktwert (0h)	73,2%	68,8%	74,7%

Tabelle 12: positiver und negativer Prädiktwert von CK/CK-MB, Troponin I und Myoglobin bei erster Blutentnahme

Ein weiteres wichtiges Instrument zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes ist das Elektrokardiogramm. Die aus dem Aufnahme-EKG ermittelten Daten sind nachfolgend zu ersehen.

	EKG: transmural	EKG: nicht-transmural	EKG: nicht-typisch
MI + ♀♂	92	34	38
MI - ♀♂	9	31	203

Tabelle 13: Vierfelderdarstellung der elektrokardiographischen Infarkttypen bei Patientenaufnahme

- Sensitivität: 76,8%
- Spezifität: 83,5%
- positiver Prädiktivwert: 75,9%
- negativer Prädiktivwert: 84,2%

Die Lokalisationen der Myokardinfarkte anhand des EKGs sind der nächsten Tabelle zu entnehmen.

Vorderwand	Hinterwand ohne rechtsventrikuläre Beteiligung	Hinterwand mit rechtsventrikulärer Beteiligung	beide	keine
47% (78)	39% (64)	6% (10)	2% (3)	6% (10)

Tabelle 14: elektrokardiographische Infarktlokalisierung

Wird zu einem nicht-typischen Aufnahme-EKG der Labormarker mit dem frühesten diagnostischen Fenster, das Myoglobin (0h-Wert), hinzugezogen, so werden die vorher durch das EKG nicht erkannten Myokardinfarkte mit nachfolgender Sicherheit doch identifiziert beziehungsweise ausgeschlossen:

	EKG: nicht-typisch und Myoglobin (0h): >76µg/l	EKG: nicht-typisch und Myoglobin (0h): ≤76µg/l
MI + ♀	7	2
MI - ♀	7	53

	EKG: nicht-typisch und Myoglobin (0h): >92µg/l	EKG: nicht-typisch und Myoglobin (0h): ≤92µg/l
MI + ♂	15	9
MI - ♂	11	89

Tabelle 15: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) der durch den Myoglobin-Aufnahmewert erkannten Myokardinfarkte mit nicht-typischem EKG-Befund bei Frauen und Männern

- Sensitivität: 66,7%
- Spezifität: 88,8%

- positiver Prädiktivwert: 55,0%
- negativer Prädiktivwert: 92,8%

Da für Troponin Schnelltests vorliegen, erfolgt auch hierfür die Betrachtung bei untypischem EKG-Aufnahmebefund.

	EKG: nicht-typisch und Troponin I (0h): $\geq 2,0\text{ng/ml}$	EKG: nicht-typisch und Troponin I (0h): $< 2,0\text{ng/ml}$
MI + ♀♂	15	23
MI - ♀♂	5	191

Tabelle 16: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) der durch den Troponin I-Aufnahmewert erkannten Myokardinfarkte mit nicht-typischem EKG-Befund bei Frauen und Männern

- Sensitivität: 39,5%
- Spezifität: 97,4%
- positiver Prädiktivwert: 75,0%
- negativer Prädiktivwert: 89,3%

Das Echokardiogramm bietet ebenfalls die Möglichkeit nicht-invasiv Veränderungen des Herzens zu diagnostizieren. Inwieweit die Untersuchung einen pathologischen Befund aufzeigen konnte ist der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

	Echo: pathologisch	Echo: ohne pathol. Befund
MI + ♀♂	100	25
MI - ♀♂	76	61

Tabelle 17: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) der Echokardiographie

- positiver Prädiktivwert: 56,8%
- negativer Prädiktivwert: 70,9%

Die invasive Diagnoseform der Akut-Koronarangiographie, eventuell in Verbindung mit einer PTCA, kam bei einem Teil der Patienten zusätzlich zum Einsatz. Diese Befunde ergaben sich aus dem Studienkollektiv:

Akut-Coro	1-GE	2-GE	3-GE	Hauptstammstenose	Bypassverschluss	ohne pathol. Befund
MI + ♀♂	34	12	7	2	2	0
MI - ♀♂	10	3	5	2	1	8

Tabelle 18: Vierfelder-Darstellung (rp, fn, fp, rn) der Akut-Koronarangiographie

- positiver Prädiktivwert: 73,1%
- negativer Prädiktivwert: 100%

Welche Gefäße bei den 123 Infarktpatienten stenosiert waren, die im Laufe des Klinikaufenthaltes koronarangiographiert wurden, zeigt Tabelle 19:

RIVA/R. d.	RCX/R. m.	RCA	Hauptstamm	Bypass	o. p. B.
53%	32%	52%	2%	5%	7%
(65)	(39)	(64)	(3)	(6)	(8)

Tabelle 19: koronarangiographische Stenosenlokalisierung von 123 Myokardinfarktpatienten

Ein pathologischer Wert des C-reaktiven Proteines lag bei 116 (87%) der Herzinfarktpatienten vor, jedoch auch bei 63% der Patienten ohne Infarkt.

Der Chlamydia pneumoniae-Titer ist bei 15 Myokardinfarktpatienten bestimmt worden und führte bei 8 (53%) von ihnen zu einem positiven Ergebnis. Allerdings hatten 24 (73%) der untersuchten Patienten ohne Infarkt (n=33) ebenfalls einen positiven Wert. Von allen 35 KHK-Patienten, die hierauf untersucht wurden, waren bei 24 (69%) Chlamydien nachweisbar. Diejenigen ohne KHK, bei denen der Test durchgeführt wurde (n=13), hatten zu 62% (n=8) einen positiven Titer (p=0,646).

3.6 Vormedikation

An Medikamenten, die vor dem Krankenhausaufenthalt eingenommen wurden, sind solche zur Therapie der koronaren Herzkrankheit und deren Risikofaktoren erfasst. Von den insgesamt 327 Patienten mit KHK war bei 237 (72%) eine entsprechende Vormedikation bekannt.

Die Anzahl der einzelnen, eruierbaren Medikamente stellt sich wie folgt dar.

	KHK-Patienten (n=327)
Acetylsalicylsäure	45% (148)
Nitrate	35% (116)
Betarezeptorenblocker	34% (110)
ACE-Hemmer bzw. AT-II-Antagonisten	32% (104)
CSE-Hemmer	24% (77)
Diuretika	22% (71)
Kalziumantagonisten	17% (56)
Antikoagulantien	14% (45)

Tabelle 20: Vormedikation der KHK-Patienten (n=327)

KHK-Patienten mit Vormedikation bildeten signifikant seltener einen Myokardinfarkt aus, als diejenigen ohne (41% vs. 77%; $p < 0,001$). Welche apparativen Befunde sich in diesem Zusammenhang ergaben, zeigt Tabelle 21.

	Myokardinfarkt	Coro: o. p. B.	Coro: Stenosen	Echo: o. p. B.	Echo: pathologisch
mit Vormedikation (n=237)	41% (96)	13% (21)	87% (137)	21% (32)	79% (118)
ohne Vormedikation (n=90)	77% (69)	10% (8)	90% (70)	33% (20)	67% (39)

Tabelle 21: Myokardinfarktbestätigung, koronarangiographischer und echokardiographischer Befund bei KHK-Patienten mit bzw. ohne Vormedikation

Welche Medikamente sich im einzelnen prognostisch günstig auf die Entwicklung eines Myokardinfarktes auswirkten, verdeutlicht die nächste Tabelle.

	Myokardinfarkt	kein Myokardinfarkt	Korrelation
mit ASS (n=148)	36% (53)	64% (95)	p<0,001
ohne ASS (n=179)	63% (112)	37% (67)	
mit β -Blocker (n=110)	35% (39)	65% (71)	p<0,001
ohne β -Blocker (n=217)	58% (126)	42% (91)	
mit ACE-Hemmer bzw. AT-II-Antagon. (n=104)	37% (38)	63% (66)	p=0,001
ohne ACE-Hemmer bzw. AT-II-Antagon. (n=223)	60% (127)	40% (96)	
mit CSE-Hemmer (n=77)	27% (21)	73% (56)	p<0,001
ohne CSE-Hemmer (n=250)	58% (144)	42% (106)	

Tabelle 22: Myokardinfarktbestätigung bei KHK-Patienten mit und ohne spezifische Vormedikation

Aus den vorhandenen Studiendaten ist keine günstigere Auswirkung der Vormedikation auf den Verlauf nach einer akut-interventionellen Therapie zu erkennen.

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
mit Vormedikation (n=39)	62% (24)	28% (11)	3% (1)	8% (3)
ohne Vormedikation (n=39)	64% (25)	26% (10)	3% (1)	8% (3)

Tabelle 23: Verlauf nach akut-interventioneller Therapie bei KHK-Patienten mit bzw. ohne spezifische Vormedikation

3.7 Medikamentöse Basistherapie

Sowohl in der Behandlung der instabilen Angina pectoris, als auch in der des Myokardinfarktes steht die antithrombotische und antithrombozytäre Therapie mit an erster Stel-

le. Die hierzu verabreichten Medikamente und die Anzahl der Patienten, die sie erhalten hatten, ist der anschließenden Tabelle 24 zu entnehmen. In der Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris sind die nicht enthalten, die nach der stationären Aufnahme einen Infarkt entwickelten.

	Myokardinfarkt (n=165)	instabile Angina pectoris (ohne Infarkt) (n=31)
Acetylsalicylsäure	95% (158)	90% (28)
unfrakt. Heparin	89% (147)	87% (27)
niedermolek. Heparin	71% (117)	55% (17)
Ticlopidin	10% (17)	13% (4)
Clopidogrel	29% (48)	23% (7)
Abciximab	35% (57)	29% (9)
Tirofiban	12% (20)	16% (5)

Tabelle 24: antithrombotische und antithrombozytäre Medikation bei Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris

Zur antiischämischen Therapie akuter koronarer Syndrome wurden nachfolgende Medikamente verabreicht.

	Myokardinfarkt (n=165)	instabile Angina pectoris (ohne Infarkt) (n=31)
Betarezeptorenblocker	84% (139)	77% (24)
Nitrate	75% (123)	71% (22)
Kalziumantagonisten	5% (9)	13% (4)

Tabelle 25: antiischämische Medikation bei Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris

Eine weitere wichtige Medikamentengruppe, vor allem zur Behandlung des Vorderwandinfarktes, stellen die ACE-Hemmer beziehungsweise die AT-II-Antagonisten dar. Sie kamen bei 65 (39%) Infarktpatienten zum Einsatz, davon hatten 40 (62%) einen Infarkt im Bereich der Vorderwand. Eine signifikante Verbesserung der Überlebensprognose ($p=0,019$) durch diese Medikamentengruppe zeigt Tabelle 26.

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
mit ACE-Hemmer bzw. AT-II- Antagon. (n=21)	67% (14)	24% (5)	10% (2)	0% (0)
ohne ACE- Hemmer bzw. AT- II-Antagon. (n=17)	59% (10)	18% (3)	0% (0)	24% (4)

Tabelle 26: Verlauf nach Vorderwandinfarkt mit und ohne ACE-Hemmer bzw. AT-II-Antagonisten

Gerade auch die Kombination aus Acetylsalicylsäure, Betarezeptorenblockern und ACE-Hemmern beziehungsweise AT-II-Antagonisten schien sich günstig auf die Senkung der Letalität ausgewirkt zu haben ($p=0,064$).

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
ASS, β -Blocker und ACE-Hemmer (n=27)	59% (16)	33% (9)	7% (2)	0% (0)
nicht alle drei gleichzeitig (n=51)	65% (33)	24% (12)	0% (0)	12% (6)

Tabelle 27: Verlauf bei Dreier-Kombination mit ASS, β -Blockern und ACE-Hemmern

Mit CSE-Hemmern wurden 45 (41%) der 109 Infarkt- und 12 (57%) der 21 Patienten mit instabiler Angina pectoris behandelt, bei denen eine Fettstoffwechselstörung bekannt war. Insgesamt waren es 53 (32%) aller Myokardinfarktpatienten. Eine Korrelation zwischen CSE-Hemmern und Letalitätssenkung wird aus den vorliegenden Studiendaten deutlich ($p=0,049$). Auf den Verlauf der Infarktpatienten mit akut-interventioneller Therapie wirkten sich die CSE-Hemmer wie folgt aus.

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
mit CSE-Hemmer (n=26)	65% (17)	27% (7)	8% (2)	0% (0)
ohne CSE-Hemmer (n=44)	59% (26)	27% (12)	0% (0)	14% (6)

Tabelle 28: Verlauf bei Infarktpatienten mit bzw. ohne CSE-Hemmer

Infarktpatienten mit primär medikamentös-konservativer Therapie (n=91) waren durchschnittlich 11 Tage stationär in der Klinik, davon 60 Stunden auf der Medizinischen Intensivstation.

3.8 Thrombolysetherapie

Im Studienzeitraum erlitten 165 Patienten einen Myokardinfarkt, wovon 29 eine medikamentöse Thrombolyse erhielten, 7 eine Streptokinase-, 22 eine rt-PA-Lyse. Bei einem Patienten wurde rt-PA während einer PTCA intrakoronar verabreicht.

Das Streptokinase-Kollektiv war durchschnittlich 62 Jahre alt, 71% (n=5) hatten einen Hinterwandinfarkt. Im Mittel lag der Infarkt 4 Stunden und 9 Minuten zurück. Das Alter der mit rt-PA behandelten Patienten betrug ebenfalls rund 62 Jahre, 82% (n=18) hatten einen Vorderwandinfarkt. Der Infarkt ereignete sich durchschnittlich 2 Stunden 27 Minuten vor der Lyse.

Bezogen auf alle Lysepatienten dauerte es vom ersten Symptom bis zur Klinikeinweisung im Durchschnitt 2 Stunden 28 Minuten (Median: 2h). Die mittlere „door-to-needle“-Zeit betrug 24 Minuten, mit einer Standardabweichung von ± 22 Minuten. Der Median lag bei 20 Minuten. Vom Symptombeginn bis zur Gabe des Thrombolytikums vergingen rund 2 Stunden 51 Minuten (Median: 2h 20min).

