

## Originalarbeit

Aus der Medizinischen Klinik A, Schwerpunkt Kardiologie/Pneumologie mit Nephrologie/Dialyse und internistischer Intensivmedizin, Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Neuruppin, Deutschland

# Das Akute Koronarsyndrom: ST-Hebungsinfarkt

Kurt J. G. Schmailzl, Frank Hölschermann, Torsten Schwalm und Enrico Wilke

**Schlüsselwörter:** Akuter Myokardinfarkt – ST-Hebungsinfarkt (STEMI) – Pharmakotherapie – koronare Herzerkrankung – Fibrinolyse – perkutane Katheterinterventionen (PCI) – GP IIb/IIIa-Inhibitoren.

**Keywords:** Acute myocardial infarction – ST-elevation myocardial infarction (STEMI) – pharmacotherapy – fibrinolysis – percutaneous catheter interventions (PCI) – GP IIb/IIIa inhibitors.

**Zusammenfassung:** Das Management des akuten Myokardinfarkts (ST-Hebungsinfarkts) unterliegt kontinuierlichen Revisionen. Auf der Basis der großen Anzahl von Studien zu neuen Behandlungsformen, die während der letzten Jahre publiziert worden sind, werden die Datenlage und die einschlägigen Leitlinien, wie sie von verschiedenen Fachgesellschaften formuliert worden sind, dargestellt und interpretiert. Dies erscheint umso dringlicher, als viele Studienkollektive nicht unmittelbar vergleichbar und eine Reihe von Therapieoptionen nicht einheitlich verfügbar sind. Zunehmend in den Vordergrund tretende Kosten-Nutzenüberlegungen sind ein weiterer Aspekt, der die Bewertung der reklamierten Evidenz erschwert. (Wien Med Wochenschr 2003;153:434–449)

### Acute Coronary Syndrome in Patients Presenting with ST-Segment Elevation

**Summary:** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation has evolved considerably over the past decades. In this review, we will limit the discussion to STEMI, and describe some recent developments and new insights into the evidence base of various therapeutic options. We will address the contemporary antithrombotic approach to treatment of this disorder. The controversy regarding optimal treatment of ACS, whether invasive or conservative, is discussed.

This seems all the mandatory more as many study populations are not directly comparable, and some therapies are nowhere at hand. Progressively important cost-benefit considerations are another aspect that makes the assessment of the evidence claimed difficult.

### Abkürzungen

ACE-Inhibitor, Angiotensin-Konversionsenzym-Inhibitor  
 ACS, acute coronary syndrome, Akutes Koronarsyndrom  
 ADMIRAL, Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term Follow-up  
 aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Korrespondenzanschrift: PD Dr. Dr. Kurt J. G. Schmailzl, Chefarzt, Medizinische Klinik A, Schwerpunkt Kardiologie/Pneumologie mit Nephrologie/Dialyse und internistischer Intensivmedizin, Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Postfach 1464, 16803 Neuruppin, Deutschland.

Fax: ++49/3391/39-3109

E-Mail: k.schmailzl@ruppiner-kliniken.de

ARR, absolute Risikoreduktion  
 ASS, Azetylsalizylsäure  
 ASSENT, Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen  
 CADILLAC, Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications  
 CAPRIE, Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events  
 CAPTIM, Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial Infarction  
 CAPTURE, c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina  
 CCU, coronary (cardiac) care unit, kardiologische Intensivstation  
 CHARISMA, Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance  
 CK-MB, Kreatin(phospho)kinase (MB-Fraktion)  
 CLARITY, Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy  
 CLASSICS, Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study  
 COMMIT/CCS-2, Clopidogrel and Metoprolol Myocardial Infarction Trial/(Second Chinese Cardiac Study  
 CREDO, Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation  
 CURE, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events  
 DANAMI, Danish Trial in Acute Myocardial Infarction  
 ESSENCE, Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events  
 ExTRACT-TIMI, Enoxiparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment  
 GISSI, Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto Miocardico, (Studienprogramm, Studiengruppe)  
 GP IIb/IIIa-Inhibitor, Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor  
 GUSTO, The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, (Studienprogramm, Studiengruppe)  
 IABP, intraaortale Ballonpumpe  
 IMPACT-AMI, Integrilin to Manage Platelet Aggregation and Combat Acute Myocardial Infarction trial  
 ISAR-2, Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen  
 ISIS, International Study of Infarct Survival (Studienprogramm, Studiengruppe)  
 LMWH, low molecular weight heparin, niedermolekulares Heparin  
 MAGIC, Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries  
 MIR, Myocardial Infarction Registry  
 MITRA, Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction  
 NMRI, National Registry of Myocardial Infarction  
 NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patienten, um ein Mal das Behandlungsziel (in der Regel: das Überleben) zu erreichen  
 NSTEMI, myocardial infarction in patients without ST-segment elevation, Nicht-ST-Hebungsinfarkt  
 OR, Odd's ratio

PARAGON, Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network

PCAT, Primary Coronary Angioplasty Compared With Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction

PCI, perkutane Katheterintervention

PCI-CURE, Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events

POBA, plain old balloon angioplasty, Ballondilatation

PRISM, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

PRISM-PLUS, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms

PURSUIT, Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

RRR, relative Risikoreduktion

SHOCK, Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock

STEMI, myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, ST-Hebungsinfarkt

TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction (Studienprogramm, Studiengruppe), Graduierungsschema für den epikardialen Blutfluss

TMP, TIMI myocardial perfusion (grade), angiografische Methode zur Ermittlung von Füllung und Auswaschen des Kontrastmittels im Myokard

UFH, unfractioniertes Heparin

## Definition und natürlicher Verlauf

Der Begriff „Myokardinfarkt“ umschreibt den Tod von Herzmuskelzellen infolge einer lang dauernden Ischämie.

Klinisch gilt das „Akute Koronarsyndrom“, das Brustschmerzen und/oder sonstige auf eine Angina pectoris verdächtige Symptome in Ruhe umschreibt, als übergeordneter Begriff und kann mit oder ohne ST-Streckenhebungen (bzw. einem als neu angesehenen Linksschenkelblock) einhergehen.

Eine „typische“ Symptomatik liegt bei typischer Schmerzlagerung (retrosternal, ggf. epigastral, zervikal und mandibulär, interskapulär, ringförmig) und typischem Schmerzcharakter (Druck, Enge; Brenngefühl) vor. Als infarktverdächtig gilt häufig eine über dreißig Minuten andauernde, „nitratresistente“, Symptomatik. Die präsentierten Leitsymptome können v. a. bei Frauen atypisch sein und von Begleitsymptomen (Übelkeit, Schwächegefühl) oder Atemnot als Angina pectoris-Äquivalent überlagert werden.

Nicht selten wird – davon abweichend – das Akute Koronarsyndrom nur auf die instabile Angina pectoris und den Nicht-ST-Hebungsinfarkt bezogen.

Die Entwicklung der Definitionen des Akuten Koronarsyndroms und des ST-Hebungs- sowie Nicht-ST-Hebungsinfarkts ist in den letzten Jahren auf die Hervorhebung handlungsleitender neuer Biomarker und einfach zu interpretierende EKG-Charakteristika konzentriert. Diese Ausdifferenzierung hat dazu geführt, dass überschneidende Definitionen zu finden sind. Die alte Nomenklatur, die z. B. einen nichttransmuralen von einem transmuralen Infarkt trennt, sollte nicht mehr benutzt werden. Gegenüber dem klinischen Begriff des „Akuten Koronarsyndroms“ – meistens in troponinpositiv und troponinnegativ unterteilt – umschreibt der in vielen Studien geläufige gleiche Begriff die Gesamtheit von instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt, obwohl letzterer im Unterschied zu ersterem mit dem – durch die Troponine signalisierten – Tod einer größeren Anzahl von Herzmuskelzellen einhergeht. In der vorliegenden Arbeit wird explizit der ST-Hebungsinfarkt zum Thema gemacht und dort, wo beim Zitat entsprechender Quellen auf ein sich überschneidendes Patientenkollektiv Bezug genommen wird, diese Unschärfe deutlich gemacht.

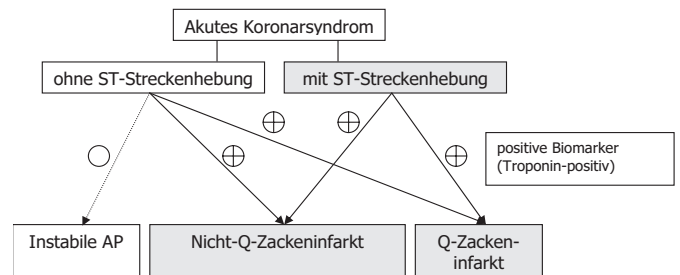


Abb. 1. Spektrum des akuten Koronarsyndroms. Grau: „akuter Myokardinfarkt“ (Positive Biomarker).

Unabhängig von der EKG-Morphologie ist ein Infarkt durch Biomarker, in der Regel den Nachweis von Troponin I (Troponin-inhibiting protein) oder T (Tropomyosin-bindendes Troponin), definiert. Die Infarktverlaufsformen sind der Q-Zackeninfarkt und der Nicht-Q-Zackeninfarkt (Abb. 1).

In Gegenwart typischer klinischer Symptome ist ein „sich entwickelnder“ akuter Myokardinfarkt im EKG charakterisiert durch eine neue ST-Streckenhebung über den J-Punkt mit den Schwellenwerten von  $\geq 0,2$  mV in den Ableitungen V1-3 und  $\geq 0,1$  mV in den übrigen Ableitungen, oder eine ST-Streckenhebung bzw. T-Wellenabnormität. Ein „abgeklaffener“ Myokardinfarkt ist klinisch-elektrokardiografisch definiert durch jede Q-Zacke in den Ableitungen V1-3 oder eine Q-Zacke  $\geq 0,03$  s Breite in den Ableitungen I, II, aVL, aVF, V4-6.

Reine elektrokardiografische Kriterien reflektieren die Ischämie und vermögen nicht per se einen akuten Myokardinfarkt zu beweisen (2). Dessen endgültige Diagnose hängt vom Nachweis erhöhter Biomarker ab. Die ST-Streckenhebungen bei Patienten mit vermutetem akutem Myokardinfarkt können sich entweder spontan oder nach Therapieeinleitung schnell zurückbilden (so dass die Wirkungen einer Reperfusionstherapie auf ST-Streckenveränderungen bei der EKG-Interpretation berücksichtigt werden müssen). Einige Patienten mit schneller Rückbildung der ST-Streckenhebungen entwickeln keine Nekrose. Umgekehrt können ST-Streckenhebungen, v. a. in V1-3, ohne gleichzeitige ST-Streckenhebungen in anderen Ableitungen, eine Ischämie oder einen Infarkt (oder beides) der posterioren Wand ausdrücken, so dass im Einzelfall bildgebende Verfahren für die Diagnosesicherung erforderlich werden können.

Ein Myokardinfarkt wird durch Biomarker aufgedeckt, die während einer akuten prolongierten Myokardischämie als Indiz nekrotischer Zellverbände freigesetzt werden. Die bevorzugten Biomarker einer Myokardläsion sind die Troponine I und T, die eine nahezu absolute Gewebsspezifität und eine hohe Sensitivität aufweisen (die derzeitigen labor diagnostischen Möglichkeiten erlauben die Identifizierung von nekrotischen Arealen  $< 1,0$  g).

Die verfügbaren Tests haben eine sehr unterschiedliche Qualität und messen für die Troponin I-Bestimmung unterschiedliche Fragmente dieses Proteins. Bis heute fehlte jegliche Standardisierung, und die cut-off-Werte schwanken daher bei den diversen klinischen Studien von 0,1 bis  $> 3,0$  ng/ml.

Die Kardiospezifität der Troponinbestimmungen ist bei Leberzirrhose, Tumoren, Marathonläufern und sogar bei regelmäßiger Teilnahme an Blutspendeaktionen eingeschränkt. Es gibt keine ursächlichen Zusammenhänge zwischen einer Kreatininerhöhung und hohen Troponin T-Werten; die erhöhten Troponin T-Werte bei Niereninsuffizienz und Hämodialyse zeigen ein erhöhtes kardiales Risiko an und dürfen nicht als Störeinflüsse angesehen werden.

Ogleich es bei instabiler Angina pectoris neben erhöhten Troponin T- auch erhöhte Troponin I-Spiegel gibt, ist Troponin T laut GUSTO und FRISC bei der instabilen Angina pectoris besser für die Risikostratifizierung geeignet als das Troponin I (32).

Die beste Alternative ist die CK-MB-Masse, die weniger gewebespezifisch als die Troponine ist, aber deren Spezifität für eine irreversible Herzmuskelschädigung klinisch robuster und weniger störanfällig ist. Der am frühesten nachweisbare, wenngleich nicht gewebsspezifische, Biomarker ist Myoglobin.

Das Schicksal und die Prognose eines Infarktpatienten stellen sich anders dar, je nachdem ob die prähospitalen oder hospitalen Mortalität betrachtet wird. Große epidemiologische Untersuchungen weisen eine Sterblichkeit zwischen 30 und 50 % aus, von der sich die Hälfte während der ersten beiden Stunden zuträgt, und diese Zahlen haben sich in den letzten 30 Jahren nicht viel geändert. Im Kontrast dazu ist die Krankenhaussterblichkeit kontinuierlich gesunken, von 25–30 % vor 1960 auf 6–9 % heute, und die Meilensteine dieser Entwicklung sind die Einrichtung kardiologisch spezialisierter, intensivmedizinisch kompetenter, Abteilungen, die Einführung und Verbreitung fibrinolytischer Verfahren mit der gleichzeitigen Durchsetzung flankierender gerinnungshemmender Regimes (Azetylsalizylsäure, ASS, und Heparine) und die akute (Lyse und Koronarintervention) und primäre Koronarintervention (PCI) unter dem Einsatz von stents (wiederum mit flankierenden gerinnungshemmenden Wirkstoffen wie Clopidogrel und GP IIb/IIIa-Inhibitoren).

**Erstversorgung**

Die Erstversorgung eines akuten Myokardinfarktes besteht aus der initialen Diagnostik und ersten Risikostratifizierung sowie der Kupierung von Schmerzen, Atemnot und Angst (Tab. 1).

Bei einem Herz-Kreislauf-Atemstillstand sind die üblichen Wiederbelebungsmaßnahmen vorgeschaltet.

Die initiale Diagnostik setzt sich aus den Mosaiksteinen einer typischen Symptomatik, einer ST-Streckenhebung oder eines (vermutlich neu manifestierten) Linksschenkelblocks, erhöhten Biomarkern einer Myokardläsion (auch wenn für handlungsleitende Konsequenzen nicht auf sie gewartet werden sollte) und evtl. einem Echo, vorzugsweise als Mittel der Ausschlussdiagnostik, zusammen.

Das Bild eines Linksschenkelblocks wird dann als elektrokardiografisches Infarktkriterium betrachtet werden müssen, wenn gleichzeitig eine nitratrefraktäre infarkttypische Symptomatik vorliegt.

*Tab. 1. Erstversorgung des akuten Myokardinfarkts. Eine „typische“ Symptomatik liegt bei typischer Schmerzlokalisierung (retrosternal, ggf. epigastral, zervikal und mandibulär, interskapulär, ringförmig) und typischem Schmerzcharakter (Druck, Enge, Brenngefühl) vor. Die präsentierten Leitsymptome können v.a. bei Frauen atypisch sein und von Begleitsymptomen (Übelkeit, Schwächegefühl) oder Atemnot als Angina pectoris-Äquivalent überlagert werden.*

| Initiale Diagnostik  | Initiale Maßnahmen   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typische/verdächtige Symptomatik</li> <li>• ST-Streckenhebung oder (vermutlich neu manifestierter) Linksschenkelblock</li> <li>• erhöhte Biomarker einer Myokardläsion (auch wenn für handlungsleitende Konsequenzen nicht auf sie gewartet werden sollte):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Troponine</li> <li>o Myoglobin, CK-MB-Masse und/oder CK-MB bei Symptombeginn &lt; 6 h</li> </ul> </li> </ul> | Opioide (z.B. 4–8 mg Morphin i. v. und nachfolgend fraktionierte 2 mg-Morphingaben in 5-min-Intervallen) |
|  | Sauerstoffzufuhr (2–4 l/min) bei Atemnot oder akuter Herzinsuffizienz                                    |
|  | intravenöse Betablocker nach dem Ausschluss von Kontraindikationen                                       |
|  | intravenöse Nitrate (als zusätzliches Analgetikum, bei Vorderwandinfarkt)                                |
|  | ggf. Tranquilizer  |

Für die Infarkt diagnose bei Linksschenkelblock sprechen:

- eine mit dem QRS-Sumptionsvektor konkordante ST-Streckenhebung = 1 mm,
- eine ST-Streckensenkung = 1 mm in V1, V2 oder V3 und
- eine zum QRS-Sumptionsvektor diskordante ST-Streckenhebung = 5 mm (73).

Die symptomatische Therapie besteht in Opioiden (z. B. 4–8 mg Morphin i. v. und nachfolgenden fraktionierten 2 mg-Morphingaben in 5-min-Intervallen), Sauerstoffzufuhr (2–4 l/min), intravenösen Betablockern nach dem Ausschluss von Kontraindikationen, Nitraten und ggf. Tranquilizern.

**Prähospitalen und früh-intrahospitalen Versorgung Wiederherstellung des Koronarblutflusses und der myokardialen Durchblutung**

Aus der Perspektive von outcome und Effektivität wird die Herzinfarktsterblichkeit nicht ausschließlich durch den epikardialen Koronarblutfluss determiniert, sondern hängt von der kritischen myokardialen Durchblutung ab, die von ersterem bestimmt wird aber nicht direkt mit ihm korrelieren muss. Patienten mit einem dokumentierten TIMI 3-Fluss in dem betroffenen epikardialen Infarktgefäß, aber schlechter Durchblutung des abhängigen Myokards (TIMI myocardial perfusion, TMP, 0 oder 1) weisen eine höhere Mortalität (5,4 %) als diejenigen Patienten auf, die eine hinreichende (TMP 2) oder vollständige (TMP 3) Myokardperfusion hatten (2,9 bzw. 0,7 %) (57).

Auch wenn die Wiedereröffnung und das Offenbleiben des betroffenen epikardialen Infarktgefäßes der anatomische Standard in allen Studien ist, die Reperusionsstrategien mit dem Überleben korrelieren, gibt es offenbar nicht hinreichend adressierte zusätzliche, aber bedeutsame pathophysiologische Stellgrößen dieses Überlebens.

Beim typischen klinischen Bild eines akuten Myokardinfarkts und persistierender ST-Streckenhebung oder einem neuen (bzw. vermutlich neuen) Linksschenkelblock, muss eine frühe mechanische oder pharmakologische Reperfusion angestrebt werden.

**Fibrinolyse**

**Die Evidenz für einen Nutzen der Fibrinolyse**

Nach über 150 000 in kontrollierten Fibrinolysestudien randomisierten Infarktpatienten ist die Datenlage für einen Nutzen der Fibrinolyse, die innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn erfolgt, überwältigend. Erfolgt die Fibrinolyse in den ersten sechs Stunden, werden rund 30 Tode unter 1 000 behandelten Patienten verhindert, erfolgt sie nach sieben bis 12 Stunden, sind es noch immer 20 (26).

ISIS-2(39) demonstrierte den zusätzlichen Nutzen von Azetylsalizylsäure, so dass mit einem kumulativen Nutzen von rund 50 verhinderten Todesfällen zu rechnen ist. Der proportionale Nutzen ist über alle Untergruppen vergleichbar, und auch in der Altersgruppe über 75 Jahre ist noch mit einer Senkung der Sterblichkeit von 29,4 auf 26,0 % zu rechnen (97).

Der höchste absolute Nutzen ist in der Untergruppe mit dem höchsten Risiko zu beobachten.

**Zeitfenster**

Je früher nach Symptombeginn eine Fibrinolyse erfolgt, desto höher ist der zu erwartende Nutzen. Dies ist der Grund dafür, dass in vielen Studien eine Senkung der Frühsterblichkeit zwischen 15 und 20 % bei bereits prähospital initiiert Lyse gefunden worden ist. (84, 98, 55) Eine Metaanalyse (11) von 22 Studien zeigte eine Mortalität von 20 % bei einem Behandlungsbeginn in den ersten beiden Stunden gegenüber einer Mortalität von 44 % bei einem späteren Behandlungsbeginn. Obwohl die Zeit bis zur Inanspruchnahme schwerlich zu randomisieren ist, können

diese Ergebnisse als Argument für die prähospitalen Lyse genommen werden.

Der durchschnittliche Zeitgewinn durch eine prähospitalen Lyse betrug in zwei Metaanalysen rund eine Stunde und ging im Vergleich zu einer intrahospitalen Lyse mit einem Überlebensvorteil parallel (55, 46), der sich in der jüngeren der beiden Metaanalysen ( $162 \pm 16$  vs.  $104 \pm 7$  min) in einer NNT (number needed to treat) von 61 niederschlug. D. h. bei einer Verkürzung der call-to-needle time von zweieinhalb auf eineinhalb Stunden ist unter 61 Infarktlysen mit einem zusätzlich geretteten Leben zu rechnen, ein Effekt, der bei längeren Transport- und Intrahospitalzeiten günstiger, bei kürzeren weniger eindrucksvoll ausfallen dürfte.

**Fibrinolyserisiken**

Die Fibrinolyse ist mit einem kleinen, aber nicht zu unterschätzenden Risiko von 3,9 Hirninfarkten unter 1 000 behandelten Patienten verbunden (26), das fast ausschließlich in den ersten 24 Stunden besteht, wobei die früheren auf Blutungen, die späteren auf thrombotische oder embolische Ereignisse zurückgehen. Von 1 000 überlebenden Patienten erleiden 2 nichttödliche Schlaganfälle, von denen die Hälfte mit mäßigen bis schweren bleibenden Behinderungen einhergeht. Höheres Alter, niedriges Körpergewicht, weibliches Geschlecht und zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese sind ebenso wie Hochdruck bei der stationären Aufnahme Prädiktoren einer Hirnblutung (28, 75, 49).

**Fibrinolytikavergleich**

Neben Streptokinase und Anistreplase (APSAC) sind t-PA (tissue plasminogen activator), ein natürlich vorkommendes Eiweiß, das von Gefäßendothelzellen sezerniert wird, rt-PA (Alteplase) als synthetisches t-PA mit erhöhter Fibrinspezifität, r-PA (Retepase) und TNK-t-PA (Tenecteplase) als Fibrinolytika im Gebrauch.