Die präklinische Verzögerungszeit ist gerade im Hinblick auf die Durchführbarkeit einer Thrombolysetherapie bedeutsam. Von den 101 Patienten, bei denen das Aufnahme-EKG einen transmuralen Infarkt zeigte, kamen 68 bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn. Bei 24 (35%) von ihnen wurde eine Lysetherapie, bei 31 (46%) eine Akut-PTCA eingesetzt, der Rest erhielt eine primär konservative Therapie. Die Zeit vom ersten Symptom bis zum Beginn der Thrombolyse dieser Patienten lag bei durchschnittlich 2 Stunden 27 Minuten.

Die 4 Patienten, bei denen die Thrombolyse innerhalb von einer Stunde nach Symptombeginn verabreicht werden konnte, hatten alle nach einem halben Jahr keine weitere Intervention. Von den 3 Patienten, die nach der sechsten Stunde eine Lyse erhielten, hatten 2 danach noch angiographisch nachweisbare Stenosen, die bei einem in einer Intervall-PTCA angegangen wurden.

Ein schneller Anstieg der Infarktenzyme im Sinne des Auswasch-Phänomens war bei 27 (93%) der 29 Patienten nach der Thrombolyse zu erkennen.

Noch während des Krankenhausaufenthaltes erfolgte bei 24 eine koronarangiographische Kontrolle. Die Untersuchung zeigte bei 7 (29%) Patienten keine bedeutenden Stenosen, von denen mit hämodynamisch relevanten Stenosen bekamen 11 (46%) eine PTCA im Intervall, bei der ein Patient verstarb. Bei keinem war eine Rescue-PTCA noch am Tag der Lyse erforderlich, bei 5 eine PTCA innerhalb der ersten Woche. Eine Bypass-Operation erhielten 2 (8%), für die übrigen 4 (17%) Patienten mit Stenosen bestand keine weitere Interventionsindikation.

Wie viele der 29 Thrombolysepatienten nach einem halben Jahr noch ohne eine sich anschließende Therapie waren oder einen Verlaufsendpunkte hatten, gibt die nächste Graphik wieder.

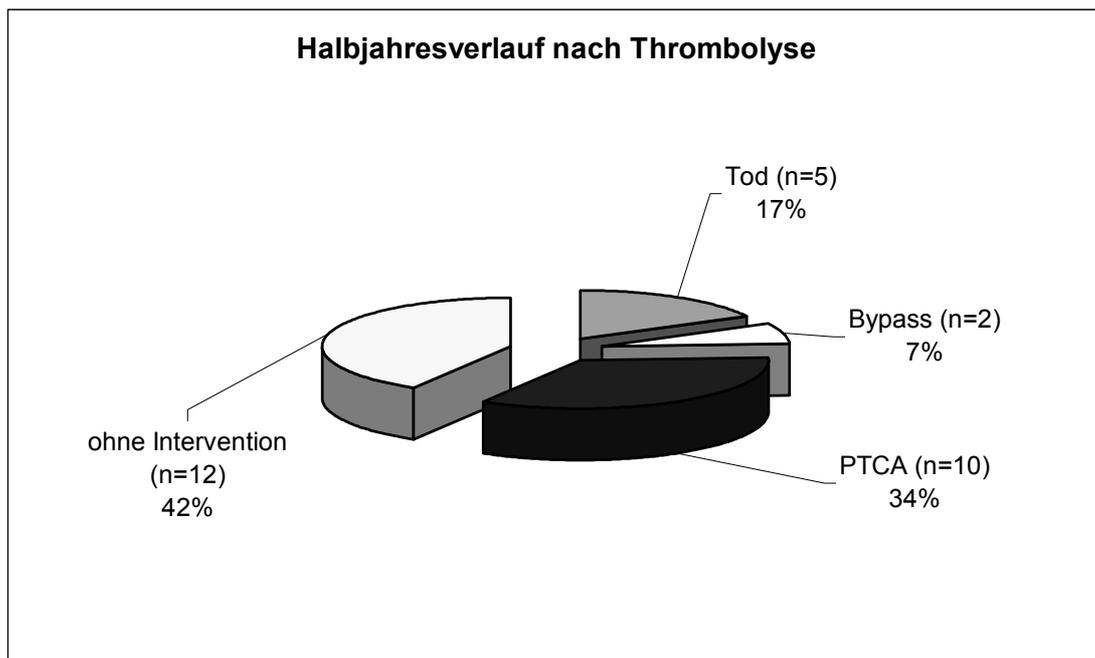


Abbildung 8: Verlauf der Thrombolyse (n=29) nach 6 Monaten

Bei einem Blick auf die Verstorbenen zeigt sich, dass einer noch am Lysetag, die anderen innerhalb der ersten Woche starben. Bereits bei der Aufnahme hatten 4 (80%) dieser 5 Patienten einen erhöhten Troponin I-Wert, während nur einer (8%) der 12 ohne Reintervention ($p=0,003$) und 3 (25%) der 12 mit Reintervention ($p=0,036$) ein positives Troponin I vor der Lyse aufwiesen.

Folgende Komplikationen sind im Zusammenhang mit der Thrombolysetherapie vorgekommen:

Blutung an der Einstichstelle	intrazerebrale Blutung	allergische Reaktion	Blutdruckabfall	Rhythmusstörungen	Tod
3,4% (1)	0% (0)	0% (0)	3,4% (1)	6,9% (2)	0% (0)

An Kontraindikationen für eine Lyse der Patienten mit transmuralem Myokardinfarkt, jedoch ohne akut-interventionelle Therapie, konnte Folgendes ermittelt werden.

	Infarktpatienten ohne Akut-Intervention
zerebraler Insult	0% (0)
Operation, Trauma	3% (1)
gastrointestinales Ulkus	0% (0)
Gerinnungsstörung	3% (1)
arterielle Gefäßpunktion	0% (0)
arterielle Hypertonie	3% (1)
i.m.-Injektion	0% (0)
Tumoren	3% (1)
biologisches Alter	17% (5)
überschrittenes Zeitintervall	67% (20)
Therapieverweigerung	3% (1)

Tabelle 29: Lyse-Kontraindikationen der primär konservativ therapierten Patienten mit transmuralem Infarkt (n=30)

Die durchschnittliche Liegezeit auf der Medizinischen Intensivstation betrug im Lysepatienten-Kollektiv 92 Stunden, der Klinikaufenthalt dauerte im Mittel 15 Tage.

3.9 Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms kam im Untersuchungszeitraum die perkutane transluminale Koronarangioplastie 54 mal akut zum Einsatz. Ferner erhielten 72 der Studienpatienten eine PTCA im Intervall.

Bis die Gefäßstenose das erste Mal dilatiert werden konnte, verging eine durchschnittliche „door-to-balloon“-Zeit von 92 Minuten, bei einer Standardabweichung von ± 30

Minuten. Der Median entsprach 90 Minuten. Vom Zeitpunkt des ersten Symptomereignisses bis zur Ballondilatation verstrichen bei allen Akut-PTCAs im Mittel 5 Stunden 24 Minuten (Median: 4h 37min).

In der Zeit, in der das Herzkatheterlabor durch einen Bereitschaftsdienst besetzt war (16:00-8:00 Uhr, Wochenende und Feiertage) betrug die „door-to-balloon“-Zeit rund 99 Minuten (n=23) (Median: 93min; Standardabweichung: ± 22 min; Symptombeginn bis erste Dilatation: \bar{O} 5h 42min, Median 4h 50min), im Vergleich zu kürzeren 88 Minuten (n=31) während des regulären Dienstes (p=0,118) (Median: 78min; Standardabweichung: ± 33 min; Symptombeginn bis erste Dilatation: \bar{O} 5h 2min, Median 3h 1min (p=0,066)).

Direkt wenige Tage nach der primären Akut-PTCA ist bei 2 Patienten eine weitere Stenose in einer Intervall-PTCA angegangen worden.

Wie das Ergebnis ein halbes Jahr nach Akut-PTCA aussah, gibt Abbildung 9 wieder. Zur Kontrollkoronarangiographie sechs Monate nach Akut-PTCA sind 23 Patienten nicht in der Klinik erschienen, so dass von diesen nur eine telefonische Auskunft vorliegt; 4 waren auch auf diesem Wege nicht mehr zu erreichen.

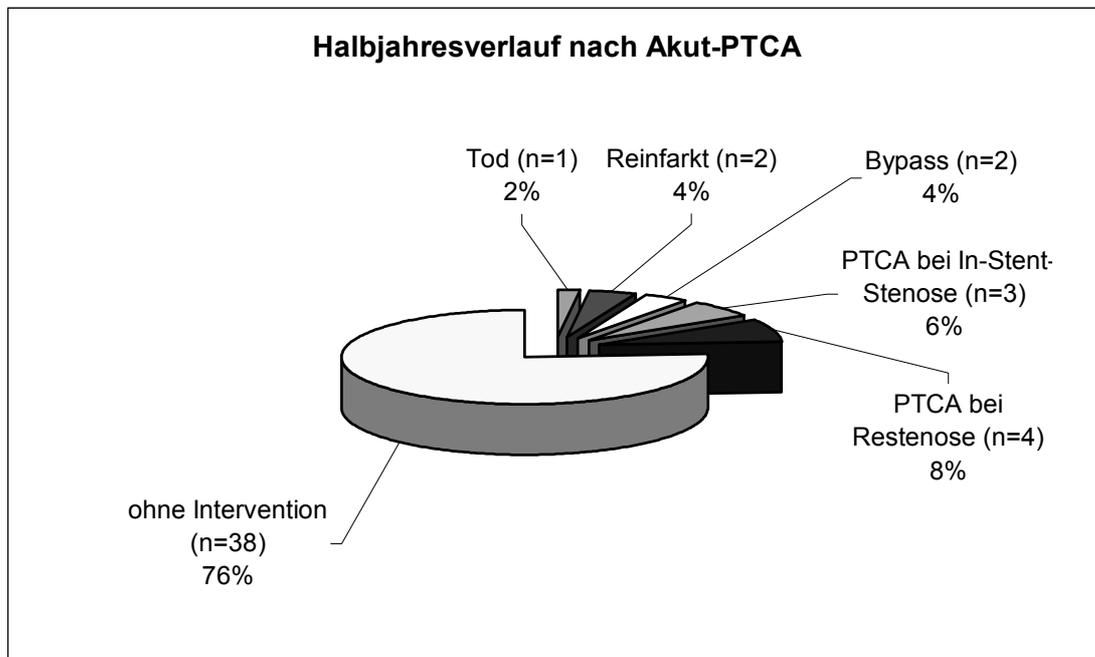


Abbildung 9: Verlauf der Akut-PTCA (n=50) nach 6 Monaten

Je schneller die Patienten therapiert wurden, desto günstiger war ihr Verlauf. Die 26 Akut-PTCA-Patienten, deren „door-to-balloon“-Zeit kleiner, oder gleich 90 Minuten war, hatten zu 19% (n=5) einen der fünf oben genannten Verlaufsendpunkte, während die 23 mit einer Dauer bis zur ersten Dilatation von größer als 90 Minuten, zu 30% (n=7) einen Endpunkt hatten (p=0,363).

Abbildung 10 zeigt, dass die Akut-PTCA Verläufe vom Indikationsgrund und somit dem Zustand der Patienten abhängig waren. Alle verstorbenen Akut-PTCA-Patienten hatten einen transmuralen Infarkt, ebenso alle mit Reinfarkt und ein großer Teil derer mit einer Reintervention.

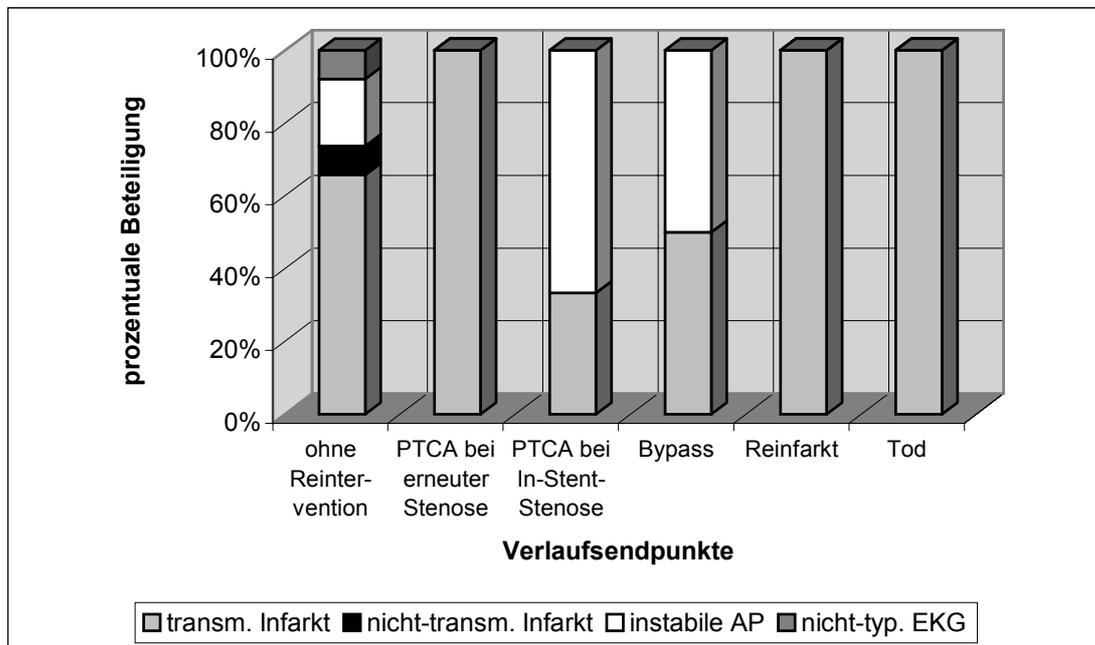


Abbildung 10: relative Beteiligung der Akut-PTCA-Indikationen an den Verlaufsendpunkten

Zusätzlich zur akuten Ballondilatation bekamen 43 (80%) einen oder mehrere Koronarstents implantiert. Der Therapieverlauf 6 Monate nach Akut-PTCA mit und ohne Stentimplantation stellte sich wie folgt dar. Im Trend zeigt sich ein günstigerer Verlauf nach Stentimplantation (p=0,277).

	ohne Reintervention	Reintervention	Reinfarkt	Tod
mit Stent (n=39)	79% (31)	13% (5)	5% (2)	3% (1)
ohne Stent (n=11)	64% (7)	36% (4)	0% (0)	0% (0)

Tabelle 30: Verlauf nach Akut-PTCA mit und ohne Stent

Bei einem Akut-PTCA-Patienten kam es periinterventionell, noch vor der Ballondilatation, zur Auflösung des Thrombus durch das zuvor verabreichte Abciximab. In der Kontrollangiographie konnte die Durchgängigkeit bestätigt werden.