Weder die GISSI-2/International Trials (87) noch ISIS 3 (40) fanden eine signifikante Mortalitätsdifferenz zwischen Streptokinase, Anistreplase (APSAC) und t-PA. Die adjuvante Heparintherapie verringerte die Mortalität nicht. Das GUSTO-Protokoll (86) einer akzelerierten t-PA-Applikation über 90 min (58) statt des bis dahin gebräuchlichen dreistündigen Schemas zusammen mit aPTT-dosiertem Heparin resultierte demgegenüber in zehn weniger Todesfällen je 1 000 behandelten Patienten, allerdings um den Preis von drei zusätzlichen Hirninfarkten verglichen mit Streptokinase plus Heparin (39, 86). r-PA (zwei Boli) und TNK-t-PA (Einmalbolus) weisen gegenüber akzelerierter t-PA den Vorteil der erleichterten Handhabung auf; ob dabei der Einmalbo-

Tab. 2. Kontraindikationen gegen eine Fibrinolyse.

| Absolute Kontraindikationen  |
|--|
| Hämorrhagischer Hirninfarkt oder Hirninfarkt unbekannter Ursache zu jeder Zeit<br>Ischämischer Hirninfarkt in den vorausgegangenen 6 mo<br>Verletzungen oder Neubildungen des Zentralnervensystems<br>Größere Traumata/Kopfverletzungen/operative Eingriffe innerhalb der letzten 3 w<br>Gastro-intestinale Blutung innerhalb des letzten Monats<br>bekannte hämorrhagische Diathese<br>Aortendissektion |
| Relative Kontraindikationen  |
| Transitorische ischämische Attacke in den vorausgegangenen 6 mo<br>oral Antikoagulanzen-therapie<br>Schwangerschaft oder 1. postpartale Woche<br>Nichtkomprimierbare Punktionsstellen<br>Traumatische Reanimation<br>Refraktäre Hypertension (systolischer Blutdruck > 180 mm Hg)<br>fortgeschrittene Lebererkrankung<br>Infektiöse Endokarditis<br>Floride Ulkuserkrankung                              |

lus oder die nicht erforderliche Gewichtsadaptierung bevorzugt wird, wird unterschiedlich bewertet. TNK-t-PA ist akzelerierter t-PA im Hinblick auf die 30-Tage-Mortalität gleichwertig und führt zu weniger nichtzerebralen Blutungskomplikationen.

Für relativ spät behandelte Patienten mag ein fibrinspezifischerer Wirkstoff von Vorteil sein (85, 76, 103), aber im Einzelfall wird die Wahl des Fibrinolytikums eine Abwägung (49) zwischen Nutzen und Risiko, Verfügbarkeit und Preis sein.

Außer bei vorliegenden klaren Kontraindikationen sollten Infarktpatienten, bei denen die Diagnose durch klinische Symptome und ST-Streckenhebungen oder einen Linkschenkelblock gestellt worden ist, Azetylsalizylsäure und ein Fibrinolytikum mit der geringstmöglichen Verzögerung erhalten. Ein realistisches Ziel ist ein Fibrinolysebeginn innerhalb von 90 min nach der Alarmierung medizinischer Hilfe („call-to-needle time“) oder innerhalb von 30 min nach Eintreffen im Krankenhaus („door-to-needle time“). Bei Pa-

Tab. 3. Dosierungsschemata für die einzelnen Fibrinolyseregimes.

|  | Initiale Therapie  | Adjuvante antithrombozytäre Therapie                                      | Spezifische Kontraindikationen        |
|--|--|---|---------------------------------------|
| Streptokinase (SK)   | 1,5 Mill U in 100 ml Glukose 5 % oder NaCl 0,9 % über 30–60 min  | keine adjuvante antithrombozytäre Therapie oder i. v. Heparin für 24–48 h | frühere SK- oder Anistreplasetherapie |
| Alteplase (t-PA)   | 15 mg i. v. Bolus<br><br>0,75 mg/kg/30 min, anschließend<br>0,5 mg/kg/60 min i. v.;<br>Gesamtdosis < 100 mg            | i. v. Heparin für 24–48 h   |                                       |
| Retepase (r-PA)  | 10 U + 10 U i. v. Boli im Abstand von 30 min   | i. v. Heparin für 24–48 h   |                                       |
| Tenecteplase (TNK-t-PA)  | einzelner i. v. Bolus<br><br>< 60 kg: 30 mg<br>60–69 kg: 35 mg<br>70–79 kg: 40 mg<br>80–89 kg: 45 mg<br>≥ 90 kg: 50 mg | i. v. Heparin für 24–48 h   |                                       |
| Azetylsalizylsäure sollte allen Patienten ohne Einschränkungen gegeben werden! |  |   |                                       |

tienten mit langsam sich entwickelndem Infarktgeschehen sollten serielle EKGs oder ein ST-Strecken-Monitoring und wiederholte (mindestens vier- bis sechsstündlich) Biomarkertests erfolgen.

Eine Fibrinolyse sollte 12 oder mehr Stunden nach Infarktmanifestierung nur noch durchgeführt werden, falls Anhaltspunkte für eine fortdauernde Ischämie mit den typischen EKG-Kriterien, die eine Fibrinolyse begründen, bestehen.

### Kontraindikationen gegen eine Fibrinolyse

Kontraindikationen gegen eine fibrinolytische Therapie listet (Tab. 2) auf. Weder eine diabetische Retinopathie noch eine Reanimationssituation mit möglichen Verletzungen stellen relative Kontraindikationen dar. Dass in der Praxis mehr Kontraindikationen gesehen werden als es den gängigen guidelines entspricht, ist zu einem guten Teil der historisch begründeten Angst vor Hirnblutungen unter Streptokinase und nicht gerechtfertigtem Heparin sowie forensischen Bedenken zuzuschreiben.

### Fibrinolyseregimes

Dosierungsschemata für die einzelnen Fibrinolyseregimes weist (Tab. 3) aus.

### Erneute Verabreichung eines Fibrinolytikums

Bei Anzeichen für einen Wiederverschluss oder Reinfarkt mit erneuten ST-Streckenhebungen oder Linksschenkelblock ist eine wiederholte Fibrinolyse (mit der Gefahr schwerer Blutungskomplikationen) möglich, falls keine mechanische Wiedereröffnungsoption verfügbar ist. Streptokinase und Anistreplase sollten dafür nicht eingesetzt werden, da Streptokinaseantikörper, die die fibrinolytische Wirkung beeinträchtigen, mindestens zehn Jahre persistieren, so dass nur t-PA und seine Varianten in Frage kommen.

### Adjuvante antithrombozytäre und antikoagulatorische Therapie

#### Thrombozytenfunktionshemmer: Azetylsalizylsäure (ASS), Clopidogrel

Azetylsalizylsäure hemmt eine Zykllooxygenase-abhängige Teilstrecke der Thrombozytenaggregation irreversibel, während Clopidogrel eine Adenosindiphosphatrezeptor vermittelte, andere Teilstrecke blockiert.

Die erste Azetylsalizylsäuredosis wird als loading dose zwischen 150–325 mg p. o. oder 250(-500) mg und vorzugsweise i. v. (schon wegen des nicht seltenen Erbrechens) gegeben. Die häufigsten Erhaltungsdosen liegen zwischen 75–160 mg p. o.

Die ersten Clopidogrelstudien zum Akuten Koronarsyndrom waren CURE und CAPRIE.

Die Einschlusskriterien von CURE (53, 82) waren ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt oder eine instabile AP (ST-Streckenhebung < 1 mm oder eine Troponinerhöhung). Sowohl die Clopidogrel- als auch die Placebogruppe erhielten Azetylsalizylsäure. Der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) trat in 9,3 % der Clopidogrel- und in 11,4 % der Placebogruppe ein ( $p < 0,001$ ). Der benefit von Clopidogrel war nach 30 Tagen zu beobachten und stieg danach weiter an; er war über alle Untergruppen zu demonstrieren, einschließlich derjenigen mit Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors.

Von den 12 562 für CURE randomisierten Patienten wurden 2 658 einer Katheterintervention (Angioplastie, 486, oder stenting, 2 172) zugeführt (PCI-CURE) (52) und über insgesamt neun Monate nach der Katheterintervention mit Clopidogrel weiterbehandelt. Primärer kombinierter Endpunkt waren kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und notfallmäßige Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen. 4,5 % der Clopidogrel-Gruppe erreichten den primären Endpunkt, verglichen mit 6,4 % der Placebogruppe

( $p = 0,03$ ). Bezogen auf alle Ereignisse (rund 6 d) vor und (9 mo) nach Katheterintervention zeigte sich ein Unterschied von 12,6 vs. 8,8 % ( $p = 0,002$ ).

Einschlusskriterien von CAPRIE waren ein ST-Hebungsinfarkt, ein Schlaganfall oder eine peripher-arterielle Verschlusskrankung. Getestet wurde Clopidogrel gegen Azetylsalizylsäure. Nach durchschnittlich 1,9 Jahren kam es in der Clopidogrel-Gruppe in 5,32 % zu einem Reinfarkt, Schlaganfall oder vaskulären Todesfall, in der Azetylsalizylsäuregruppe in 5,83 % ( $p = 0,045$ ).

Zu Clopidogrel als adjuvanter antithrombozytärer Therapie beim ST-Hebungsinfarkt laufen derzeit zwei größere Studien (COMMIT/CCS-2, CLARITY-TIMI 28).

Der Zeitpunkt der Clopidogrelgabe bei invasiver Strategie, die beim stenting als gesichert gilt [z. B. CLASSICS (8), CREDO (77)], wird unterschiedlich beurteilt, je nachdem ob eine Koronararterienbypass-Chirurgie in den folgenden fünf Tagen vorgesehen werden muss oder wahrscheinlich ist.

Eine pragmatische Lösung besteht darin, auf dem Katheterisch eine loading dose von Clopidogrel zu verabreichen, sofern ein Fortgang zu einer primären PCI absehbar ist, und darauf zu verzichten, falls sich ein klarer Operationsbefund zeigt. Dabei ist der Pragmatismus freilich nichts weniger als gesichert: Ein benefit ist in CREDO erst für eine Clopidogrel-Vorbehandlung belegt, die mindestens sechs (besser 24) Stunden vor der PCI erfolgt.

Die Dauer der Clopidogrelgabe scheint (zusammen mit Azetylsalizylsäure) auch über einen Monat hinaus von Vorteil zu sein: für ein Jahr errechnete sich in CREDO eine ARR von 3,0 % (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall), in PCI-CURE von 0,8 % (nicht signifikant), in CURE von 2,3 % (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Umstritten bleibt, ob der Nutzen einer Ausdehnung der Therapie ihre Risiken und Kosten aufwiegt, ob sie nur für bestimmte Patientengruppen gelten und wie lange sie (über ein Jahr hinaus) generell fortgeführt werden soll (CHARISMA).

#### Thrombinhemmer: Heparine (UFH, LMWH)

Heparin verbessert zwar nicht das frühe Fibrinolyseresultat, aber begünstigt nach einer t-PA-Fibrinolyse das Offenbleiben des Infarktgefäßes in den anschließenden Stunden und Tagen (89, 36, 22). Über 24–48 h hinaus ist kein anhaltender Nutzen belegt (88), ebenso wenig wie nach einer Fibrinolyse mit Streptokinase.

Zur Vermeidung von Komplikationen sollte der initiale Bolus 4 000 U nicht übersteigen (27), und muss die aPTT unter 70 s gehalten werden.

Zwei ältere Studien zu niedermolekularen Heparinen legen nahe, dass Dalteparin verglichen mit Heparin rezidivierende Ischämien und die Formierung von Ventrikeltromben verringert (bei gleichzeitig mehr Blutungen) (45). In drei jüngeren angiografischen Studien (69, 94, 74) war der Einsatz von Enoxaparin oder Dalteparin mit einem Trend zu weniger Wiederverschlüssen und/oder mehr offen bleibenden Infarktgefäßen verbunden.

Von den drei in sieben klinischen Studien getesteten niedermolekularen Heparinen Enoxaparin, Dalteparin und Nadroparin hat nur Enoxaparin seine Überlegenheit über unfractioniertes Heparin während der konservativ-medikamentösen Behandlung des Akuten Koronarsyndroms zeigen können [ESSENCE (21), TIMI-11B (6)]: Die entsprechende NNT betrug in ESSENCE 29 für den gewählten kombinierten Endpunkt (Stichtag: 30, ARR 3,5, RRR 15,0, OR 0,85,  $p = 0,02$ ). Betrachtet man den benefit des niedermolekularen über das unfractionierte Heparin gesondert für diejenigen, die 4–7 Risikofaktoren aufwiesen, ist er noch deutlicher: die ARRs betragen in ESSENCE 4,4–18,1 %, in TIMI-11B 5,0–12,1 %, und die entsprechenden NNTs 23–6 bzw. 20–8. Eine „Metaanalyse“ (3) dieser beiden Studien belegte eine Verringerung der Todesfälle und schwerwiegenden kardialen Ereignisse um 20 % während der ersten zwei Tage

(NNT 17), ein Effekt, der über 43 Tage (NNT 43) weitgehend konsistent blieb.

In ASSENT-3 (91, 81) verringerte Enoxaparin (30 mg i. v.-Bolus plus 1 mg/kg s.c. alle 12 h) adjuvant zu Tenecteplase über maximal sieben Tage das intrahospitale Reinfarktrisiko, das Risiko rezidivierender extrahospitaler Ischämien und im Trend auch die 30-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zu Heparin (NNT 64 für das 30-Tage-Reinfarktrisiko).

ASSENT-3 PLUS (95), wo dieselbe Enoxaparindosis prähospital verabfolgt wurde, wies im Unterschied zu ASSENT-3 für Enoxaparin gegenüber konventionellem Heparin eine erhöhte Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren (6,71 vs. 0,76 %;  $p = 0,04$ ), bei Patienten  $\leq 60$  kg (5,17 vs. 0 %;  $p = 0,08$ ) sowie bei Frauen (5,15 vs. 1,09 %;  $p = 0,02$ ) auf.

Dosisreduktionen sollten auch bei Niereninsuffizienz in Betracht gezogen werden [ $\text{Clearance}_{\text{Krea}} < 40$  ml/min (grob umgerechnet: Kreatinin 2,0 mg/dl  $\approx 180$   $\mu\text{mol/l}$ ): 0,50–0,75 mg/kg Enoxaparin (7)].

In einer chinesischen Arbeit (38) erhielten Patienten mit Akutem Koronarsyndrom Enoxaparin 1 mg/kg s.c. alle 12 Stunden über mindestens 48 Stunden, und eine PCI schloss sich der Herzkatheteruntersuchung innerhalb von acht Stunden nach der ersten Enoxaparindosis an. Dabei wurde während der PCI kein zusätzliches Heparin oder Enoxaparin verabreicht. Die ermittelte anti-Xa-Aktivität betrug durchschnittlich  $> 0,5$  IU/ml. Die Autoren ziehen den Schluss daraus, dass dieses Regime wirksam und sicher ist.

Möglicherweise ist die optimale Dosis eines niedermolekularen Heparins über alle Patientenuntergruppen bei Einsatz in Verbindung mit einem Fibrinolytikum noch nicht gefunden (derzeit läuft ExTRACT-TIMI 25, wo Patienten  $\geq 75$  Jahren eine reduzierte Enoxaparindosis erhalten).

Die Dosisempfehlungen für Heparine sind in (Tab. 4) aufgelistet.

#### Die Evidenz für einen Nutzen der adjuvanten und antithrombozytären Therapie

Azetylsalicylsäure als adjuvantes antithrombozytäres Prinzip hat einen unabhängigen (NNT 53 für die 2-Jahressterblichkeit) und additiven Nutzen (Streptokinase plus Azetylsalicylsäure: NNT 24 für die 2-Jahressterblichkeit) (39).

Für Clopidogrel beim ST-Hebungsinfarkt liegen bisher keine Daten zum kurzfristigen outcome vor; derzeit laufen

zwei größere Studien (COMMIT/CCS-2, CLARITY-TIMI 28), die 2004 abgeschlossen werden dürften. Bei invasiver Strategie sind die Daten aus Studien zum stenting außerhalb eines akuten Myokardinfarkts extrapoliert.

Beim Ersatz von Azetylsalicylsäure durch Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe müssen 200 Patienten nach einem ST-Hebungsinfarkt, einem Schlaganfall oder mit einer peripher-arteriellen Verschlusskrankung drei Jahre behandelt werden, um einen zusätzlichen Reinfarkt, Schlaganfall oder vaskulären Todesfall zu verhindern.

Heparine sind für die ersten 48 h nach einem akuten Myokardinfarkt belegt (mit Ausnahme nach einer Fibrinolyse mit Streptokinase).

Die Datenbasis für niedermolekulare Heparine ist ganz überwiegend aus Studien zum Akuten Koronarsyndrom und/oder GP IIb/IIIa-Studien extrapoliert, und ist am breitesten für Enoxaparin. Die angemessenen Dosierungen bei gleichzeitiger Applikation von Fibrinolytika oder GP IIb/IIIa-Inhibitoren sind nicht endgültig geklärt. Eine häufig geübte Praxis empfiehlt 2 x 1 mg/kg Enoxaparin s.c., ggf. nach 30 mg i. v. als loading dose, eine Dosierung, die in Verbindung mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren auf 2 x 0,75 mg/kg reduziert wird. Die beste Dauer (48 h, 1 w, 1 mo), über die die gegenüber der bloßen Thromboseprophylaxe erhöhte Dosis gegeben werden sollte oder darf, ist gleichfalls noch umstritten. Hier wird in der Praxis meistens das 48 h-Zeitfenster bevorzugt, wonach auf die übliche Dosierung für eine Thromboseprophylaxe übergegangen wird.

#### Perkutane Koronarinterventionen (PCI)

Die Rolle perkutaner Koronarinterventionen (PCI, Ballonangioplastie und/oder stenting) betrifft die primäre (oder „direkte“) PCI, die mit einer pharmakologischen Reperfusionstherapie kombinierte PCI („Akut-PCI“) und die „rescue PCI“ nach gescheiterter pharmakologischer Reperfusionstherapie. Der Ausdruck „facilitated PCI“ hat sich für den Sonderfall Fibrinolyse  $\pm$  GP IIb/IIIa-Inhibitor + PCI eingebürgert (68, 90).

Demgegenüber gilt die PCI nach ein bis zwei Tagen als „frühe PCI“ und diejenige später als zwei Tage nach dem Ereignis als „späte PCI“.

#### Primäre PCI

Studien an kleineren Patientenkollektiven zeigten einen insignifikanten Überlebensvorteil für die primäre PCI [81–86], waren aber auch nicht als Mortalitätsstudien angelegt, und hatten einen kombinierten als primären Endpunkt. Erst eine Metaanalyse konnte einen Überlebensvorteil für die primäre PCI belegen (96). Eine neuere Metaanalyse, die 23 Studien mit 7 739 Patienten einschloss, wurde 2002 vorgestellt und bestätigte die Überlegenheit der primären PCI mit einer Sterblichkeitssenkung um absolut 2 %, relativ ca. 30 %. (29, 64) Gleichzeitig wird die Häufigkeit der Reinfarkte reduziert und von Schlaganfällen halbiert, während Hirnblutungen fast vollständig verschwinden. Die günstigen Effekte bleiben im weiteren Verlauf erhalten. Die NNTs für unterschiedliche Untergruppen betragen 8–27 (niedriges bzw. hohes Risiko); sie sind besonders günstig für Ältere, für Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt und einer „presentation time“ über sechs Stunden.

Im Gegensatz dazu zeigten sich in großen Registern, die die Bedingungen besser abbilden, unter denen im allgemeinen derartige Therapieentscheidungen fallen, keine bedeutenden Unterschiede im Hinblick auf die Sterblichkeit (Tab. 5) (24). Dieser Gegensatz dürfte auf längere door-to-balloon times in den Registern zurückzuführen sein.

Die deutschen MIR- und MITRA-Register (102) sowie das US-amerikanische NMRI-2-Register belegen demgegenüber bessere Ergebnisse der primären PCI im Vergleich zur Fibrinolyse.

Die American Heart Association empfiehlt, dass die Zeit von der Krankenhauseinlieferung bis zum Aufblasen des Ballons („door-to-balloon time“)  $90 \pm 30$  min betragen sollte

Tab. 4. Dosisempfehlungen für Heparine (alle Daten beziehen sich auf eine instabile AP bzw. einen Nicht-Q-Zackeninfarkt).

|  |
|--|
| Heparin i. v. Bolus: 60 U/kg bis maximal 4 000 U   |
| Heparin i. v. Infusion: 12 U/kg über 24–48 h bis maximal 1 000 U/h<br>(Ziel-aPTT: 50–70 s; Monitoringintervalle: 3, 6, 12, 24 h nach Behandlungsbeginn)  |
| Nadroparin:<br>2 x 214 U/kg<br>(Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN et al. Low Molecular Weight Heparin Versus Regular Heparin or Aspirin in the Treatment of Unstable Angina and Silent Ischemia. JACC 1995;26:313–318.)         |
| Dalteparin:<br>o 2 x 120 U/kg (max. 10 000 U) über die ersten 6 d, anschließend 1x7.500 U über die nächsten 35–45 d (FRISC, FRIC)<br>o 2 x 120 U/kg bis PCI-Ende oder über 5 d (nichtinvasiver Arm), anschließend jeweils 2 x 5 000–7 500 U über 3 mo (FRISC II) |
| Enoxaparin:<br>o 2 x 1 mg/kg für = 48 h und = 8 d (ESSENCE)<br>o Intrahospital: 30 mg i. v.-Bolus, gefolgt von 2 x 1 mg/kg s.c. für 8 d oder bis zur Krankenhausentlassung; nach Krankenhausentlassung: 2 x 40–60 mg s.c. (TIMI 11B)                             |

Tab. 5. Große Register (&gt; 3 000 eingeschlossene Patienten): primäre PCI vs. Fibrinolyse.

| Register   | Hospitalmortalität |                 |                       |         |
|--|--------------------|-----------------|-----------------------|---------|
|  | Primäre PCI (pPCI) | Fibrinolyse (F) | Relatives Risiko (RR) | P       |
| MITI <sup>1</sup> (retrospektiv)<br>(pPCI = 1 050, F = 2 095)                              | 5,5 %              | 5,6 %           | 0,98                  | n.s.    |
| NRMI-2 <sup>2</sup> (prospektiv)<br>(pPCI = 4 939, F = 24 705)                             | 5,2 %              | 5,4 %           | 0,96                  | n.s.    |
| MITRA/MIR <sup>3</sup> (prospektiv)<br>(pPCI = 1 327, F = 8 579)                           | 6,4 %              | 11,3 %          | 0,57                  | <0,0001 |
| MITRA/MIR (prospektiv)<br>[kardiogener Schock ausgeschlossen]<br>(pPCI = 1 327, F = 8 579) | 4,7 %              | 9,7 %           | 0,48                  | <0,0001 |

<sup>1</sup> Every NR, Parsons LS, Hlatky M et al: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. N Engl J Med 1996;335:1253-1260.

<sup>2</sup> Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ et al: Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 1998;31:1240-1245.

<sup>3</sup> Zahn R, Schiele R, Schneider S et al: Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. J Am Coll Cardiol 2001;37:1827-1835.

(70). Die primäre PCI gilt als optimale Strategie, falls sie innerhalb von 90 min nach erster Kontaktaufnahme mit medizinischer Hilfe zum Tragen kommt (call-to-door time) und die hospitaläre Infrastruktur dafür eine akzeptable door-to-balloon time sicherstellt [die Mortalität steigt bei einer door-to-balloon time > 2 h (19)]. In der zitierten Studie verringerte sich die door-to-balloon time über den Erfassungszeitraum von 205 auf 97 min. Der größte Zeitgewinn wurde durch die Verkürzung des Intervalls von Krankenhausaufnahme bis zur Lokalanästhesie im Herzkatheter-Labor erzielt (von 158 auf 85 min), auch wenn sich die Zeit von der Lokalanästhesie bis zur ersten Balloninflation gleichfalls verkürzte (von 47 auf 24 min). Diesen organisatorischen Fortschritten gingen eine Senkung der Hospitalmortalität (26 % vs. 0 %) und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (47 % vs. 18 %) parallel.