Die Unterschiede in der Verabreichung der antithrombotischen Begleitmedikation der Akut- und Intervall-PTCA-Patienten sahen folgendermaßen aus:

	Akut-PTCA		Intervall-PTCA	
	mit Stent (n=43)	ohne Stent (n=11)	mit Stent (n=58)	ohne Stent (n=12)
ASS	100% (43)	91% (10)	97% (56)	83% (10)
unfrakt. Heparin	88% (38)	91% (10)	91% (53)	83% (10)
niederm. Heparin	40% (17)	64% (7)	71% (41)	83% (10)
Ticlopidin	23% (10)	0% (0)	40% (22)	0% (0)
Clopidogrel	72% (31)	27% (3)	48% (28)	8% (1)
Abciximab-Bolus	88% (38)	100% (11)	50% (29)	17% (2)
Abciximab-Bolus u. Infusion	44% (19)	64% (7)	17% (10)	0% (0)
Tirofiban	5% (2)	9% (1)	16% (9)	17% (2)

Tabelle 31: antithrombotische Begleitmedikation bei Akut- bzw. Intervall-PTCA mit und ohne Stent

Während des Klinikaufenthaltes sind an Therapiekomplikationen nach, oder bei der Akut-PTCA aufgetreten:

Blutung an der Ein- stichstelle	intraze- rebrale Blutung	allergische Kontrastmittel- reaktion	Blut- druckab- fall	Infarkt	Gefäßper- foration	Rhythmus- störung	Tod
9,3% (5)	1,9% (1)	0% (0)	1,9% (1)	0% (0)	3,7% (2)	3,7% (2)	0% (0)

Infarktassoziierte Komplikationen aller Myokardinfarktpatienten ereigneten sich in folgendem Umfang:

Linksherzinsuffizienz/Schock:	13,3% (22)	Perikarditis:	0,6% (1)
Bradykardie:	2,4% (4)	ischämischer Insult:	1,8% (3)
ventrikuläre Tachykar- die/Kammerflimmern:	10,3% (17)	Papillarmuskel(-teil)- abriss:	0% (0%)
atrioventrikulärer Block:	1,2% (2)	Reanimation:	7,3% (12)
Ventrikeldruptur:	0,6% (1)	Tod:	10,3% (17)

Die unterschiedlichen Therapiestrategien aller Patienten mit Myokardinfarkt gibt die nächste Tabelle wieder.

prim. medikam. kons. (n=91 \triangle 55%)	Thrombolyse (n=29 \triangle 18%)	Akut-PTCA (n=46 \triangle 28%)
Intervall-PTCA: 12% (19)	Streptokinase: 4% (7)	
Bypass-OP: 8% (13)	rt-PA: 13% (22)	
rein medikam. kons.: 36% (59)		

Tabelle 32: Therapien aller Myokardinfarktpatienten

Auf der Intensivstation lagen die Akut-PTCA-Patienten rund 40 Stunden, insgesamt waren sie durchschnittlich 9 Tage stationär im Klinikum. Somit hatten diese Patienten die kürzeste Krankenhausverweildauer verglichen mit den anderen Therapieformen.

Verweildauer	Akut-PTCA	Thrombolyse	medikamentös-konservativ
Med.-Intensiv (h)	40	92	60
stationär (d)	9	15	11

Tabelle 33: intensivmedizinischer und stationärer Aufenthalt der Myokardinfarktpatienten je nach Therapie

Die Akut-PTCA wird in der Universitätsklinik Würzburg seit dem 01.06.1999 rund um die Uhr angeboten. Die Anzahl der Patienten, die eine Akut-PTCA erhalten konnten, hat sich seit diesem Zeitpunkt mehr als verdoppelt (Steigerung um 104%; 22 Akut-PTCAs in 7 Monaten vs. 32 Akut-PTCAs in 5 Monaten), die der Thrombolyse ist auf weniger als ein Viertel gesunken (Abfall um 446%; 25 Lysen in 7 Monaten vs. 4 Lysen in 5 Monaten). Der Quotient der Thrombolyse- beziehungsweise Akut-PTCA-Patienten zu den primär konservativ therapierten Infarktpatienten hat sich jedoch im Studienzeitraum nicht verändert.

- vor dem 01.06.1999: 47 Interventionelle / 51 Konservative=0,9
- ab dem 01.06.1999: 36 Interventionelle / 40 Konservative=0,9

Ein Infarktereignis außerhalb der Dienstzeit des Herzkatheterlabores war vor dem Juni 1999 die häufigste Grund für eine Thrombolyse oder primär konservative Therapie im Vergleich zur Akut-PTCA.

Die nächste Graphik gibt den Wandel der akut-interventionellen Therapien des akuten Koronarsyndroms wieder.

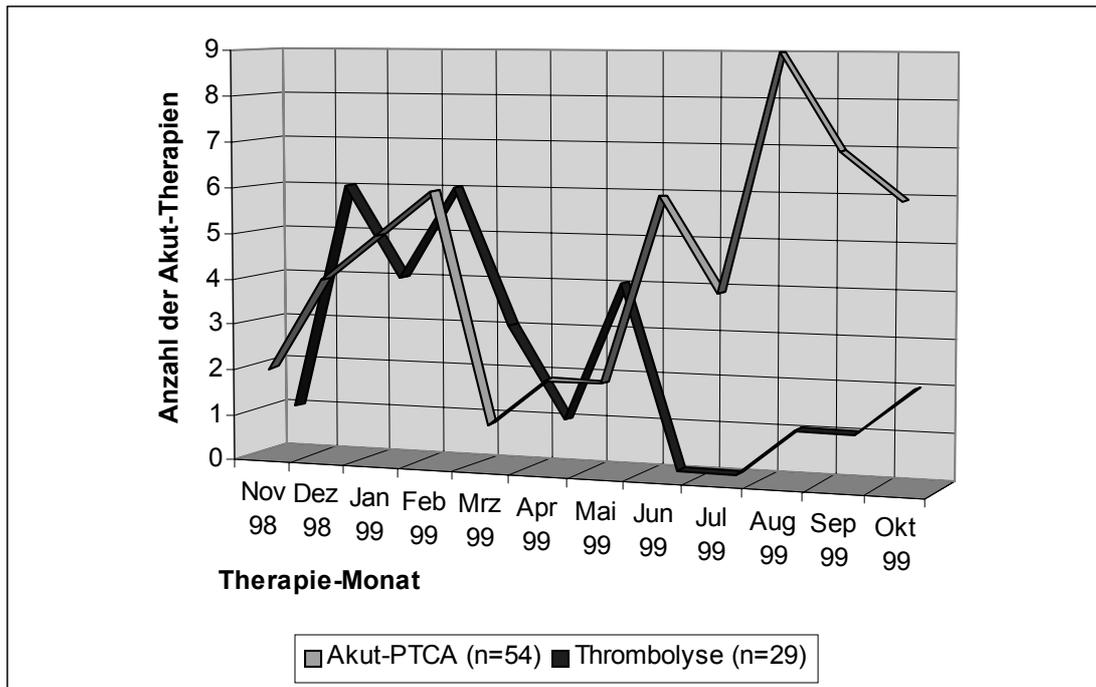


Abbildung 11: Monatsverteilung der Thrombolyse und Akut-PTCAs

4 Diskussion

4.1 Risikofaktoren und deren Prävention

Die pathophysiologische Grundlage für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit (KHK) und zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren (CRF), die ihre Ausbildung begünstigen, sind inzwischen recht gut bekannt. Bei mehr als 96% der hier bearbeiteten Studienpatienten mit bekannter KHK waren kardiovaskuläre Risikofaktoren aufzufinden, dennoch sind alle, außer der genetischen Disposition, dem Alter und dem männlichen Geschlecht, entweder vermeidbar oder zumindest therapierbar.

In besonderem Maße ungünstig wirkt sich die Kombination mehrerer Risikofaktoren aus. Dies wurde schon 1950 in der groß angelegten Framingham-Studie beschrieben [26]. Die negativen Effekte wirken sich sogar überadditiv aus. So wird beispielsweise durch Zigarettenrauchen das Koronarrisiko verdoppelt, durch Nikotinabusus plus Fettstoffwechselstörung (FSST) vervierfacht und durch Rauchen plus Dyslipidämie plus Hypertonie sogar verachtfacht [27].

Nichtsdestoweniger war gerade diese Dreier-Konstellation im gesamten Studienkollektiv die häufigste und bei 16% (n=64) nachweisbar. Patienten mit diesem Risikoprofil hatten mit 94% (n=60) am zahlreichsten von allen mit mehreren Faktoren eine KHK (p=0,038). Ein Myokardinfarkt ließ sich bei 42% (n=27) von diesen diagnostizieren.

Bei 44 Patienten (11%) bestand aufgrund der Kombination von Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und Diabetes mellitus ein metabolisches Syndrom. Eine KHK ließ sich bei 86% von diesen nachweisen, knapp jeder Zweite mit metabolischem Syndrom entwickelte einen Myokardinfarkt, was die Bedeutung dieser Konstellation für das koronare Risiko verdeutlicht.

Allgemein war bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren signifikant häufiger eine KHK nachzuweisen, als bei Patienten mit nur einem oder keinem Risikofaktor (KHK: 84% vs. 65%; p<0,001). Es war bei denen mit mehreren Risikofaktoren auch auffallend öfter zu einem Infarkt in der Vorgeschichte gekommen (Z.n. Infarkt: 47% vs. 19%; p<0,001). Im Studienzeitraum ereigneten sich tendenziell vermehrt Myokardinfarkte bei Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren (Infarkte: 41% vs. 37%; p=0,533).

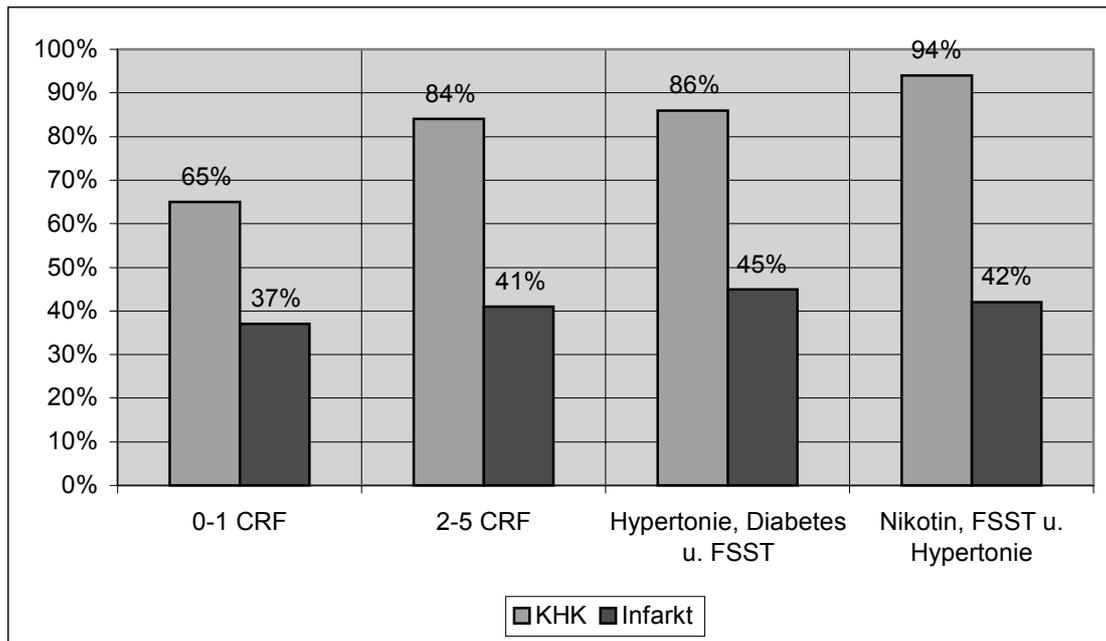


Abbildung 12: Risikofaktoren und ihre Folgen

Das erste und womöglich auch wichtigste Therapieziel in der Behandlung akuter koronarer Syndrome muss somit ihre Prävention sein. Unterschieden wird zwischen der primären Prävention, die die Verminderung und Vermeidung von Risikofaktoren schon vor klinischen Zeichen einer KHK umfasst, und der sekundären Prävention, die eine Prognoseverbesserung nach Auftreten eines klinisch manifesten kardialen Ereignisses anstrebt.

Die primäre und sekundäre Prävention gehen oft ineinander über. Sie beginnen mit einer gesundheitsbewussten Lebensweise. So konnte in der MRFIT-Studie an über 12.000 Männern belegt werden, dass regelmäßige, moderate körperliche Aktivität das Risiko, an einer KHK zu erkranken, senkt und ihre Mortalität günstig beeinflusst [28].

Die Bedeutung des Zigarettenrauchens im Hinblick auf die Entstehung einer KHK ist heute klar belegt [29], aber auch die Tatsache, dass durch die Beendigung des Rauchens sich die Gefährdung im Laufe mehrerer Jahre wieder annähernd normalisiert [30].

Bei 63% (n=239) der erfassten Studienpatienten lag der Körpermassenindex über dem Normwert von 20-24,9kg/m². Insgesamt 62% (n=257) hatten eine Fettstoffwechselstörung.