Die Auswertung der MIR-/MITRA-Register zeigt darüber hinaus eine Verbesserung der Ergebnisse für die primäre PCI mit zunehmender Erfahrung über die Jahre, was durch US-amerikanische Daten gestützt wird: Die primäre PCI hatte nur dann einen Vorteil gegenüber der Fibrinolyse, wenn > 48 primäre PCIs/Jahr an einer Klinik durchgeführt werden (17). Die damit gegenüber einer Fibrinolyse erreichte zusätzliche Mortalitätssenkung, die 2 Tode je 100 behandelten Patienten weniger bedeutet, war unabhängig von der Gesamtzahl behandelten Infarkte, dem Jahr sowie dem Einsatz adjuvanter Arzneimittel.

Diese Schlussfolgerungen legen es nahe, weniger die Anzahl der Interventionszentren zu erhöhen, als an bestehenden Interventionszentren mit hinreichend großem Volumen eine 24-h-Rufbereitschaft für Akutinterventionen einzurichten und gleichzeitig Transportbedingungen und Zusammenarbeit zu verbessern.

Bei Patienten, die in ein Krankenhaus ohne Herzkatheter-Labor bzw. ohne Akutinterventionsprogramm zur Aufnahme gelangen, muss eine Abwägung zwischen den möglichen Vorteilen einer PCI und den Nachteilen einer Therapieverzögerung durch den Transfer zur nächstgelegenen interventionell kompetenten Einrichtung erfolgen.

In DANAMI-2 (83) [der größten randomisierten Studie von insgesamt 20 (99)] wurde diese Frage adressiert, indem Transferzeiten bis zu drei Stunden für den Vergleich mit einer sofortigen (intrahospitalen, im Erstkrankenhaus durchgeführten) Fibrinolyse erlaubt wurden. Die mediane Transportzeit betrug letztlich allerdings < 32 min, die mediane Zeitspanne zwischen Ankunft in dem ersten Krankenhaus und dem Beginn der PCI in dem Interventionszentrum < 2 h. Obwohl die Sterblichkeitssenkung nicht signifikant war (8,6 vs. 6,5 %, p < 0,20), zeigte sich eine Verringerung

des kombinierten Endpunkts aus Tod, Reinfarkt und Schlaganfall nach 30 Tagen zugunsten der PCI-Untergruppe (13,7 vs. 8,0 %, p = 0,0003; ARR 5,7 %, RRR 41,6 %, NNT 18).

Eine Metaanalyse (99) der zitierten 20 Studien zeigt, dass eine PCI die gesamte Inzidenz von Tod, Reinfarkt und Schlaganfall in der akuten Phase (bis zu 30 Tagen) nahezu halbiert; auf 16 Infarktpatienten, die primär katheterinterventionell anstatt fibrinolytisch behandelt werden, wird ein derartiges schwerwiegendes Ereignis vermieden. Auch mittelfristig (mindestens 12 mo) sinken nach primärer PCI Todesfälle (p = 0,016) und Reinfarkte (p = 0,002).

In CAPTIM, wo eine prähospital Fibrinolyse mit primärer PCI verglichen wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied für diesen kombinierten Endpunkt (8,2 vs. 6,2 %), und die 30-Tage-Mortalität war 1 % höher in der PCI-Untergruppe (3,8 vs. 4,8 %) (12). Dabei sollte jedoch in Rechnung gestellt werden, dass ein großer Anteil der primär fibrinolytisch behandelten Patienten anschließend einer rescue PCI unterzogen wurden.

Damit bestätigt sich eine Strategie, bei einer zu erwartenden call-to-door time < 90 min (angelehnt an DANAMI auch auf bis zu 180 min ausgedehnt diskutabel) und einer door-to-balloon time um 30 min eine primäre PCI, und bei längerer Zeitspanne eine vorausgehende prähospital Fibrinolyse im Rahmen einer „facilitated PCI“ in Betracht zu ziehen. Letztere sollte risikoadaptiert in eine frühe oder späte PCI münden (68).

Bei einem durch einen kardiogenen Schock komplizierten akuten Myokardinfarkt beträgt mit und ohne Fibrinolyse die hospitaläre Mortalität 80 %, und eine PCI ist noch bis zu 36 h nach Klinikaufnahme aussichtsreich [Ausnahme: Alter = 75 (34)].

Ungelöst bleibt auch dabei indes das Zeitfenster bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes (symptom-onset-to-call time, onset-of-chest-pain-to-call time): inwieweit also der Zeitverlust im häuslichen Bereich, der sich aus Symptomerkennung und dem Entschluss zu adäquaten Reaktionsweisen addiert, die Rekanalisierungsstrategie beeinflussen sollte und den outcome bestimmt.

In DANAMI-2 wurden die Ergebnisse beider Therapieoptionen durch die bis zum Reperfusionbeginn verstrichene Zeit beeinflusst, auch wenn der Vorteil der primären PCI für alle Zeitintervalle erkennbar ist. Mit steigendem Zeitverlust tritt der Vorteil einer primären PCI gegenüber der alleinigen Fibrinolyse noch mehr in den Vordergrund (NNTs für Randomisierungszeiten < 1,5/1,5–2,5/2,5–4,0/4,0–12 h: 21/20/22/13). Derselbe Schwellenwert von > 4 h bestätigte sich auch in PCAT (104).

### Stents und andere interventionelle devices

Während der akute Myokardinfarkt lange Zeit als absolute Kontraindikation gegen Koronarstents galt, zeigte sich nach Einführung der kombinierten Gabe von Azetylsalizylsäure und Clopidogrel sowie der GP IIb/IIIa-Inhibitoren die Überlegenheit des Stentings gegenüber der einfachen Ballonangioplastie (POBA, plain old balloon angioplasty) (54, 79).

Die Arbeit von Montalescot läuft bei Infarktpatienten, die einer PCI mit Stenting unter abciximab (im Vergleich zu Placebo) zugeführt werden, auf eine NNT von 9 (für Tod, Reinfarkt und erneute Revaskularisierung) nach sechs Monaten hinaus. Diejenige von Stone (kombinierter Endpunkt mit zusätzlich „disabling stroke“) ergibt bei einer PTCA eine NNT von 28,5 zugunsten der abciximab-Gruppe, während ein Stenting im Vergleich zur PTCA ein zusätzliches Leben von 77 rettet; ohne gleichzeitiges abciximab ist die Differenz deutlicher (NNT 38).

Dem stehen Daten wie diejenigen der ALKK gegenüber, die z. B. zwischen 1994 und 2000 eine Zunahme von Stentimplantationen bei der Infarkt-PCI von 4 auf 75 % belegen, ohne dass häufiger ein TIMI-Fluss 3 oder eine Abnahme der Krankenhaussterblichkeit erreicht worden wäre. Ähnlich sieht das Bild für den Einsatz von GP IIb/IIIa-Inhibitoren aus, die zwischen 1998 und 2000 in 42 % bei einer Infarkt-PCI Anwendung fanden, einem Prozentsatz, welcher über diese drei Jahre konstant blieb. In diesem nicht randomisierten Patientengut war die Sterblichkeit mit und ohne GP IIb/IIIa-Inhibitor gleich (9,7 vs. 9,3 %) (61).

Andere interventionelle devices haben zumindest in einigen Zentren etablierte Indikationen auch bei der primären PCI, insgesamt jedoch Nischenindikationen. Da große Studien zu ihrem Einsatz bei der primären PCI fehlen, stützt sich die Übertragung dieser Indikationen in die Akutsituation bisher auf Plausibilitätserwägungen und kleinere Fall-sammlungen. Dies trifft auf Thrombektomiekatheter bei intrakoronaren Thromben ebenso zu wie auf Filtersysteme zum Schutz vor Embolisierungen von Plaquematerial in die Koronarperipherie und das Rotastenting bei hochgradigen, massiv verkalkten Stenosen, wo zunächst eine Plaqueabtragung erforderlich scheint.

Auch wenn beschichtete Stents noch immer – v. a. wegen ihres Preises, aber auch wegen einzelner ungeklärter Details – kontrovers diskutiert werden, dürften doch die meisten Kardiologen sie in jedem Fall nichtbeschichteten Stents vorziehen, falls beide gleich teuer wären. Bei der primären

PCI stehen augenblicklich noch die Distributionspolitik der Hersteller und die kurze Verfallsdauer, die keine übliche Lagerhaltung unterschiedlicher Größen zulässt, dem Einsatz entgegen. Unklar ist, ob die Empfehlungen, die für den Einsatz gerinnungshemmender Prinzipien bei der primären PCI mit nichtbeschichteten Stents gelten, sich bruchlos auf den Einsatz beschichteter Stents übertragen lassen.

### „Rescue PCI“

Bleibt das Infarktgefäß trotz erfolgter Fibrinolyse verschlossen oder verschließt es sich kurzfristig erneut, ist eine sodann durchgeführte PCI als „rescue PCI“ definiert. Da eine Verringerung der Frühsterblichkeit, eines Linksherzversagens und der Reinfarkthäufigkeit gezeigt werden konnte (23, 16), ist das „Lyseversagen“ als Indikation zu einer PCI zumindest bei größeren Infarkten allgemein akzeptiert.

Das französische USIC 2000-Register, an dem im November 2000 83 % aller französischen Krankenhäuser teilnahmen, erfasste 2 230 Infarktpatienten, von denen 974 einer Reperfusionstherapie zugeführt wurden (primäre PCI, Fibrinolyse oder rescue PCI). Es wurde unter dem Titel „Reperfusion therapy with thrombolysis or primary PTCA for acute MI in the real world: data from the nation-wide French USIC 2000 registry“ vorgestellt. (47) Der primäre Endpunkt, die 5-Tagessterblichkeit, betraf 4,9 % in der Gruppe der primären PCI, 8,7 % in derjenigen der Fibrinolyse und 2,5 % in derjenigen der rescue PCI.

Interpretationsprobleme einschlägiger Studien ergeben sich aus unterschiedlichen Maßstäben für die Indikationsstellung zu einer rescue PCI. Während z. B. in GUSTO V (90) nur in 10 % eine rescue PCI innerhalb von sechs Stunden nach Fibrinolyse angezeigt gesehen wurde, waren es in CAPTIM (12) 33 %.

### Die Evidenz für einen Nutzen perkutaner Koronarinterventionen

Auf der Grundlage aller bisher publizierten randomisierten Studien (42), die die primäre PCI mit einer Fibrinolyse verglichen (n = 7 739) ist die primäre PCI der Fibrinolyse überlegen. Verglichen mit Streptokinase, resultierte die primäre PCI in einer signifikanten Senkung der (4–6 w) Kurzzeitsterblichkeit (5 vs. 10 %; p = 0,0004), nichttödlicher Reinfarkte (1 vs. 10 %; p < 0,0001) sowie kombinierter Endpunkte. Verglichen mit fibrinspezifischeren Fibrinolytika, resultierte die primäre PCI in einer signifikanten Senkung

Tab. 6. Eigenschaften der GPIIb/IIIa-Inhibitoren.

|   | <b>abciximab</b>  | <b>Tirofiban</b>  | <b>Eptifibatid</b>  |
|---|---|---|---|
| Pharmakologie                             | Fab-Fragment des chimärischen Antikörpers c7E3                                      | Synthetisches nonpeptidisches Tyrosinderivat                                    | Zyklisches Heptapeptid                                      |
| Halbwertszeit                             | 30 min  | 2,5 h   | 2 h   |
| Elimination                               | Enzymatisch   | Renal, enzymatisch  | Renal   |
| Dosisanpassung                            | Körpergewichtsadaptiert   | Körpergewichtsadaptiert, nierenfunktionsangepasst                               | Körpergewichtsadaptiert, nierenfunktionsangepasst           |
| Rezeptoraffinität                         | Hoch  | Mäßig   | Mäßig   |
| Reversibilität                            | Nein  | Ja  | Ja  |
| Renormalisierung der Thrombozytenfunktion | Bis zu 15 d   | 4–6 h   | 4–8 h   |
| Dosierung bei PCI                         | 0,25 µg/kg Bolus 10 min vor PCI, anschließend 0,125 µg/kg/min über 12 h             | 10 µg/kg Bolus nach Führungsdrahtpassage, anschließend 0,15 µg/kg/min über 36 h | 180+180 µg/kg Boli, anschließend 2,0 µg/kg/min über 12–24 h |
| Dosierung bei instabiler AP               | 0,25 µg/kg Bolus, anschließend 0,125 µg/kg/min über 12 h (maximale Dosis 10 µg/min) | 0,4 µg/kg/min x 30 min, anschließend 0,1 µg/kg/min über bis zu 72 h             | 180 µg/kg Bolus, anschließend 2 µg/kg/min über bis zu 72 h  |
| Antigenität                               | Ja  | Nein  | Nein  |
| Thrombozytopenie möglich                  | Ja  | Ja  | Ja  |
| Relativkosten                             | ++  | +   | +   |



der Kurzzeitsterblichkeit (mit Ausnahme von SHOCK) (5,3 vs. 6,6 %;  $p = 0,038$ ), nichttödlicher Reinfarkte (3 vs. 6 %;  $p < 0,0001$ ), von Schlaganfällen (1 vs. 2 %;  $p = 0,0019$ ) sowie kombinierter Endpunkte.

Die Berechnung der Odds Ratios für die fünf Studien ( $n = 1\,466$ ), die notfallmäßige Transporte zu einem katheterinterventionellen Zentrum mit einer Fibrinolyse im Ersthospital untersuchten, ergab bei einer durchschnittlichen Transportzeit von 39 min signifikante Reduktionen der Mortalität ( $p = 0,057$ ), nichttödlicher Reinfarkte ( $p < 0,0001$ ), von Schlaganfällen ( $p = 0,049$ ) sowie kombinierter Endpunkte. Transportkomplikationen waren selten: Tod 0,5 % (nur in einer einzigen Studie), ventrikuläre Arrhythmien 0,1–1,4 %, AV-Blockierungen II° oder III° 2 % (nur in einer einzigen Studie).

### GP IIb/IIIa-Inhibitoren

Der aktivierte und an der Thrombozytenoberfläche exprimierte GP IIb/IIIa-Rezeptor stellt die gemeinsame Endstrecke der Aggregation dar. Er bindet zirkulierendes Fibrinogen oder von Willebrand-Faktor und vernetzt benachbarte Plättchen. Derzeit sind drei verschiedene GP IIb/IIIa-Inhibitoren zugelassen. Abciximab ist ein monoklonales Antikörperfragment mit hoher Bindungsaffinität zum GP IIb/IIIa-Rezeptor, allerdings mit zusätzlicher Wirkung auf die Vitronectin- und MAC-1-Rezeptoren. Eptifibatid und Tirofiban sind kleine Moleküle mit exklusiver Spezifität für den GP IIb/IIIa-Rezeptor. Im Unterschied zu abciximab weisen sie eine geringere Bindungsaffinität und eine kürzere biologische Halbwertszeit auf.

Die wichtigsten Unterschiede der zugelassenen GP IIb/IIIa-Inhibitoren listet (Tab. 6) auf.

Für den Einsatz von GP IIb/IIIa-Inhibitoren kommen drei Zielsetzungen in Betracht: als adjuvante Therapie zu einer früh-invasiven Strategie (POBA/stenting), als stabilisierende Therapie zur Überbrückung der Zeit bis zu einer invasiven Lösung (upstream therapy, bridging, „drip and ship“) und als Therapiekomponente innerhalb einer konservativen Strategie.

Eine Übersicht über die dazu verfügbare Datenbasis bietet eine Website der European Society of Cardiology (37).

Für Akutinterventionen hat sich der Einsatz der GP IIb/IIIa-Inhibitoren als adjuvanter antithrombozytärer Therapie, inzwischen durchgesetzt (79, 54, 60, 14).

Als Begründung wird eine allerdings zunehmend unübersichtliche Studienlage zitiert, die ganz überwiegend kombinierte primäre Endpunkte prüft. Da die Mortalität des Akuten Koronarsyndroms relativ niedrig ist, sofern man den Zeitraum vom Therapiebeginn bis 30 Tage nach dem Indexereignis betrachtet, würde eine Untersuchung, die auf das Aufdecken von Mortalitätsdifferenzen allein angelegt ist, zehntausende Patienten erfordern. Üblicherweise wird die Sterblichkeit mit weniger ersten Ereignissen wie einem nichttödlichen Myokardinfarkt zusammengefasst. Die meisten nichttödlichen Myokardinfarkte haben aber ihrerseits eine benigne Kurzzeitprognose (93), und ihre jeweiligen mittel- und langfristigen Konsequenzen werden nicht bewertet. Darüber hinaus dominieren nicht selten weiche Endpunkte wie rezidivierende Angina, Rehospitalisierung oder Revaskularisierung aufgrund rezidivierender Ischämien, welche mehr durch die klinische Praxis als eine unbezweifelbare Notwendigkeit bestimmt werden, den jeweiligen kombinierten Endpunkt. Die Qualität dieser Endpunkte sollte nicht ausgeblendet bleiben, wenn einschlägige Leitlinien diskutiert werden.

RAPPORT (14) zeigte, dass das klinische Frühergebnis durch abciximab verbessert und die Häufigkeit von bail-out-Situationen verringert wird. Die 6-Monatergebnisse waren nicht signifikant günstiger. Hämorrhagische Komplikationen waren vermehrt (größere Blutungen 16,6 % vs. 9,5 %), wahrscheinlich infolge der relativ hohen Heparindosis

(100 U/kg Bolus, aPTT > 300 s während der Prozedur, 60–85 s über maximal 48 h).

Die Rolle von abciximab während primärer PCI wurde weiter untersucht in ISAR-2, CADILLAC und ADMIRAL. In ISAR-2 (60) reduzierte abciximab den kombinierten Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Revaskularisierung der Ziel-Läsion nach 30 Tagen, auch wenn die Rezidivstenosehäufigkeit unbeeinflusst blieb. In ADMIRAL (54), wo abciximab vor der Herzkatheterisierung verabreicht wurde, wurden die angiografischen und klinischen Ergebnisse nach primärem stenting günstig beeinflusst (primärer kombinierter Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und notfallmäßiger Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen 14,6 vs. 6,0 %;  $p = 0,01$ ).

Ein konsistenter benefit mit abciximab wurde in allen Untergruppen beobachtet; diejenigen, die den GP IIb/IIIa-Inhibitor im Notarztwagen oder in der Notfallambulanz (statt auf der Intensivstation oder im Herzkatheter-Labor) erhalten hatten [onset of chest pain-to-needle(abciximab) time:  $178 \pm 94$  min statt  $266 \pm 139$  min], profitierten im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt sowohl zum Zeitpunkt 30 Tage (ARR 18,6 vs. 4,1 %) als auch sechs Monate (ARR 21,2 vs. 4,1 %), obwohl sich die Zeitfenster vom Schmerzbeginn bis zum Beginn der Herzkatheteruntersuchung nicht unterschieden.

In CADILLAC (79) wurde ein günstiger Effekt nur bei primärer Angioplastie, nicht aber primärem stenting beobachtet, während die Münchener Erfahrung mit primärem stenting für alle kardialen Ereignisse umgekehrt einen signifikanten Vorteil der abciximab-Gruppe gegenüber der Placebogruppe (9,2 vs. 2,0 %,  $p = 0,031$ ) zeigte, wenn auch nur einen Trend für den Endpunkt Mortalität (4,1 vs. 2,0 %,  $p = 0,44$ ) (59).

In der klinischen Routine hat sich die Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors zusammen mit niedrig dosiertem Heparin sowohl für die primäre Angioplastie als auch das primäre stenting durchgesetzt.

Obwohl die Mehrzahl aller Studien günstige Effekte von GP IIb/IIIa-Inhibitoren im Zusammenhang mit Katheterinterventionen demonstrierten, lieferten die Studien beim Akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung z. T. widersprüchliche Ergebnisse. Dies betrifft v. a. PRISM (66), PRISM-PLUS (65), PURSUIT (67), PARAGON (63) und GUSTO-IV (30).

Eine Metaanalyse (20) überschlägt die Verringerung des kombinierten Endpunkts aus Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt nach 30 Tagen auf lediglich -12 % bei hoher Heterogenität zwischen den einzelnen Studien.

Subgruppenanalysen identifizierten Hochrisikopatienten, die am meisten von einem GP IIb/IIIa-Inhibitor profitieren. Ihre Hauptbotschaft ist, dass der benefit erst dann in den Vordergrund tritt, wenn beim Akutem Koronarsyndrom auch eine PCI erfolgt. Dies wird unterstrichen durch die Abnahme von Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt nach 30 Tagen um 31, 35 und 42 % in PURSUIT (44), PARAGON-B und PRISM-PLUS, falls eine PCI erfolgte, verglichen mit nur 6, 7, und 12 %, falls keine PCI durchgeführt wurde. Es wird weiter durch die schon zitierte Metaanalyse bekräftigt, in der der primäre Endpunkt bei gleichzeitiger PCI um 34 %, ohne PCI aber nur um 7 % gesenkt wurde.

Eine zweite Subgruppe, die von einem GP IIb/IIIa-Inhibitor profitiert, umfasst diejenige mit positivem Troponin. Bei troponinpositiven Patienten betrug die Mortalitäts-senkung in PARAGON-B, PRISM (33) und CAPTURE (18) 42, 67 bzw. 70 %. Die Metaanalyse weist eine Verringerung der Todesfälle und Myokardinfarkte nach 30 Tagen um 58 % verglichen mit einer Zunahme um 5 % in der troponin-negativen Subgruppe aus.

Eine alternative Möglichkeit, eine Stratifizierung für den Einsatz eines GP IIb/IIIa-Inhibitors vorzunehmen, besteht im TIMI risk score, und nur diejenigen Patienten für einen GP IIb/IIIa-Inhibitor zu stratifizieren, die einen score = 4 aufweisen. Dieses Vorgehen erfährt seine Rechtfertigung aus einer retrospektiven Auswertung von PRISM-PLUS (56),

wo Tirofiban nur für diese Hochrisikopatienten von Vorteil war, nicht jedoch bei allen anderen.

Während jene Patienten, die weder eine Troponinerhöhung noch ST-Streckenhebungen oder -senkungen aufweisen, ein sehr niedriges Risiko tragen [ $< 1\%$  Tod und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen (31)], und damit weder Kandidaten für eine notfallmäßige Koronarangiografie noch für GP IIb/IIIa-Inhibitoren sind, sind diejenigen, die troponinpositiv sind, Risikopatienten, die von einer primären PCI profitieren, und damit auch für GP IIb/IIIa-Inhibitoren zum Zeitpunkt der PCI in Betracht kommen.