Ein um 1% erhöhtes Serumcholesterin vermehrt das KHK-Risiko um 1% [2]. Die Senkung der Blutfettwerte kann auf zweierlei Wegen erreicht werden. An erster Stelle sollte

mittels Diät Übergewicht abgebaut, außerdem Cholesterin-, Fett- und Kalorienzufuhr eingeschränkt werden. Als weitere Maßnahme kann medikamentös durch eine Lipidsenkung die Prognose verbessert werden. Dies ist durch zahlreiche Studien, wie zum Beispiel die skandinavische 4S oder die deutsche DRECAN und PROCAM an mehreren tausend Patienten belegt worden [31, 32]. CSE-Hemmer eignen sich durch ihre nicht nur lipidsenkende, sondern auch plaquestabilisierende, Stickstoffmonoxid-induzierende und antiinflammatorische Wirkung sowohl zur Primär- [33] als auch zur Sekundärprävention. Dies zeigten weitere große Studien wie LIPID, CARE und WOSCOPS [34]. Eine Steigerung des HDL-Cholesterin durch diese Medikamente konnte in der VA-HIT-Studie bewiesen werden [35]. Gerade auch schon bei mäßiger Hyperlipidämie und bei allen Myokardinfarktpatienten sollten CSE-Hemmer vermehrt zur Sekundärprävention eingesetzt werden, da dies die Prognose verbessert und sich als kosteneffektiver herausstellte, als die sich ergebenden Folgekosten [36, 34].

Die Bedeutung der medikamentösen Lipidsenkung lässt sich auch aus der vorliegenden Studie mit geringerer Fallzahl ersehen. KHK-Patienten, die mit CSE-Hemmern vorbehandelt wurden, hatten aktuell weniger als halb so oft einen Myokardinfarkt, als diejenigen ohne CSE-Hemmer in der Vormedikation (Infarkt: 27% vs. 58%; $p < 0,001$). Nach einem Infarkt hatten Patienten mit CSE-Hemmern in der Begleitmedikation eine signifikant bessere Prognose bezüglich der Letalität, als diejenigen ohne medikamentöse Lipidsenkung (Letalität: 0% vs. 14%; $p = 0,049$).

Des Weiteren ist bei Hypertonie die Reduktion des Blutdruckes beispielsweise nach Empfehlung der HOPE-Studie mit ACE-Hemmern [37] und/oder Betarezeptorenblockern (TOMHS) [38] anzustreben.

Sowohl die KHK-Patienten dieser Studie, die ACE-Hemmer beziehungsweise AT-II-Antagonisten, als auch die, die Betarezeptorenblocker, als Vormedikation erhielten, hatten signifikant seltener einen Infarkt, als diejenigen ohne diese Medikation (Infarkt ACE-Hemmer: 37% vs. 60%; $p = 0,001$; Infarkt β -Blocker: 35% vs. 58%; $p < 0,001$). Alle diskutierten Vormedikationen wirkten sich somit nachweislich günstig auf die Prognose der untersuchten KHK-Patienten aus.

Am Rande sei erwähnt, dass Diabetiker durch konsequente Blutzuckereinstellung das hohe kardiovaskuläre Risiko des Diabetes mellitus mindern können.

Einer der nicht präventiv angehbaren kardiovaskulären Risikofaktoren ist das männliche Geschlecht, ein weiterer das Alter, ein dritter die familiär-genetische Disposition. Im Studienzeitraum hatten mehr als 2,5 mal so viele Männer wie Frauen einen Myokardinfarkt (Infarkte: 119 vs. 46). Von den Männern waren 84% (n=100) älter als 50 Jahre, bei den Frauen sogar 93% (n=43) jenseits der 50 und somit im postmenopausalen Alter. Familiär vorbelastet in puncto kardiovaskulärer Ereignisse war jeder vierte Studienpatient.

4.2 Latenz vom ersten Symptom bis zur interventionellen Therapie

Besteht der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, ist es entscheidend, dass die Patienten so schnell als möglich in einem Krankenhaus aufgenommen werden. Die nach Angaben des WHO MONICA Projektes [39] bundesweit immer noch enorm hohe Myokardinfarktletalität von etwa 35% vor Erreichen der Klinik und eine Kliniksterblichkeit von 16-17% (vorliegende Studie: 10%) verdeutlichen dies.

Die durchschnittliche präklinische Verzögerungszeit vom ersten Beschwerdesymptom bis zur Klinikeinweisung des gesamten Studienkollektives lag bei 5 Stunden 12 Minuten (Median: 3h 18min). Diejenigen mit Myokardinfarkt benötigten im Mittel nochmals 11 Minuten länger (Median: 3h 18min), was möglicherweise mit einer intensiveren Primärversorgung durch den Notarzt zusammenhängt. Nimmt man ebenso wie das deutsche Myokardinfarkt-Register (MIR) in das 217 Kliniken ihre Daten von über 14.500 Patienten eingegeben haben, den Median als Grundlage, entsprechen die Würzburger Zeiten dem Bundesvergleich. Durch das MIR, wurde bei den Myokardinfarktpatienten eine mediane Latenzzeit von 3 Stunden und 15 Minuten errechnet [40].

Die größte Verzögerung verursachen jedoch sicherlich die Patienten und ihre Angehörigen selbst, die den Notarzt zu spät verständigen. Die Studienpatienten, die bereits einen Infarkt in ihrer Vorgeschichte hatten, kamen im Schnitt über eine halbe Stunde vor denen, die bisher keinen Myokardinfarkt hatten, was zwar nicht signifikant war, aber dennoch einen Trend widerspiegelt (Mittelwert: 4h 49min vs. 5h 24min). Dies verdeutlicht den Aufklärungsbedarf der Bevölkerung. Das 60-Minuten-Myokardinfarkt-Projekt belegte eine zumindest vorübergehende Verkürzung der Patientenentscheidungszeit durch groß angelegte Informationskampagnen [41].

Gerade im Hinblick auf die Tatsache, dass bewiesen werden konnte, dass die besten Thrombolyseergebnisse innerhalb der ersten Stunde („Goldene Stunde“) nach Infarkt [42] und nach der sechsten bis zur zwölften Stunde nur noch bei guter Kollateralisierung erzielt werden [43, 44], ist ein frühes Eintreffen in einer Klinik entscheidend. Sind die Patienten im Krankenhaus, muss schnell abgewogen werden, welche Therapie nötig und welche möglich ist. Eine Empfehlung für eine prästationäre Lyse durch den Notarzt kann nach Studienlage jedoch nicht ohne weiteres gegeben werden [45, 46].

Ein Maß für die Verzögerung vom Eintreffen des Patienten bis zur Thrombolyse ist die „door-to-needle“-Zeit, die in der Universitätsklinik Würzburg mit einem Durchschnittswert von 24 Minuten, bei einem Median von 20 Minuten (Standardabweichung: ± 22 min), deutlich unter dem durch das Myokardinfarkt-Register (MIR) ermittelten Bundesdurchschnitt von 30 Minuten lag. In den USA liegt die „door-to-needle“-Zeit nach Angaben des dortigen National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) sogar nur in 23% unter 30 Minuten [47].

Vom ersten Symptom des Patienten bis zum Beginn der Thrombolyse vergingen bei den untersuchten Lysepatienten insgesamt rund 2 Stunden 51 Minuten (Median: 2h 20min). Gute Werte bietet die Medizinische Klinik der Universität Würzburg auch bei der „door-to-balloon“-Zeit der Akut-PTCA. Der Mittelwert während des regulären Dienstes betrug 88 Minuten, der Median 78 Minuten (Standardabweichung: ± 33 min), im Vergleich zu durchschnittlichen 90 Minuten bundesweit [48]. Bis zur ersten Dilatation, vom Symptombeginn aus gerechnet, verstrichen 5 Stunden 2 Minuten (Median: 3h 1min). Während des in der Universitätsklinik Würzburg im Studienzeitraum neu eingeführten 24-Stunden Bereitschaftsdienstes für das Herzkatheterlabor lag die „door-to-balloon“-Zeit noch etwa 10 Minuten über dem Durchschnittswert des regulären Dienstes (Mittelwert: 99min; Median: 93min; Standardabweichung: ± 22 min).

Bis bei diesen Patienten das erste Mal der Ballon dilatiert wurde, sind vom Symptombeginn an 5 Stunden 42 Minuten (Median: 4h 50min) vergangen.

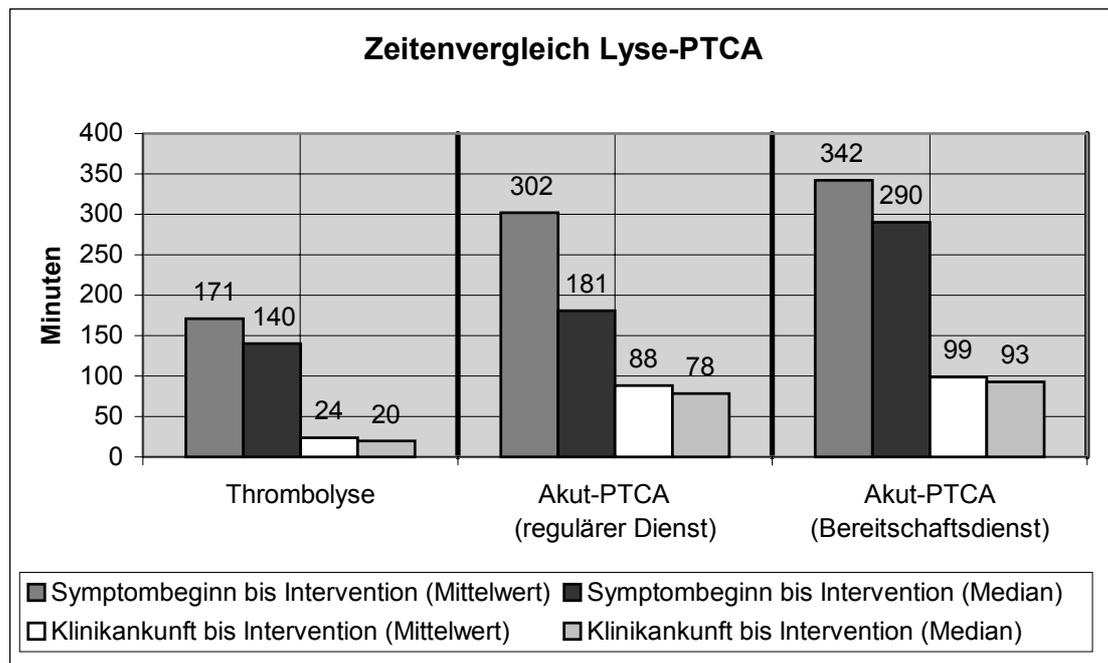


Abbildung 13: durchschnittliche und mediane Latenzzeiten vom ersten Symptom bis zur Intervention (bzw. Dilatation) und von der Klinikankunft bis zur Intervention (bzw. Dilatation) bei Lyse und Akut-PTCA

Aus der obigen Abbildung 13 ist zu ersehen, dass die Thrombolysis die akut-interventionelle Therapie war, die am schnellsten zur Verfügung stand. Die auf den ersten Blick länger erscheinenden PTCA-Zeiten relativieren sich jedoch unter dem Aspekt, dass durch eine Lyse auch 90 Minuten nach Applikation eine vollständige Gefäßöffnung nur in circa 50% der Fälle erreicht wird (vgl.: 4.4). Somit gibt die „door-to-needle“-Zeit den Beginn der Intervention, aber nicht den der Rekanalisation wieder. Für die Studiendaten bedeutet dies somit praktisch keinen Zeitvorteil der Thrombolysis gegenüber der Akut-PTCA.

Bei denjenigen, die eine Akut-PTCA zu den neuen Bereitschaftsdienstzeiten erhielten, konnten die Stenosen erst durchschnittlich 40 Minuten nach denen mit Akut-PTCA zu gewohnten Dienstzeiten angegangen werden ($p=0,066$). Dies schien mehrere Gründe zu haben. Es könnte zum einen an den Hemmungen der Patienten (Bereitschaftsdienstzeiten: 16:00-8:00 Uhr, Wochenende und Feiertage) und auch am Transport gelegen haben (Symptombeginn bis Klinikankunft: 243min vs. 223min; $p=0,119$). Den klarsten Unterschied gab es in der durchschnittlich 17 Minuten ($p=0,016$) längeren Zeit vom Eintref-

fen in der Notaufnahme bis zum Erreichen des Katheterlabores (Notaufnahme bis Katheterlabor: 66min vs. 49min), die in der Neueinführung des Bereitschaftsdienstes oder einer aufwendigeren klinischen Primärversorgung begründet gewesen sein könnte. Waren die Patienten im Herzkatheterlabor angekommen, ging die Dilatation praktisch genauso schnell wie zu regulären Dienstzeiten (Katheterlabor bis Dilatation: 32min vs. 30min).

4.3 Instabile Angina pectoris

4.3.1 Diagnostik

Therapeutisch von entscheidender Bedeutung beim akuten Koronarsyndrom ist die Unterscheidung zwischen instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt. Zur Therapieentscheidung helfen neben dem klinischen Bild eine Fülle apparativer und laborchemischer Diagnoseverfahren.

Am schnellsten steht hiervon das EKG zur Verfügung. Für den Verdacht auf eine instabile Angina pectoris oder einen Nicht-Q-Zacken-Infarkt gab das Aufnahme-EKG in 65 Fällen Anlass. Anhand der Serummarker konnten bei 44 jener Patienten von einer instabilen Angina pectoris, bei 21 von einem nicht-transmuralem Infarkt ausgegangen werden.

Von den laborchemischen Markern soll hier zum einen das C-reaktive Protein (CRP) hervorgehoben werden. Dieses Akut-Phase-Protein deutet auf das Ausmaß der entzündlichen Komponente und somit auf das der Läsion hin. Liegt ein Wert über 1,5mg/dl vor soll dies nach Ferreiros et al. [19] mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sein. Ähnliches zeigte sich beispielsweise auch in einer Kohortenstudie des WHO MONICA-Projektes an mehr als 900 Patienten, die über acht Jahre beobachtet wurden [49], oder in einer Analyse der FRISC-Studie mit vergleichbarer Fallzahl [50].

Durch die antiinflammatorische Wirkung bestimmter Medikamente können die Entzündungsparameter gesenkt werden. Dies wurde von Ikonomidis et al. für Acetylsalicylsäure und von Ridker et al. in einer Analyse der CARE-Studie für CSE-Hemmer

nachgewiesen [51, 52]. Auf diesem Wege soll es zu einer Prognoseverbesserung bei instabiler Angina pectoris kommen.

Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und dem weiteren Verlauf der instabilen Angina pectoris ist aus den hier bearbeiteten Studiendaten ebenso ersichtlich. Von den 22 Patienten mit nicht-transmuralem EKG-Veränderungen, die ein erhöhtes CRP hatten, bestätigte sich bei 82% (n=18) im weiteren Verlauf ein Myokardinfarkt. Die 28 Patienten mit normalem oder leicht erhöhtem CRP erlitten nur in 43% (n=12) einen Infarkt. Dies war signifikant seltener ($p=0,005$).

Ein weiteres interessantes Diagnostikum zur Risikostratifizierung bei instabiler Angina pectoris ist das Troponin. So konnte durch Hamm et al. schon 1992 an 109 Patienten eine Zunahme des Infarkt- beziehungsweise Letalitätsrisikos mit der Höhe des Troponin-Serumspiegels demonstriert werden [53]. Dies wurde unter anderem auch anhand der Daten der FRISC-Studie bestätigt [50].

Von den Würzburger Studienpatienten mit Nicht-Q-Zacken-EKG hatten 65% (n=42) einen positiven Troponin I-Wert. Bei 74% (n=31) von diesen ließ sich im Verlauf ein Myokardinfarkt diagnostizieren. Die 23 Patienten mit ST-Streckensenkung und durchwegs negativem Troponin I blieben zu 87% (n=20) ohne Myokardinfarkt. Eine signifikante Korrelation zwischen einer Infarktausbildung und dem Troponin I-Wert ist erkennbar ($p<0,001$).

4.3.2 Medikamentöse und interventionelle Therapie

Patienten mit instabiler Angina pectoris, der meist eine Plaqueruptur mit Thrombozytenablagerungen und Thrombusbildung zu Grunde liegt, profitieren nach neuestem Erkenntnisstand bei positiven Troponin-Werten (nicht jedoch bei negativem Troponin) von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten. Durch diese wird die Thrombozytenaggregation hoch selektiv blockiert. In Halbjahres-Betrachtungen kam es sowohl in der CAPTURE-Studie durch Abciximab zu einer klaren Risikoreduktion von 23,9% auf 9,5% ($p=0,002$) [54], als auch unter Tirofiban in der PRISM-PLUS-Studie (27,7% vs. 32,1%; $p=0,02$) [55]. Dies bedeutet allerdings, dass etwa 6.600€ aufgewendet werden müssten, um bei einem Patienten mit instabiler Angina pectoris und erhöhtem Troponin einen Infarkt oder Todesfall zu verhindern [56].

Durch die Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie akuter koronarer Syndrome ist eine stetige Prognoseverbesserung zu verzeichnen.

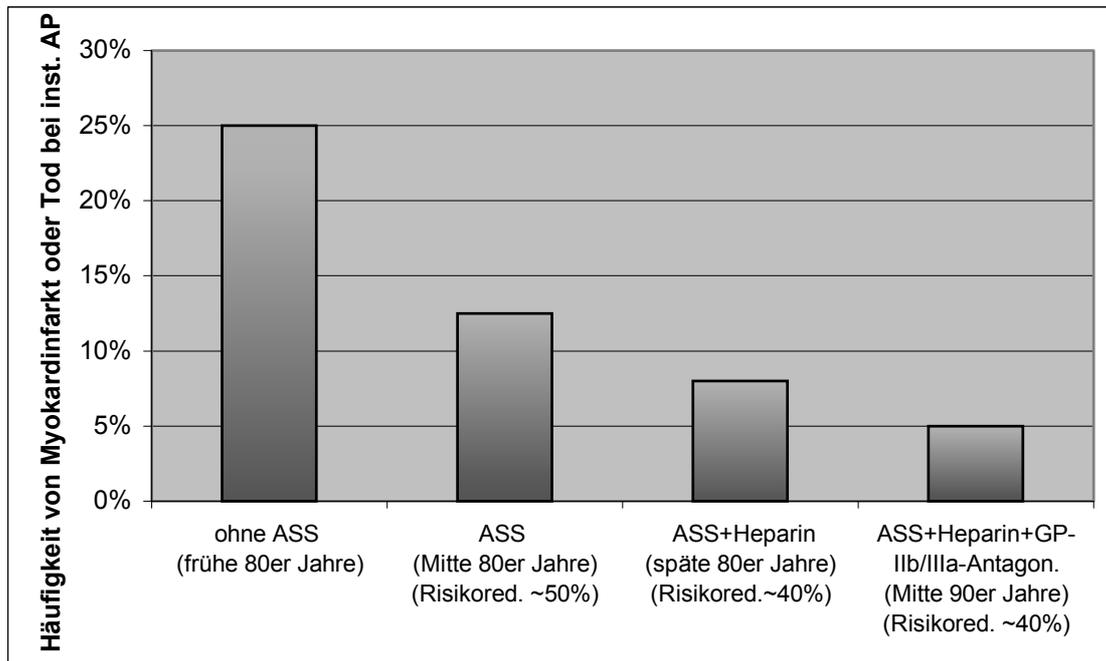


Abbildung 14: sukzessive Senkung der Morbidität und Mortalität akuter Koronarsyndrome innerhalb von 30 Tagen durch Zugabe weiterer Medikamente zur Standardtherapie [57]

Die medikamentöse Standardtherapie bleibt jedoch weiterhin erhalten. Antiischämisch wird mit nicht-intrinsisch aktiven, β_1 -spezifischen Blockern therapiert. Letztere führen zu einer nachweislichen Reduktion der Infarktrate [2]. Bei Kontraindikationen werden Kalziumantagonisten gegeben.

Zur antithrombotischen Therapie ist grundsätzlich Acetylsalicylsäure (ASS) indiziert, wodurch eine Senkung der Letalität beziehungsweise der Infarktrate erreicht wird [58]. Bei ASS-Unverträglichkeit und Hochrisikopatienten kann inzwischen alternativ auf ein Thienopyridin zurückgegriffen werden. In der groß angelegten CAPRIE-Studie [59] konnte ein signifikanter Vorteil des ADP-Antagonisten Clopidogrel gegenüber ASS gezeigt werden. Das Auftreten von Studienendpunkten (Tod, Myokardinfarkt oder Insult) betrug unter Clopidogrel 5,32% gegenüber 5,83% unter ASS ($p=0,043$), was einer relativen Risikoreduktion von 8,7% entsprach. Nicht zuletzt wegen der Tatsache, dass die Thienopyridine neuere Pharmaka sind, können diese rein preislich mit der chemisch einfacheren, seit Jahrzehnten auf dem Markt befindlichen, Acetylsalicylsäure schwer

konkurrieren (Tagestherapiekosten: ASS (1x100mg): 0,04€ vs. Ticlopidin (2x250mg): 2,36€ vs. Clopidogrel (1x75mg): 2,86€ [60]).

Zusätzlich wird durch Vollheparinisierung eine Minderung der Infarktrate beziehungsweise Sterblichkeit erzielt. Dabei haben sich die niedermolekularen Heparine den unfraktionierten als überlegen dargestellt. In der ESSENCE-Studie kam es nach 30 Tagen unter niedermolekularem Heparin kombiniert mit ASS im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin mit ASS zu signifikant weniger Studienendpunkten (19,8% vs. 23,3%; $p=0,016$) [61]. Ein weiterer Vorteil der niedermolekularen Heparine ist, dass sie einfacher zu dosieren und kontrollieren sind.

Als invasive, diagnostisch-therapeutische Maßnahme steht die Koronarangiographie mit PTCA zur Verfügung. Gerade auch bei der PTCA der instabilen Angina pectoris haben sich die GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten als hoch effektiv erwiesen. Dies belegte zum einen die bereits erwähnte CAPTURE-Studie [54], eine weitere ist die PURSUIT-Studie [62]. Tirofiban ist wegen seiner guten Steuerbarkeit auch zur konservativen Therapie akuter koronarer Syndrome zugelassen [55].

Eine PTCA erhielten 43% ($n=19$) der hier betrachteten Patienten mit instabiler Angina pectoris, 27% ($n=12$) wurden ausschließlich koronarangiographiert.

Wichtigstes Ziel der Therapie bei instabiler Angina pectoris bleibt es, die Entwicklung eines Myokardinfarktes zu vermeiden und ihre Symptome zu bessern.

4.4 Akuter Myokardinfarkt

4.4.1 Diagnostik

Auch in der Diagnostik des Myokardinfarktes steht nach dem klinischen Bild das EKG an erster Stelle. Dieses war zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme in der vorliegenden Studie bei 76% ($n=126$) der Myokardinfarktpatienten infarkttypisch verändert. Die einzelnen laborchemischen Marker wiesen zwar eine höhere Sensitivität auf, Ergebnisse sind aber nicht so schnell zur Hand.

Hilfreich könnte hier ein Troponin-Schnelltest sein. Neue Troponin I und T-Schnelltests haben eine hohe Sensitivität und Spezifität. In einer Studie von Hamm et al. an fast 800

Patienten hatten 94% derer mit positivem Troponin T- und 100% derer mit positivem Troponin I-Schnelltestergebnis tatsächlich einen Myokardinfarkt, dahingegen aber nur 1,1% (Troponin T) beziehungsweise 0,3% (Troponin I) derer mit negativem Testbefund [63]. Ergebniswerte sind nach 15 Minuten abzulesen. Die Kosten dieser Schnelltests liegen jedoch bei ungefähr 12,50€ pro Stück (für den Kassenarzt) [64], was eine breite Einsetzung kritisch betrachten lässt.

Übertragen auf den betrachteten Studienzeitraum und im Hinblick auf die Tatsache, dass die Infarktpatienten mit einer mittleren Verzögerung von 5 Stunden 23 Minuten nach Beschwerdebeginn in der Klinik eintrafen (Diagnostisches Fenster von Troponin: >4h), bedeutet dies, dass 15 Patienten mit einem untypischen Aufnahme-EKG, jedoch einem infarktspezifischen Troponin I-Aufnahmewert ohne größere Zeitverzögerung einer entsprechenden Therapie hätten zugeführt werden können. Das wären 39% aller Infarktpatienten mit untypischem EKG-Aufnahmebefund gewesen. Umgekehrt hätte bei 191 Patienten (97%) mit untypischem EKG-Befund früh ein Infarkt ausgeschlossen werden können.

4.4.2 Konservative Therapie

Als erste therapeutische Maßnahmen auf der Intensivstation sind bei Myokardinfarktpatienten grundsätzlich Sauerstoffgabe und Analgo-Sedation indiziert.

Eines der effektivsten antithrombotischen Basistherapeutika zur Infarktletalitätssenkung ist der Cyclooxygenasehemmer Acetylsalicylsäure [65, 66], der in Kombination mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin gegeben wird.

Zur antianginösen Therapie und zur Vorlastsenkung werden eventuell Nitrate verabreicht, auch wenn in großen Studien wie zum Beispiel der ISIS-4 hierdurch keine eindeutige Abnahme der Letalität bewiesen werden konnte [67, 68].

Betarezeptorenblocker zeichnen sich durch antiarrhythmische, antiischämische und plaqestabilisierende Funktion vielfach günstig aus. Neben positiven Einflüssen auf die Infarktgröße und Reinfarktrate konnte eine Letalitätsminderung belegt werden [69]. Außerdem waren günstige Effekte auf die Herzfrequenz und die Blutfettwerte zu verzeichnen [38].

Eine Indikation für Kalziumantagonisten wird inzwischen seltener gestellt. Sie wirken antiischämisch und sollen auch antiarteriosklerotische Potenz besitzen [70].

Der besondere Nutzen der ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-II-Antagonisten besteht in einer positiven Beeinflussung des Remodelings und einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion. Sie verhindern speziell beim Vorderwandinfarkt eine Infarktexpansion auf das nichtinfarzierte Areal, außerdem senken sie die Letalitäts- und Reinfarkttrate. Diese vielfachen Effekte sind an mehreren tausend Patienten in großen Untersuchungen wie der SAVE-, TREND- und einer Metaanalyse nachgewiesen worden [71, 72, 73]. Die beiden Medikamentengruppen entsprachen sich in ihrer Wirksamkeit, wobei die AT-II-Antagonisten durch die spezifische Blockade des AT₁-Rezeptors eine bessere Verträglichkeit aufwiesen. Zu diesem Ergebnis kamen die Studien ELITE II, Val-HeFT und VALUE [74, 75, 76].

Vorderwandinfarktpatienten dieser Studie mit ACE-Hemmern oder AT-II-Antagonisten hatten signifikant seltener den Verlaufsendpunkt Tod, als diejenigen ohne diese Medikamentengruppe (Verstorbene: 0% vs. 24%; p=0,019).

Durch die Kombination von ASS, Betablockern und ACE-Hemmern war nach Angaben der SAVE-Studie der positive Effekt auf die Letalität sogar additiv zu sehen [71].

Diese Tatsache war auch aus den hier erhobenen Studiendaten abzulesen. Patienten mit der oben genannten medikamentösen Dreier-Kombination hatten eine, nur knapp unter Signifikanzniveau liegende, höhere Halbjahres-Überlebensrate als die, die nicht alle diese Begleitmedikamente gleichzeitig erhielten (Überlebende: 100% vs. 82%; p=0,064).

Von allen Infarktpatienten erhielten 95% ASS, 84% einen Betablocker und 39% einen ACE-Hemmer. Die Patienten des deutschen Myokardinfarktregisters bekamen zu 90% ASS, zu 54% einen Betablocker und zu 53% einen ACE-Hemmer [40].

Bei Bestätigung der Infektionshypothese der Arteriosklerose, könnten sich neue Behandlungskonzepte ergeben [77]. Ob zur medikamentösen Therapie akuter koronarer Syndrome Antibiotika – beispielsweise zur Bekämpfung von Chlamydia pneumoniae – hinzukommen, bleibt abzuwarten. Bisher liegen hierüber noch zu wenige und zum Teil widersprüchliche Daten vor [78, 79].

Diese Studie konnte keine statistisch signifikante Korrelation bezüglich der Chlamydia pneumoniae-Titer bei Patienten mit und ohne KHK nachweisen (69% vs. 62%; p=0,646).