Es gibt zwei mögliche Gründe, GP IIb/IIIa-Inhibitoren sofort, also bereits zum Zeitpunkt, zu dem sich das klinische Bild erstmals präsentiert, einzusetzen:

Erstens zur Verbesserung des Ergebnisses und Verringerung der Notwendigkeit einer revaskularisierenden Maßnahme. Allerdings hat keine Studie irgendeinen signifikanten Unterschied in den frühen Revaskularisierungshäufigkeiten zwischen Verum- und Placebogruppe gezeigt. Selbst wenn ein ischämiedefiniertes Vorgehen bevorzugt wird, gibt es derzeit keine Evidenz, Risikopatienten mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor zu behandeln, bei denen ein konservativ-medikamentöses Regime festgelegt wurde und keine Pläne zu einer Früh-PCI bestehen.

Zweitens könnte der Nutzen eines GP IIb/IIIa-Inhibitors darin bestehen, fatale Ereignisse während der Wartezeit auf eine PCI zu vermeiden („drip and ship“). Dies ist von großer Bedeutung, weil die flächendeckende Versorgung mit der Möglichkeit zur primären PCI nicht gegeben ist. Es scheint dabei auf die wirklich realisierte Schnelligkeit jenes „shipings“ anzukommen, das im epidemiologischen Maßstab nur zu oft einen Bootsverkehr über ein bis zwei Wochen entspricht. Auch wenn mehrere Studien einen benefit dieses Vorgehens zeigen konnten, indem der Fortgang zu einem definitiven Myokardinfarkt vor der endlichen Angiografie verhindert wurde (65, 67, 9), gelang dies in anderen nicht (63, 43, 92). Die Zeit des „drippings“ in jenen Studien ist dabei weit kürzer als es landesweite Register für die Allge-

*Tab. 7. GP IIb/IIIa-Inhibitoren und nichtinvasive Strategie. Auch wenn nach 90 min durch die zusätzliche zu dem Fibrinolytikum erfolgende Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors das Infarktgefäß signifikant häufiger offen ist, übersetzt sich dieser Vorteil bei fehlender invasiver Strategie nicht in einen Vorteil hinsichtlich eines harten Endpunkts.*

|            | Endpunkt  | ARR   | ARR             | P      |
|------------|---|---|-----------------|--------|
| ASSENT-3   | 30d-Mortalität, intrahospitale Reinfarkte, intrahospitale refraktäre Ischämie           | Enox vs. abc 0,3                            | UFH vs. abc 4,0 | 0,0001 |
| GUSTO-V    | Tod, nicht-tödlicher Reinfarkt  | Rete vs. Rete+abc 1,4                       |                 | 0,0011 |
| IMPACT-AMI | Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisierung, Schlaganfall, neue Herzinsuffizienz/Lungenödem | Int vs. Plaz 3,0                            |                 | 0,71   |
| TIMI-14    | 90 min-Offenheit  | Alte100 vs. Alte50+ abc (Hep low dose) 15,0 |                 | 0,01   |

ARR: absolute Risikoreduktion; Enox: Enoxaparin; abc: abciximab; Rete: Reteplase; Plaz: Placebo; Alte: Alteplase; Hep: Heparin; UFH: unfractioniertes Heparin.

meinversorgung nahe legen. Die maximale Zeit, in der GP IIb/IIIa-Inhibitoren noch wirksam und dabei sicher sind, ist unklar.

Die Datenlage (ASSENT-3, GUSTO-V, IMPACT-AMI, TIMI-14) für GP IIb/IIIa-Inhibitoren bei ST-Hebungsinfarkt und nichtinvasiver Strategie fasst (Tab. 7) zusammen.

Sechs Studien (PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON-A und B, PURSUIT, GUSTO-IV ACS) mit insgesamt 31 402 Patienten und Akutem Koronarsyndrom wurden in eine Metaanalyse (10) einbezogen. Der kombinierte Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen wurde bei den Patienten, die einen GP IIb/IIIa-Inhibitor erhalten hatten, gegenüber Placebo um 9 % reduziert. Der Unterschied ging auf den benefit zurück, den troponinpositive Patienten erfuhren (ARR 1,7 %).

### „Facilitated PCI“

Als Sonderfall muss die von einer geplanten frühen PCI (mit oder ohne GP IIb/IIIa-Inhibitor) gefolgte Fibrinolyse („facilitated PCI“) gelten.

Die Fibrinolyse soll dabei in der ersten Stunde einen TIMI 3-Fluss im Infarktgefäß herstellen, während der GP IIb/IIIa-Inhibitor den distalen Fluss und die myokardiale Durchblutung erhöht. Gleichzeitig offeriert das initial fibrinolytische Herangehen eine mögliche Rationale zum Überbrücken von Verzögerungen, die durch einen Transport entstehen. Insofern könnte das Konzept der „facilitated PCI“ die Kontroverse zwischen primärer Fibrinolyse und PCI auflösen.

Dieses Konzept der „facilitated PCI“ wurde ursprünglich durch Studienergebnisse inspiriert, die günstigere Resultate einer primären PCI beim akuten Myokardinfarkt dann zeigten, wenn das Infarktgefäß vor der PCI bereits wieder offen war. Z. B. wiesen unter den Patienten in TIMI 10B und 14, die ein Fibrinolytikum und/oder einen GP IIb/IIIa-Inhibitor erhalten hatten, danach einen TIMI 0 oder 1-Fluss aufwiesen und einer „rescue PCI“ zugeführt wurden, Trends zu einer niedrigeren 30-Tage-Sterblichkeit auf als die, die konservativ weiterbehandelt wurden (6 vs. 17 %;  $p = 0,28$ ). Gleichzeitig zeigten aber diejenigen, die einen TIMI 2- oder -3-Fluss aufwiesen, und einer zusätzlichen PCI unterzogen worden waren, eine signifikant niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit und/oder Reinfarkthäufigkeit verglichen mit einer verzögerten PCI (OR 0,46; 95 % CI 0,24–0,57,  $p = 0,02$ ). (72)

Mit der größeren Wahrscheinlichkeit einer Offenheit des Infarktgefäßes, könnte die „facilitated PCI“ auch zur Stabilisierung beitragen und perinfarzielle Komplikationen wie einen kardiogenen Schock reduzieren. In einer Studie an 1 490 Patienten, die einer primären PCI zugeführt wurden, war ein präinterventioneller TIMI 2- oder -3-Fluss mit einer verringerten Infarktgröße, verbesserten Pumpfunktion und niedrigeren Frühsterblichkeit assoziiert (15). Diese Befunde sind auch konsistent mit einem früheren Bericht über 2.507 Patienten der PAMI-Studien, wo die Mortalität bei denjenigen, bei denen es präprozedural spontan zu einem TIMI 3-Fluss gekommen war, unabhängig vom letztlichen TIMI-Fluss verringert war (78).

Die Kombination der halben Dosis eines Fibrinolytikums mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor und angepasster Heparindosis führt zu vergleichbaren oder geringfügig besseren TIMI 3-Flussresultaten (4, 80, 11, 5, 62) verglichen mit der vollen Dosis eines Fibrinolytikums alleine (ohne GP IIb/IIIa-Inhibitor) und ist mit einer vollständigeren Rückbildung von ST-Streckenhebungen verbunden. Wirksamkeit und Sicherheit dieses Regimes wurden in zwei großen Studien untersucht (90, 81). Auch wenn keine Verringerungen der 30-Tage-Sterblichkeit oder der Häufigkeit intrakranieller Blutungen gezeigt wurden, wurden seltenere intrahospitale Reinfarkte beobachtet (bei gleichzeitig vermehrten spontanen, nichtzerebralen Blutungen bei Älteren).

Möglicherweise bietet dieses Regime für Hochrisikopatienten, die einer schnellen Koronarintervention zugeführt werden, einen Vorteil.

## Bewertung des Reperfusionserfolgs

Die einfachsten Zeichen eines Reperfusionserfolgs, sei er durch pharmakologisch oder mechanisch erzielt, sind die Beschwerdefreiheit und ggf. ein Rückgang der ST-Streckenhebungen sowie eine schnelle Ausschüttung der Herzmuskelenzyme und -proteine. Echokardiografisch zeigt sich im günstigsten Fall eine Abmilderung initialer Wandbewegungsstörungen, auch wenn diese (im Sinne eines stunned myocardium noch Tage persistieren können). Die Methode der Wahl für die Messung eines Reperfusionserfolgs wäre eine jede reliable, valide Durchblutungsdarstellung. In Frage kommen dafür die Koronarangiografie selbst, die Myokardszintigrafie und die neueren Verfahren der Kontrast-Echokardiografie.

Z. B. ist es möglich, einen Bolus  $^{99m}\text{Tc}$  präinterventionell zu geben, und das bedrohte Versorgungsgebiet bis zu sechs Stunden später zu scannen, gefolgt von einer Reinjektion mit Darstellung der definitiven Infarktausdehnung, um aus dem Vergleich beider Bezirke das Ausmaß „geretteten“ Herzmuskels abzuschätzen.

Im klinischen Alltag werden indes alle Verfahren, die die endgültige Reperfusion verzögern könnten, zugunsten einer reibungslosen Organisation hintangestellt werden.

Praktisch unzugänglich bleibt der Erfolg oder Misserfolg für die Mikrovaskulatur, wie er sich im ungünstigen Fall im Phänomen des no flow (bei offener Koronararterie) widerspiegelt.

## Koronararterienbypass-Chirurgie

Die Anzahl von Patienten, die in der akuten Phase eines Myokardinfarktes einer bypasschirurgischen Versorgung bedürfen, ist klein. Sie mag bei frustraner PCI angezeigt

Tab. 8. Pumpversagen und Schock.

|  |   |
|--|---|
| Diagnostik   | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Thorax-Röntgenaufnahme</li> <li>o Echokardiografie</li> <li>o Rechtsherzkatheter</li> </ul>  |
| Leichteres Pumpversagen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>o <math>\text{O}_2</math></li> <li>o Furosemid<br/>20–40 mg i.v., ggf. alle 1–4 h</li> <li>o Nitrate (falls nicht hypotensiv)<br/>beginnend mit 0,25 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math> unter Steigerung alle 5 min bis zu einem Blutdruckabfall um 15 mmHg oder einem systolischen Blutdruck von 90 mmHg</li> <li>o ACE-I innerhalb von 48 h (falls nicht hypotensiv, hypovolämisch oder akutes Nierenversagen)</li> </ul>   |
| Schweres Pumpversagen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>o <math>\text{O}_2</math>, Furosemid, Nitrate, und zusätzlich:</li> <li>o Inotropika<br/>Dopamin 2,5–5,0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math><br/>Dobutamin beginnend mit 2,5–5,0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math> unter Steigerung alle 5–10 min bis zu 10 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>)</li> <li>o hämodynamisches monitoring (Zielwerte: PC &lt; 20 mmHg, CI &gt; 2,0 l/min/kg)</li> <li>o ggf. Beatmung (<math>\text{S}_a\text{O}_2</math> &lt; 60 mmHg trotz Sauerstoffzufuhr mit 8–10 l/min und adäquatem Bronchodilatatoreinsatz)</li> <li>o Planung revaskularisierender Maßnahmen</li> </ul> |
| Kardiogener Schock (systolischer Blutdruck < 90 mmHg und ZVD > 20 mmHg oder CI < 1,8 l/min/kg) | <ul style="list-style-type: none"> <li>o <math>\text{O}_2</math>, Furosemid, Nitrate, Inotropika (Dopamin, Dobutamin), hämodynamisches monitoring, ggf. Beatmung, und zusätzlich:</li> <li>o IABP</li> <li>o Planung des Einsatzes von LVADs und revaskularisierender Maßnahmen</li> </ul>  |

sein, falls es zu einem intraprozeduralen Verschluss gekommen ist, falls eine PCI nicht möglich ist und bei ausgewählten Patienten im kardiogenen Schock oder in Verbindung mit mechanischen Infarktkomplikationen (Ventrikelseptumdefekt, akute Mitralklappeninsuffizienz).