Von den 165 Myokardinfarktpatienten dieser Studie sind 55% (n=91) in der Akutphase rein medikamentös-konservativ behandelt worden. Eine akut-interventionelle Reperfusionstherapie erhielten 45% derer mit Infarkt. Dies entsprach den Angaben des MIR (dort 46%). Bei der Verteilung der Reperfusionstrategien unterschieden sich jedoch die hier erhobenen Daten von denen des MIR. In der Universitätsklinik Würzburg wurden im Studienzeitraum 18% der Infarktpatienten im Akutstadium lysiert, 28% ballondilatiert. Bundesweit waren es 36% Lysen zu 10% Akut-PTCAs.

4.4.3 Thrombolyse

Die Thrombolysetherapie ist die akut-interventionelle Maßnahme, die am schnellsten und am weitesten verbreitet einsetzbar ist. Im vorliegenden Betrachtungszeitraum kam die Streptokinase 7, der rekombinante Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) 22 mal zur Verwendung.

Entscheidende Vorteile einer der zwei thrombolytischen Substanzen gegenüber der anderen konnte in großen Studien wie der ISIS-3 und der GISSI-2 [80, 81] nicht eindeutig herausgefunden werden. Eine gewisse Überlegenheit des akzelerierten t-PA-Lyseschemas im Vergleich zur Streptokinase wurde jedoch durch die GUSTO-Studie an über 41.000 Patienten belegt [82]. Es kam zu einer Senkung der kombinierten Endpunkte (Tod oder hämorrhagischer Insult) um knapp 1% (von 7,8% auf 6,9%; p=0,006). Dies traf vor allem für Patienten zu, die jünger als 45 Jahre waren und einen Vorderwandinfarkt vor weniger als 4 Stunden hatten. Bei Patienten, älter als 75 Jahre, mit begrenztem Hinterwandinfarkt vor mehr als 6 Stunden, wurde eher zur Streptokinase geraten.

Eine rt-PA-Lyse kostet ungefähr 1.000€ im Gegensatz zu etwa 75€ bei einer Lyse mit Streptokinase [22].

Diese GUSTO-Empfehlungen spiegelten sich auch im untersuchten Thrombolysekollektiv wieder. Jene mit Streptokinase waren durchschnittlich 62 Jahre alt, hatten zu 71% (n=5) einen Hinterwandinfarkt und erhielten die Lyse 4 Stunden 9 Minuten nach Symptombeginn. Auch die Patienten mit rt-PA-Lyse waren im Mittel 62 Jahre alt, hatten den Infarkt jedoch zu 82% (n=18) im Bereich der Vorderwand, der sich rund 2 Stunden 27 Minuten vor der Lyse ereignete.

Der Grund warum sich t-PA der Streptokinase überlegen darstellte wurde in einer weiteren Studie der GUSTO-Investigators herausgefunden [83]. Nach der Lyse schlossen

sich Kontroll-Koronarangiographien an. Eine Offenheit im infarktassoziierten Gefäß bestand nach 90 Minuten in der t-PA-Gruppe zu 81%, verglichen mit 60% ($p < 0,001$) in der Streptokinase-Gruppe. Ein normaler TIMI-III-Fluss bestand zu diesem Zeitpunkt nur in 54% der t-PA-Lysen und zu 40% bei den Streptokinase-Lysen. Dabei war die linksventrikuläre Funktion am besten im Anschluss an t-PA und bei solchen mit normalem Fluss. Die signifikant niedrigste 30-Tages-Mortalität bestand bei denen mit normalem Koronarfluss (TIMI-III), die höchste bei denen ohne Fluss (TIMI-0) (4,4% vs. 8,9%; $p = 0,009$).

Eine noch bessere Gefäßeröffnung konnte in der TIMI-14-Studie durch eine Kombination eines GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten mit einer reduzierten Dosis von rt-PA erreicht werden. Hierdurch wurde nach 90 Minuten ein TIMI-III-Fluss in 77% im Gegensatz zu 62% bei rt-PA alleine ($p = 0,02$) erzielt. [84]. Der Vorteil dieses Regimes wurde in einer kleineren Studie der SPEED-Gruppe bestätigt (GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist plus rPA: 61% TIMI-III-Fluss vs. rPA alleine: 47% TIMI-III-Fluss; $p = 0,005$) [85].

Diese Daten belegen die Forderung nach schneller und kompletter Wiederherstellung eines normalen Flusses im infarktassoziierten Koronargefäß.

Die vier hier untersuchten Patienten, die die Lyse eine Stunde nach Symptombeginn erhielten, hatten alle nach einem halben Jahr keine weitere Intervention nötig. Bei zwei von den drei Patienten, die später als sechs Stunden nach Infarkt kamen, waren nach der Therapie noch relevante Stenosen nachweisbar, die bei Einem einer PTCA zugeführt wurde.

Ein schneller Anstieg der laborchemischen Marker ist ein Hinweis auf den Erfolg einer Thrombolyse [86]. Insgesamt konnte bei den Lysepatienten zu 93% ($n = 27$) ein steiler Enzymanstieg im Sinne des Auswascheffektes beobachtet werden.

Eine Koronarangiographie schloss sich bei 83% ($n = 24$) der Patienten im Verlauf an die Lyse an. Bei 29% ($n = 7$) waren keine hämodynamisch relevanten Stenosen mehr nachweisbar, 46% ($n = 11$) erhielten eine PTCA im Intervall, wobei ein Patient verstarb.

Der Halbjahresverlauf sah so aus, dass 5 (17,2%) Patienten verstarben, wobei allerdings darauf hingewiesen werden muss, dass die Thrombolyse oft als ultima ratio bei bisher frustrierender Reanimation eingesetzt wurde. 10 (34,5%) Lysepatienten erhielten anschlie-

ßend noch eine PTCA und 2 (6,9%) eine Bypassoperation. Bei 12 (41,4%) Patienten war nach der Lyse keine weitere Intervention indiziert.

Auffällig war, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Troponin und dem Verlauf des akuten Koronarsyndroms nach einer Lyse bestand. 80% (n=4) der verstorbenen Lysepatienten, aber nur 8% (n=1) derer ohne Reintervention (p=0,003) und 25% (n=3) derer mit Reintervention (p=0,036) hatten einen positiven Troponin I-Wert vor dem Beginn der Lyse.

Dies entspricht den Ergebnissen der GUSTO IIa-Studie, die zeigte, dass Patienten mit positivem Troponin eine höhere 30-Tages-Mortalitätsrate haben, als Patienten mit negativem Test (10% vs. 0%; p=0,0113) [87].

Nach der Thrombolyse hatten die Patienten einen signifikant längeren Aufenthalt - sowohl auf der Medizinischen Intensivstation (p<0,001), als auch gesamt gesehen (p=0,024) - als nach Akut-PTCA. Die Akut-PTCA-Patienten waren auch entscheidend kürzer in stationärer Behandlung, als diejenigen mit primär medikamentös-konservativer Therapie (p=0,003).

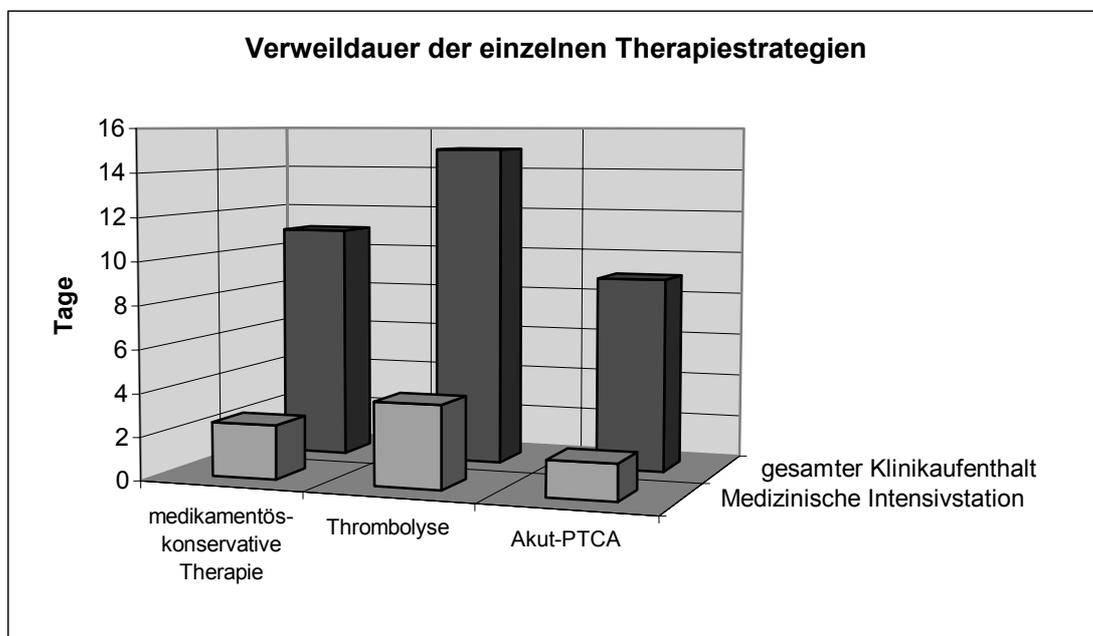


Abbildung 15: Liegezeiten auf der Medizinischen Intensivstation bzw. gesamter Aufenthalt nach den unterschiedlichen Myokardinfarkttherapien

4.4.4 Akut-PTCA

Als alternative, akut-interventionelle Maßnahme zur Thrombolyse steht die Akut-PTCA zur Verfügung. Auch hier ist das primäre Ziel die schnelle, komplette und anhaltende Wiedereröffnung des Koronargefäßes. Es wurde bereits diskutiert, dass die Zeit bis zur Rekanalisation mit der der Thrombolyse mindestens vergleichbar war (vgl.: 4.2).

Ein wesentlicher Vorteil der PTCA ist die objektive koronarangiographische Verlaufs- und Erfolgskontrolle während der Intervention und das Erreichen eines TIMI-III-Flusses in über 90% der Fälle [88].

Periinterventionell können die Ergebnisse durch eine gleichzeitige Stentimplantation verbessert werden. Im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation lies sich in einer Studie von Serruys et al. an über 500 Patienten nachweislich der kombinierte Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Insult oder Reintervention) durch Stents senken (von 30% auf 20%; $p=0,002$) [89].

Um die Gefahr einer Stent-Stenose zu mindern, werden thrombozytenfunktionshemmende Substanzen verabreicht. Die STAR-Studie belegte, dass durch die Kombination von ASS und Ticlopidin die Mortalität und Morbidität - im Vergleich zu ASS alleine - signifikant geringer war (0,5% vs. 3,6%; $p=0,001$), was allerdings mit einem höheren Maß an Blutungen einher ging (5,5% vs. 1,8%; $p<0,001$) [90]. Noch überlegener ist die Kombination von Clopidogrel und ASS. Zu dieser Erkenntnis kam die CLASSIC-Studie, bei der es nach Clopidogrel plus ASS, im Vergleich zu Ticlopidin plus ASS, zu weniger Studienendpunkten (Blutung, Neutropenie, Thrombzytopenie oder Medikamentenabsetzen aus anderen Gründen) kam (4,6% vs. 9,1%; $p=0,005$) [91].

Als weitere medikamentöse Innovation zur Reduktion thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse nach PTCA und zur Vorbeugung von Restenosen sind die intravenös oder intrakoronar applizierbaren GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten zu sehen. Dies gilt sowohl für die alleinige PTCA (EPILOG-Studie [92]), als auch für die mit Stentimplantation (EPISTENT-Studie [93]).

Außerdem wurde in der RAPPORT-Studie ein schnellerer CK-Anstieg durch die Anwesenheit von Antagonisten gegen den GP-IIb/IIIa-Rezeptor nach der PTCA beobachtet, was mit einer früheren Reperfusion gedeutet wurde [94].

Aus der EPIC-Studie ging hervor, dass die besten Ergebnisse erzielt wurden, wenn nach der PTCA zusätzlich zur Bolus-Gabe eine 12-Stunden-Infusion dieser Thrombozytenaggregationshemmer appliziert wurde [5].

Oral zu verabreichende Inhibitoren des GP-IIb/IIIa-Rezeptors sind in Erprobung. Bisher konnte ihre Wirksamkeit in Studien wie SYMPHONY, EXCITE und OPUS-TIMI 16 noch nicht klar bewiesen werden [95, 96, 97].

Aus den in der vorliegenden Studie erarbeiteten Daten ist ersichtlich, dass zusätzlich zur akuten Ballondilatation 80% (n=43) der Patienten einen oder mehrere Koronarstents implantiert bekamen. Die Akut-PTCA-Patienten mit Stent blieben zu 79% (n=31) ohne Reintervention, im Gegensatz zu 64% (n=7) bei denen ohne Koronarstent ($p=0,277$).

Als antithrombotische Begleitmedikation erhielten 98% (n=53) ASS, 81% (n=44) ein Thienopyridin (95% (n=41) der Stent-Patienten) und 96% (n=52) einen GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, davon 53% (n=26) als Bolus und Infusion.

Bei einem Infarktpatienten, der mittels Akut-PTCA behandelt werden sollte, kam es noch vor der Dilatation, womöglich durch das präinterventionell verabreichte Abciximab, zur Auflösung des Thrombus. Die Offenheit des Gefäßes konnte in der Kontrollkoronarangiographie bestätigt werden. Auf diese Tatsache wurde auch in der TIMI-14-Studie hingewiesen. Dort kam es bei 32% der Infarktpatienten, die nur mit Abciximab behandelt wurden, zu einem TIMI III-Fluss nach 90 Minuten [84].

Durch die Einführung eines 24-Stunden-Bereitschaftsdienstes im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg zum 01.06.1999 hat sich die Wahl der akut-interventionellen Therapie des Myokardinfarktes geändert. Wurden bis zu diesem Datum noch etwas weniger Akut-PTCAs als Thrombolysen durchgeführt (Akut-PTCA/Lyse=22/25), so waren es seit der Rund-um-Bereitschaft des Herzkatheterlabors 8 mal so viele Akut-PTCAs wie Thrombolysen (32/4). Die Anzahl der Myokardinfarktpatienten, die weder eine Akut-PTCA, noch eine Thrombolyse erhielten, war im Betrachtungszeitraum praktisch gleich geblieben.

Die folgende Graphik (Abbildung 16) gibt die Verteilung der einzelnen Therapieoptionen und deren polynomisch dargestellte Trendentwicklung bei allen Infarktpatienten wieder. Die geringe Anzahl aller Therapien in den Monaten März und April lässt sich

mit Umbauarbeiten auf der Medizinischen Intensivstation zu diesem Zeitraum begründen.

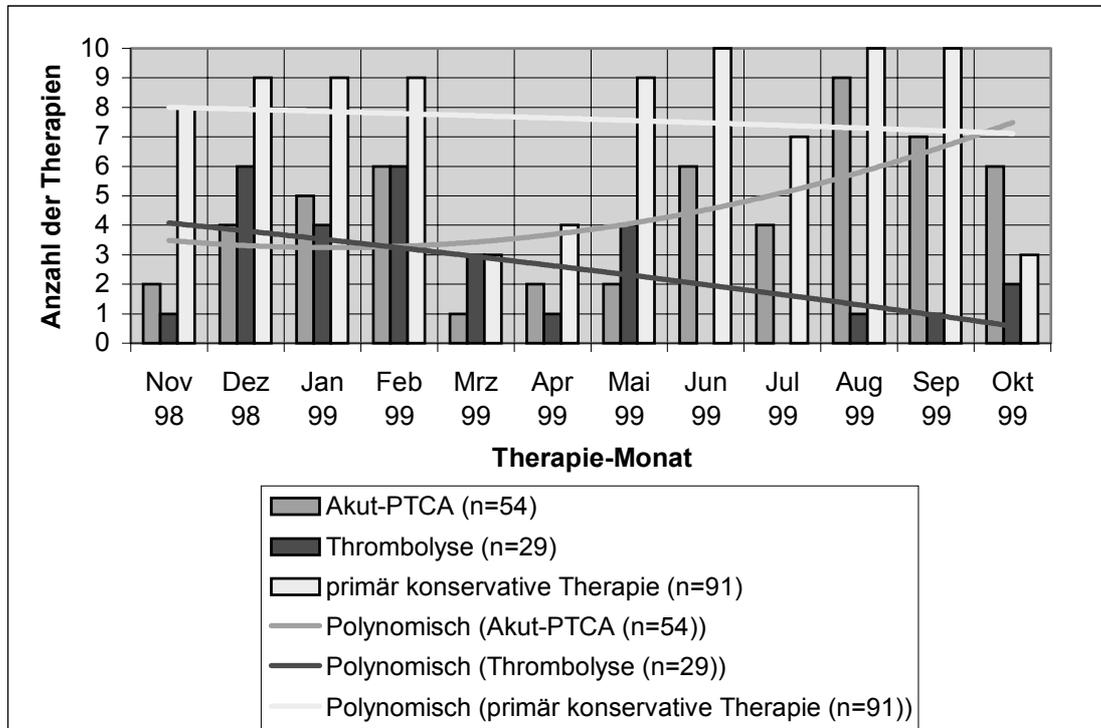


Abbildung 16: monatliche Verteilung der Therapien mit deren Trendlinien bei Patienten mit transmura-lem und nicht-transmuralem Infarkt

Viele Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob die Thrombolyse, oder die Akut-PTCA die bessere Therapie des Myokardinfarktes ist. Eine der bekanntesten ist die GUSTO IIb [98]. Verglichen wurden Akut-PTCA und akzelerierte t-PA bei 1138 Patienten aus 57 Krankenhäusern. Nach 30 Tagen kam es zu signifikant weniger Studienendpunkten (Tod, Reinfarkt oder Insult) in Folge auf die PTCA im Gegensatz zur Lyse (9,6% vs. 13,7%; $p=0,033$). Sechs Monate nach der Intervention hielt dieser Trend noch an (13,3% vs. 15,7%), er war aber nicht mehr statistisch signifikant. Weitere Studien zu diesem Thema zeigt die folgende Tabelle 34.

Die Werte der hier erarbeiteten Studie sind aufgrund der geringeren Fallzahl sicher nur bedingt mit den anderen vergleichbar. Sie entsprechen aber trendmäßig den großen Studien. Die Letalität ein halbes Jahr nach Akut-PTCA betrug 2% ($n=1$), 4% ($n=2$) hatten einen Reinfarkt und bei 18% ($n=9$) musste eine Stenose erneut interventionell angegangen werden. Dies deutet auf einen offensichtlich günstigeren Verlauf nach Akut-PTCA

im Vergleich zur Thrombolyse bezüglich der Letalität (Verstorbene: 2% vs. 17,2%; $p=0,014$) und derer ohne weitere Intervention (ohne Reintervention: 76% vs. 41,4%; $p=0,002$) hin.

Studie; Jahr; Literaturangabe	Therapievergleich	Infarkt-patientenanzahl	30-Tages-Mortalität
GUSTO Iib; 1997; [98]	Akut-PTCA vs. t-PA	1.138	5,7% vs. 7,0% ($p=0,37$)
Metaanalyse; 1985-1996; [99]	Akut-PTCA vs. Thrombolyse	2.606	4,4% vs. 6,5% ($p=0,02$)
MITRA; 1999; [100]	Akut-PTCA vs. Thrombolyse	3.308	7,9% vs. 11,7% ($p=0,015$)
retrospektive Kohortenstudie; 1994-1996; [101]	Akut-PTCA vs. Thrombolyse	20.651	8,7% vs. 11,9% ($p=0,001$)
vorliegende Studie; 1999	Akut-PTCA vs. Thrombolyse	79	2% vs. 17,2% ($p=0,014$)

Tabelle 34: Vergleichsstudien zwischen Akut-PTCA und Thrombolyse

Auch wenn es in der GUSTO Iib-Studie nicht der Fall war, so bestätigte sich in anderen Studien im Vergleich zwischen Akut-PTCA und Thrombolyse auch ein besseres Langzeitergebnis. In der bereits erwähnten Kohortenstudie mit älteren Patienten von Berger et al. bestand selbst nach einem Jahr eine signifikant niedrigere Mortalität (14,4% vs. 17,6%; $p=0,001$) [101]. In der PAMI I-Studie wurden die Patienten zwei Jahre nach der Akut-Intervention nochmals erfasst und auch hier stellte sich die Akut-PTCA der Thrombolyse als überlegen dar (kombinierter Endpunkt Tod oder Reinfarkt: 14,9% vs. 23%; $p=0,034$) [102].

Als Nachteil der Akut-PTCA gegenüber der Thrombolyse werden immer wieder vermeintlich höheren Kosten angeführt. So genannte Kosten-Nutzen-Analysen zeigen ein anderes Bild. Nach einer Niederländischen Studie von Zijlstra et al. beliefen sich die Kosten nach einer Akut-PTCA auf 16.090US Dollar, die einer Streptokinase-Lyse auf 16.813US Dollar ($p=0,05$) [103]. Eine Studie an der University of California kam zu ähnlichen Zahlen. Die geschätzten Kosten pro Jahr, um ein Leben zu retten betragen rund \$17.000 für Akut-PTCA und Streptokinase, jedoch \$33.000 für die t-PA-Lyse

[104]. Daten aus der PAMI-Studie ergaben keinen so deutlichen Unterschied zwischen Akut-PTCA und t-PA ($\$27.653 \pm 13.709$ vs. $\$30.227 \pm 18.903$; $p=0,21$) [105].

Ihre wesentliche Einschränkung erfährt die Akut-PTCA darin, dass sie spezialisierten Zentren vorbehalten ist, die möglichst eine 24-Stunden-Bereitschaft anbieten sollten. Somit bleibt die medikamentöse Thrombolyse weiterhin die Standardtherapie des akuten Myokardinfarktes, wenn eine Akut-PTCA aus logistischen Gründen nicht schnell genug zur Verfügung steht.

Ist jedoch eine Klinik mit Herzkatheterlabor so schnell erreichbar, dass rund 90 Minuten nach der primären Aufnahme eine Koronarangioplastie begonnen werden kann, scheint die Akut-PTCA der Thrombolyse weiterhin überlegen zu sein. Dies geht aus der PRAGUE-Studie hervor. Dort hatten Patienten, bei denen 96 Minuten nach Primäraufnahme eine Ballondilatation in einer zweiten Klinik statt fand, ein besseres Ergebnis als solche die sofort lysiert wurden (kombinierter Endpunkt aus Tod, Reinfarkt oder Insult: 8% vs. 23%; $p < 0,02$) [106].

Gerade in den letzten Jahren sind eine Fülle hoch potenter, schneller und sicherer Diagnostika und Therapeutika zur Behandlung akuter koronarer Syndrome verfügbar geworden. Weiterentwicklungen befinden sich in Erprobung, wie zum Beispiel die Diagnostik mittels intravasalen Ultraschalls (IVUS) [107] oder die Magnetresonanz-Koronarangiographie [108]. Therapeutisch wird versucht, mit der Brachytherapie In-Stent-Stenosen durch Betastrahlen zu verhindern [109].

Eine breite Palette der bewährten, in dieser Studie dargelegten Optionen, wird in der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg erfolgreich eingesetzt, so dass sie in nationalen und internationalen Gegenüberstellungen mit anderen Häusern zu mindestens vergleichbar guten Ergebnissen kommt.

Abschließend bleibt aus den vorliegenden Daten festzuhalten, dass die Akut-PTCA in allen diskutierten Punkten der Thrombolyse überlegen war. Akut-PTCA-Patienten hatten eine kürzere Verweildauer sowohl auf der Intensivstation, als auch gesamt gesehen. Sie waren nach einem halben Jahr signifikant häufiger ohne Reinterventionen und wiesen eine geringere Letalität, als die Lysierten auf.

Nicht zuletzt aus Kostengründen ist jedoch auch bei dem für unsere Breiten bedeutendstem Krankheitsbild, nicht alles Mögliche bei jedem Patienten auch wirklich einsetzbar.

Bei aller Diskussion um Reperfusionstrategien darf die Prävention akuter koronarer Syndrome nicht außer Acht gelassen werden.

5 Zusammenfassung

Zur Behandlung akuter koronarer Syndrome sind eine Fülle von Therapiekonzepten verfügbar. Ziel der vorliegenden Studie war es Vorteile einzelner Optionen herauszufinden und diese mit Daten der anerkannten Literatur zu vergleichen. Hierzu wurden im Zeitraum eines Jahres 412 Patienten, die mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in die Klinik kamen, in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten mit Thrombolyse oder Akut-PTCA fand eine Verlaufsbeobachtung ein halbes Jahr nach der Therapie statt.

Zur Risikostratifizierung bei Zeichen einer instabilen Angina pectoris oder eines nicht-transmurales Infarktes zeigten sich das CRP und das Troponin I hinweisend. Patienten mit pathologischen Werten dieser Marker entwickelten signifikant häufiger einen Myokardinfarkt, als Patienten mit Normwerten dieser Enzyme. Die Prognose nach Thrombolyse fiel bei Patienten mit erhöhtem Troponin I-Wert ebenfalls nachweislich schlechter aus.

Besondere Bedeutung bei der Senkung der Letalität der Infarktpatienten kommt der medikamentösen Begleittherapie zu. Dies lies sich vor allem für CSE-Hemmer, ASS, β -Blocker und ACE-Hemmer beziehungsweise AT-II-Antagonisten belegen. Ein wachsende Anzahl von Infarktpatienten erhielt GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten.

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf der Betrachtung der Unterschiede der akut-interventionellen Maßnahmen Thrombolyse und Akut-PTCA. Von allen 165 Myokardinfarktpatienten erhielten 18% eine Lyse, 28% eine Akut-PTCA und 55% wurden primär medikamentös-konservativ behandelt, je nach Indikation beziehungsweise Kontraindikation. Bei den Lysepatienten betrug die mediane „door-to-needle“ Zeit 20min, die „door-to-balloon“ Zeit der Akut-PTCAs 90min. Dass sich dennoch die Zeiten von der Klinikankunft bis zur Gefäßeröffnung entsprechen - bei höheren Eröffnungsraten nach PTCA - wird im Text genauer diskutiert. Überlegen stellte sich die Akut-PTCA der Thrombolyse auch im Halbjahresverlauf dar. Sechs Monate nach der Lyse waren 5 (17%) dieser Patienten verstorben, 10 (34%) benötigten eine PTCA und 2 (7%) eine Bypass-OP; 12 (42%) waren ohne Reintervention. Nach dem selben Zeitraum

war ein (2%) Patient des Akut-PTCA-Kollektives verstorben, 2 (4%) erlitten einen Reinfarkt. Nachbehandelt wurden 7 (14%) mit PTCA, 2 (4%) mit Bypass, bei 38 (76%) war keine weitere Therapie indiziert. Ein 24-h-Bereitschaftsdienst für das Herzkatheterlabor der Universität Würzburg wurde nach circa der Hälfte der Studienzeit eingeführt. Hierdurch haben sich die Akut-PTCAs verdoppelt, die Thrombolysen sind auf ein Viertel gesunken.

Die erarbeiteten Daten entsprechen den Angaben nationaler und internationaler Studien. Auch hier stellte sich die Akut-PTCA der medikamentösen Thrombolyse als signifikant überlegene Therapie des akuten Myokardinfarktes im Hinblick auf Krankenhausverweildauer, Reinterventionshäufigkeit und Letalität dar.

6 Literaturangaben

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma: Therapie von Herzinfarkt und Hirninfarkt. Periskop spezial 2000, 30(2):1-8
- [2] Alexander, K; Daniel, WG; Diener, HC et al.: Thiemes Innere Medizin: TIM. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1999
- [3] Erdmann, E; Riecker, G: Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1996
- [4] Lewis, HD; Dawis, JW, Archibald, DG et al.: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. N Engl J Med 1983, 309:396-403
- [5] The Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994, 330:956-961
- [6] Fletcher, AP; Alkjaersig, N; Smyriotis, FE et al.: The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. Trans Assoc Am Phys 1958, 71:287
- [7] GISSI, Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardio: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986, I:397-402
- [8] GISSI, Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardio: Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: Final report of the GISSI study. Lancet 1987, 2:871-874
- [9] Grüntzig, AR; Senning, A; Siegenthaler, WE: Non-operative dilatation of coronary artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979, 301:61
- [10] Sigwart, U; Puel, J; Mirkovitch, V et al.: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1991, 316:701-706
- [11] Donabedian, A: Evaluating the quality of medical care. Milbank Memorial Fund Quarterly 1916, 44:166-206
- [12] Classen, M; Diehl, V; Kochsiek, K: Innere Medizin. 4. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München/Wien/Baltimore 1998
- [13] Hurst's: The Heart. Ninth Edition. Mc Graw-Hill, New York 1998
- [14] Klinge, R: Das Infarkt EKG. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996
- [15] Horacek, T: Der EKG-Trainer. Thieme, Stuttgart 1998
- [16] Lee, TH; Goldmann, L: Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1986, 105:221-233
- [17] Hamm, CW; Heeschen, C; Goldmann, B et al.: Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med 1999, 340(21):1623-1629

-
- [18] Laurino, JP; Bender, EW; Kessimian, N et al.: Comparative sensitivities and specificities of the mass measurements of CK-MB2, CK-MB, and myoglobin for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996, 42(9):1454-1459
- [19] Ferreiros, ER; Boissonnet, CP; Pizarro, R et al.: Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999, 100(19):1958-1963
- [20] Chesebro, JH; Knatterud, G; Roberts, R et al.: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987, 76:142-154
- [21] Baenkler, HW; Fritze, D; Füeßl, HS et al.: *Innere Medizin*. Hippokrates Verlag im Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999
- [22] Langenfeld, H; Burrows, G: *Kochbuch Internistische Intensivmedizin*. FrankoMed-Fachverlag, Würzburg 2001
- [23] Topol, EJ; Lincoff, AM; Califf, RM et al.: Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352:87-92
- [24] Lincoff, AM; Califf, RM; Moliterno, DJ et al.: Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein-IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999, 341(5):319-327
- [25] Topol, EJ; Califf, RM; Weisman, HF et al.: Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet-IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994, 343(8902):881-886
- [26] Kannel, WB.: Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000, 14(2):83-90
- [27] Gross, R; Schölmerich, P; Gerok, W: *Die Innere Medizin*. 9. Aufl. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1996
- [28] Leon, AS; Connett, J for the MRFIT Research Group: Physical activity and 10.5 year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol* 1991, 20:654-665
- [29] Bartecchi, CE; McKenzie, TD; Schrier, RW: The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994, 330:907-916
- [30] Terres, W; Becker, P; Rosenberg, A: Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med* 1994, 97:242-253
- [31] The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994, 344(8934):1383-1389
- [32] Jaross, W; Assmann, G; Bergmann, S et al.: Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Münster. Results of the DRECAN (Dresden Cardiovascular Risk and Nutrition) study and the PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) Study. *Eur J Epidemiol* 1994, 10(3):307-315

-
- [33] Downs, JR; Clearfield, M; Weis, S et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. The AFCAPS/TexCAPS research group. *JAMA* 1998, 279:1615-1622
- [34] Design, rationale, and baseline characteristics of the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project--a combined analysis of three large-scale randomized trials: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), and West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol* 1995, 76(12):899-905
- [35] Rubins, HB; Robins, SJ; Collins D: The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT): baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996, 78(5):572-575
- [36] Gohlke, H: Kosten der kardiologischen Therapie und Kosteneffektivität der Sekundärprävention. *Cardio News (Beilage)* 2000, 4:4-5
- [37] The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators. *Can J Cardiol* 1996, 12(2):127-137
- [38] Grimm, RH; Flack, JM; Grandits, GA et al.: Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996, 275(20):1549-1556
- [39] Dobson, AJ; Evans, A; Ferrario, M et al.: Changes in estimated coronary risk in the 1980s: data from 38 populations in the WHO MONICA Project. World Health Organization. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Ann Med* 1998, 30(2):199-205
- [40] Wagner, S; Schneider, S; Schiele, R et al.: Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998: Therapie und hospitaler Verlauf. Ergebnisse des Myokardinfarktregisters (MIR) in Deutschland. *Z Kardiol* 1999, 88(10):857-867
- [41] Rustige, J; Schiele, R; Burczyk, U et al.: The 60 minutes myocardial infarction project. Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 1997, 18(9):1438-1446
- [42] Boersma, E; Maas, AC; Deckers, JW et al.: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996, 348:771-775
- [43] Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993, 342(8874):759-766
- [44] Paumgartner, G: Therapie innerer Krankheiten. 9. Aufl. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1999
- [45] Weaver, WD; Cerqueira, M; Hallstrom, AP et al.: Prehospital-initiated versus hospital-initiated thrombolytic therapy. *JAMA* 1993, 270:1211
- [46] Kuhn, P: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 329:383

-
- [47] Maynard C; Weaver WD; Lambrew C: Factors influencing the time to administration of thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (data from the National Registry of Myocardial Infarction). Participants in the National Registry of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1995, 76(8):548-552
- [48] Zu langer Weg zur Lyse: MIR spiegelt den Alltag der Infarkttherapie wider. *Münch Med Wochenschr* 1999, 14:14
- [49] Koenig, W; Sund, M; Frohlich, M et al.: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999, 99(2):237-242
- [50] Lindahl, B; Toss, H; Siegbahn, A et al.: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000, 343(16):1139-1147
- [51] Ikonomidis, I; Andreotti, F; Economou, E et al.: Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999, 100(8):793-798
- [52] Ridker, PM; Rifai, N; Pfeffer, MA et al.: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999, 100(3):230-235
- [53] Hamm, CW; Rankilde, J; Gerhardt, W et al.: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992, 342:145-150
- [54] The Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard Treatment (CAPTURE) study: Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997, 349:1429-1435
- [55] The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 338(21):1488-1497
- [56] Springer, G: Plättchenaggregationshemmung: Klare Indikationen, neue Strategien. *Der Internist* 1998, 12:1-4 (Beilage für Internisten)
- [57] Arnheim, K: Paradigmenwechsel in der Therapie der akuten Koronarsyndrome. *Dtsch Med Wschr.* (Beilage) 1999, 16
- [58] The RISC group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. *Lancet* 1990, 336:827-830
- [59] CAPRIE steering comitee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CARPIE). *Lancet* 1996, 348(9038):1329-1339
- [60] Berthold, H: *Klinikleitfaden: Arzneimitteltherapie*. 1. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Lübeck/Stuttgart/Jena/Ulm 1999

-
- [61] Cohen, M; Demers, C; Gurfinkel, EP et al., for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events (ESSENCE) study group: Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997, 337:447-452
- [62] The PURSUIT trial investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998, 339:436-443
- [63] Hamm, CW; Goldmann, BU; Heeschen, C et al.: Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or Troponin I. *N Engl J Med* 1997, 337:1648-1653
- [64] Janssen, K: Schnelltest zur Diagnose des Herzinfarktes. *MMW-Fortschr. Med.* 2000, 16:357-358
- [65] Hess, M; Mietaschk, A; Diechsel, G: Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985, 1:415-421
- [66] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988, I:349-360
- [67] ISIS-4 Collaborative Group: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction: ISIS-4. *Lancet* 1995, 345:669-681
- [68] Theroux, P; Fuster, V: Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97:1195-1206
- [69] Yusuf, S; Peto, R; Lewis, J et al.: Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985, 37:335-371
- [70] Tulenko, TN; Brown, J; Laury-Kleintop, L et al.: Atheroprotection with amlodipine: cells to lesions and the PREVENT trial. *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial. J Cardiovasc Pharmacol* 1999, 33 Suppl 2:17-22
- [71] Pfeffer, MA; Braunwald, E; Moye, LA et al.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – results of the Survival And Ventricular Enlargement trial (SAVE). *N Engl J Med* 1992, 327:669-677
- [72] Schlaifer, JD; Wargovich, TJ; O'Neill, B et al.: Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. *TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. Am J Cardiol* 1997, 80(12):1594-1597
- [73] Latini, R; Maggioni, AP; Flather, M et al.: ACE-inhibitor use in patients with myocardial infarction: Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995, 32:3132-3143
- [74] Pitt, B; Poole-Wilson, PA; Segal, R et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II). *Lancet* 2000, 355(9215):1582-1587
- [75] Cohn, JN: Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. *Valsartan in Heart Failure Trial. Cardiology* 1999, 91 Suppl 1:19-22

-
- [76] Mann, J; Julius, S: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Press* 1998, 7(3):176-183
- [77] Bauriedel, G; Welsch, U; Likungu, JA et al.: Chlamydia pneumoniae in koronarem Plauegewebe: Vermehrter Nachweis bei akutem Koronarsyndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1999, 124:375-380
- [78] Gupta, S; Leatham, EW; Carrington, D et al.: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997, 96:404-407
- [79] Gurfinkel, E; Bozovitch, G; Daroca, A et al.: Randomised trial of roxithromycin in non-q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997, 350:404-407
- [80] ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992, 339(8796):753-770
- [81] GISSI-2, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990, 336(8707):65-71
- [82] The Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries (GUSTO) investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 329:673-682
- [83] GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 329:1615-1622
- [84] Antman EM; Giugliano RP; Gibson CM et al.: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999, 99(21):2720-2732
- [85] Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000, 101(24):2788-2794
- [86] Gore JM; Roberts, R; Ball, SP et al.: Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Cardiol* 1987, 59:1234-1238
- [87] Newby, LK; Christenson, RH; Ohman, EM et al.: Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998, 98(18):1853-1859
- [88] Thompson, PL: The primary angioplasty versus thrombolysis debate. *Aust N Z J Med* 1998, 28(4):529-532
- [89] Serruys, PW; de Jaegere, P; Kiemeneij, F et al.: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994, 331:489-495

-
- [90] Leon, MB; Baim, DS; Popma, JJ et al.: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis (STAR) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998, 339(23):1665-1671
- [91] Bertrand, ME; Rupprecht, HJ; Urban, P et al.: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000, 102(6):624-629
- [92] The EPILOG investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997, 336: 1689-1696
- [93] Topol, EJ; Mark, DB; Lincoff, AM et al.: Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999, 354(9195):2019-2024
- [94] Brener, SJ; Barr, LA; Burchenal, JE et al.: Effect of abciximab on the pattern of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. RAPPORT investigators. Reo-Pro And Primary PTCA Organization and Randomized Trial. *Am J Cardiol* 1999, 84(6):728-730
- [95] Newby, LK: Long-term oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism with sibrifiban after acute coronary syndromes: study design of the sibrifiban versus aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes (SYMPHONY) trial. Symphony Steering Committee. *Am Heart J* 1999, 138:210-218
- [96] O'Neill, WW; Serruys, P; Knudtson, M: Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. EXCITE Trial Investigators. Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events. *N Engl J Med* 2000, 342(18):1316-1324
- [97] Holmes, MB; Sobel, BE; Cannon, CP: Increased platelet reactivity in patients given orbofiban after an acute coronary syndrome: an OPUS-TIMI 16 substudy. Orbofiban in Patients with Unstable coronary syndromes. Thrombolysis In Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2000, 85(4):491-493
- [98] GUSTO IIb: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997, 336(23):1621-1628
- [99] Weaver, WD; Simes, RJ; Betriu, A et al.: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997, 278(23):2093-2098
- [100] Zahn, R; Schuster, S; Schiele, R et al.: Differences in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or thrombolytic therapy. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. *Clin Cardiol* 1999, 22(3):191-199
- [101] Berger, AK; Schulman, KA; Gersh, BJ et al.: Primary coronary angioplasty versus thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999, 282(4):341-348

-
- [102] Nunn, CM; O'Neil, WW; Rothbaum, D et al.: Long-term outcome after primary angioplasty: report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33(3):640-646
- [103] Zijlstra, F; Hoorntje, JC; de Boer, MJ et al.: Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999, 341(19):1413-1419
- [104] Parmley, WW: Cost-effectiveness of reperfusion strategies. *Am Heart J* 1999, 138(2 Pt 2):142-152
- [105] Stone, GW; Grines, CL; Rothbaum, D et al.: Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29(5):901-907
- [106] Widimsky, P; Groch, L; Zelizko, M et al.: Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000, 21(10):823-831
- [107] Abizaid, AS; Mintz, GS; Mehran, R et al.: Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999, 100(3):256-261
- [108] Schmidt, M; Theissen, P; Crnac, J et al.: Klinischer Nutzen der Magnetresonanztomographie zur Darstellung von Koronarstenosen. *Dtsch. med. Wschr.* 1999, 44:1294-1300
- [109] Waksman, R; Bhargava, B; White, L et al.: Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000, 101(16):1895-1898

Danksagung

Für die Genehmigung, die Dissertation an der Medizinischen Klinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg durchführen zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Ertl.

Herrn Prof. Dr. med. H. Langenfeld danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung durch Ihn und Herrn Dr. med. G. Burrows.

Herrn Dip. Wi.-Ing. U. Löwer sei für die Unterstützung bei der Gestaltung des Layoutes gedankt.

Meiner Mutter, Frau Dipl. bibl. G. Lange danke ich für die orthographische Korrektur der Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Martin Lange
Adresse Altdorferstr. 19
D-63739 Aschaffenburg

Geburtsdatum/-ort 15.05.1974 in Herford
Staatsangehörigkeit deutsch
Eltern Dr. med. Rüdiger Lange, Facharzt für Innere Medizin
Dipl. bibl. Gertrud Lange, Hausfrau

Schulbildung:

1980-84 Grünewald-Grundschule Aschaffenburg
1984-85 Grünewald-Hauptschule Aschaffenburg
1985-94 Kronberg-Gymnasium Aschaffenburg
1994 Allgemeine Hochschulreife

Staatsdienst:

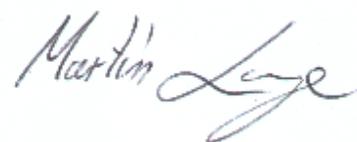
1994-95 Zivildienst in der Frauenklinik und Entbindungsanstalt am Ziegelberg, Aschaffenburg

Hochschulausbildung:

1995 Humanmedizin an der Semmelweis-Universität, Budapest / Ungarn
1995-2002 Humanmedizin an der Julius-Maximilians Universität, Würzburg
08/1997 Ärztliche Vorprüfung
08/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

04-08/2001 1. PJ-Tertial: Chirurgie am Klinikum Aschaffenburg
08-12/2001 2. PJ-Tertial: Innere Medizin am Kantonsspital Uri / Schweiz
12/2001-03/2002 3. PJ-Tertial: Anästhesie und Intensivmedizin am Klinikum Aschaffenburg



Aschaffenburg, 17.06.2002