## Pumpversagen und Schock

Bei Pumpversagen und Schock (Tab. 8) kann eine notfallmäßige PCI oder bypasschirurgische Versorgung lebensrettend sein und sollte schon frühzeitig in Betracht gezogen werden (34, 35). Falls weder das eine noch das andere zeitgerecht verfügbar ist, sollte eine fibrinolytische Therapie erfolgen.

Liegen Schockkriterien vor, muss der Einsatz von Kreislaufunterstützungssystemen (intraaortale Ballonpumpe IABP, left ventricular assist devices) frühzeitig in Erwägung gezogen werden.

## Mechanische Komplikationen: Wandruptur und akute Mitralklappeninsuffizienz

Während eine akute Wandruptur innerhalb weniger Minuten zum Tode führt, besteht bei einem subakuten Ablauf eine – kurzzeitige – operative Chance. Der Nachweis eines Perikardergusses alleine ist für die Diagnose nicht hinreichend; typisch ist eine echoreiche, thrombotisch imponierende Raumforderung im Perikard, die ein Hämoperikard nahe legt. Eine Perikardiozentese ist u. U. in der Lage, die hämodynamische Verschlechterung abzufangen, ehe operative Entlastung und Übernähung erfolgen.

Bei einer infarktbedingten Ventrikelseptumruptur muss vor einer operativen Korrektur und nach Ausschöpfung vasodilatativer Therapieprinzipien nicht selten eine intraaortale Ballonpumpe installiert werden, da die Mortalität ansonsten während der ersten Woche 54 %, innerhalb des ersten Jahres 92 % erreicht (71). Die postoperative Krankenhaussterblichkeit beträgt 25–60 %.

Eine akute Mitralklappeninsuffizienz geht auf eine „relative“ Ringerweiterung, eine Papillarmuskeldysfunktion oder eine Ruptur von Anteilen des Halteapparats zurück. Die Therapiestrategien entsprechen, sofern eine Herzinsuffizienz resultiert, jenen bei einer infarktbedingten Ventrikelseptumruptur.

## Arrhythmien und Erregungsleitungsstörungen

Die Notwendigkeit zur Kupierung von periinfarktlichen repetitiven Arrhythmien und Erregungsleitungsstörungen beruht auf ihren hämodynamischen Konsequenzen.

Ventrikuläre Extrasystolen sind am ersten Infarkttag nahezu universal, und kurze repetitive Arrhythmien sind häufig. Ihre Bedeutung als Warnarrhythmien ist fraglich und sie erfordern keine besondere Therapie. Längere Episoden nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien sollten dann behandelt werden, wenn sie hypotensive Reaktionen auslösen. Die erste Linie des therapeutischen Managements stellen konventionelle Betablocker dar. Lebensbedrohliche repetitive Arrhythmien werden am erfolgreichsten mit Amiodaron (5 mg/kg in der ersten Stunde, 900–1 200 mg in den folgenden 24 Stunden), alternativ mit Ajmalin oder Lidocain behandelt.

Vorhofflimmern stellt die häufigste supraventrikuläre Tachykardie dar, die einen Infarktverlauf kompliziert. Auch hier sind Betablocker, ggf. mit einem Digitalisglykosid kombiniert, die Maßnahme der ersten, und Amiodaron die Maßnahme der zweiten Linie.

Sinusbradykardie und AV I° erfordern keine Therapie. Geht eine schwere Sinusbradykardie mit einem Blutdruckabfall einher, ist wie auch bei höhergradigen AV-Blockierungen nach initialer Atropingabe (fraktionierte Applikationen von 0,5 mg bis kumulativ 2,0 mg) passageres pacing in Betracht zu ziehen. Dies dürfte in den meisten Fällen eines AV II° Mobitz und eines AV III° unausweichlich sein, bei

schweren hypotensiven Reaktionen auch AV-sequenzielles pacing.

## Routineprophylaxe in der akuten Phase

### Azetylsalizylsäure (ASS)

Mit Ausnahme einer belegten Überempfindlichkeit und einer aktiven Ulkusblutung ist ASS seit ISIS-2 zum frühesten Zeitpunkt der Diagnose (loading dose) obligat. Während in den U.S.A. die sublinguale Verabreichung (Kaugummi) verbreitet ist, hat sich in Europa die intravenöse Gabe von 250–500 mg durchgesetzt. Die übliche Erhaltungsdosis sollte lebenslanglich fortgeführt werden.

### Antiarrhythmika

Die routinemäßige Gabe von Antiarrhythmika wird nicht empfohlen. Eine Metaanalyse von 14 Studien zeigte für Lidocain-behandelte Patienten eine (insignifikante) höhere Mortalität als in der Kontrollgruppe (48).

### Betablocker

Eine Analyse (101) von 28 gepoolten Studien zur intravenösen Betablockergabe ergab eine absolute Mortalitätssenkung nach sieben Tagen von 4,3 auf 3,7 % oder sechs gerettete Leben auf 1 000 Behandelte. Die größte Studie darunter, ISIS-1, demonstrierte eine NNT von 143; der Löwenanteil der Mortalitätssenkung wurde innerhalb der ersten ein, zwei Tage nach Symptombeginn erreicht, und ging wahrscheinlich auf eine Verminderung von Wandrupturen und eines Herz-Kreislaufstillstands zurück.

Diese Studien wurden vor der Ära der Fibrinolyse und des Einsatzes der primären PCI durchgeführt. Valide Daten aus späterer Zeit existieren nicht. Die Praxis differiert zwischen den europäischen Ländern stark. Grundsätzlich muss von einem zu seltenen Betablockereinsatz ausgegangen werden. Die deutschen Leitlinien sehen zumeist eine probatorische Gabe einer geringen intravenösen Dosis vor (z. B. 5 mg Metoprolol), bei Verträglichkeit gefolgt von einer normalen oralen Tagesdosis. Als Kontraindikationen gelten Lungenödem, Asthma bronchiale, arterielle Hypotension, schwere Bradykardie und höhergradige AV-Blockierungen.

Die Empfehlungen, gestützt auf Daten zu Metoprolol, Propranolol und Timolol, laufen auf eine mindestens zweijährige Behandlungsdauer hinaus, wobei der benefit in Risikogruppen mit großem Vorderwandinfarkt und/oder schwerer linksventrikulärer Dysfunktion am höchsten war.

### Nitrate (inkl. Molsidomin)

Der routinemäßige Einsatz von Nitraten in der initialen Phase eines akuten Myokardinfarkts konnte bisher einen substanziellen benefit (über den analgetischen Effekt hinaus) nicht überzeugend zeigen (41), und wird (besonders bei Hinterwandinfarkten und fehlender Herzinsuffizienz) nicht empfohlen.

### Kalziumantagonisten

Es gibt keine Argumente für den prophylaktischen Einsatz von Kalziumantagonisten beim akuten Myokardinfarkt. Trotz der Datenbasis, die für Kalziumantagonisten einen negativen Trend im Hinblick auf die Infarktsterblichkeit ausweist (100), muss von einem nicht zu rechtfertigenden relativ häufigen Einsatz dieser Wirkstoffgruppe ausgegangen werden. Für Verapamil und Diltiazem ist bei einer Betablockerunverträglichkeit eine Indikation zu diskutieren.

### ACE-Inhibitoren

Ein systematischer Überblick (1) über den frühen Einsatz (während des ersten Tages) von ACE-Inhibitoren beim akuten Myokardinfarkt belegt die Sicherheit und Wirksamkeit im Hinblick auf die 30-Tagesterblichkeit, wobei der Nutzen (fünf gerettete Leben bei 1 000 Behandelten) hauptsächlich in der ersten Woche erreicht wird.

Falls zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung eine linksventrikuläre Dysfunktion besteht, sollte der ACE-Inhibitor weitergegeben werden.

Für eine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen ACE-Inhibitoren und Salizylaten gibt es im setting des akuten Myokardinfarkts keine hinreichenden Daten.

### Magnesium

Weder ISIS-4 noch MAGIC konnten den Nutzen von Magnesium beim akuten Myokardinfarkt belegen. Sein routinemäßiger Einsatz wird daher nicht empfohlen. Spezialindikationen betreffen Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und verlängerter QT-Zeit, die durch die üblichen Therapiemaßnahmen schwer behandelbar sind, sowie Patienten mit nicht kontrollierbarem Hochdruck.

### Glukose-Insulininfusion

Ob eine Infusion von Glukose, Insulin und Kalium den Metabolismus ischämischen Myokards günstig zu beeinflussen vermag, ist für die klinische Praxis offen. Es wird durch eine kleine Metaanalyse (25) zu 1 928 Patienten nahe gelegt und muss durch eine groß angelegte Mortalitätsstudie erst überprüft werden.

## Management besonderer Infarkttypen

### Rechtsventrikulärer Infarkt

Bei der Erstdiagnose eines inferioreren Myokardinfarktes müssen immer rechtspräkordiale Ableitungen (V3R, V4R, V5R, V6R) geschrieben werden, da 50 % der inferioreren Myokardinfarkte den rechten Ventrikel mit betreffen; verdächtig sind zudem Q-Zacken und ST-Streckenhebungen in V1-3. Die entsprechenden infarkttypischen EKG-Veränderungen in den rechtspräkordialen Ableitungen sind flüchtig und verschwinden häufig innerhalb von zwei Stunden und nahezu immer innerhalb eines Tages. Die Diagnosesicherung erfolgt durch das Echo und ggf. einen Pulmonalarterienkatheter.

Bei einem durch hypotensive Reaktionen oder die Entwicklung eines kardiogenen Schocks komplizierten rechtsventrikulären Infarkt muss die Vorlast aufrechterhalten werden, indem Vasodilanzien (Opioide, Diuretika, Nitrate, ACE-Inhibitoren) vermieden werden und Volumen (2 l in den ersten beiden Stunden, anschließend 200 ml/h) appliziert wird. Vernünftigerweise sollten diese Maßnahmen unter hämodynamischem monitoring erfolgen. Hinzutretendes Vorhofflimmern muss terminiert werden, ggf. sollte ein AV-sequenzielles pacing etabliert werden.

### Infarkt bei Diabetikern

Diabetische Infarktpatienten haben eine doppelt so hohe Sterblichkeit. Hyperglykämie ist ein unabhängiger Mortalitätsprädiktor. Insulin-Glukoseinfusionen und eine anschließende intensivierete Insulintherapie vermögen die Sterblichkeit zu senken (51, 50).

## Management des weiteren intrahospitalen Verlaufs

Die Entlassung aus dem Krankenhaus ist von der zugrunde gegangenen Muskelmasse, der vorliegenden Comorbidität und demografischen Charakteristika abhängig. Bei unkompliziertem Verlauf kann sie nach drei Tagen, bei kompliziertem Verlauf u. U. erst nach Wochen erfolgen.

Bettruhe ist für die ersten 24–48 Stunden sinnvoll, wobei der Gang zum Toilettstuhl und ab dem zweiten Tag das Gehen in einem Radius von 200 m erlaubt ist.

Typische intrahospitale Komplikationen betreffen die tiefe Venenthrombose und Lungenarterienembolie, die Entstehung eines intraventrikulären Thrombus und die Gefahr seiner systemischen Embolie, die Postinfarktperikarditis, späte ventrikuläre Arrhythmien, eine Postinfarktangiina und -ischämie. Daraus leiten sich routinemäßige Management-

Tab. 9. Risikostratifizierung im intrahospitalen Verlauf.

|  |   | Konsequenzen   |
|--|---|--|
| <b>Postinfarzielle Risikostratifizierung</b> |   |  |
| Koronaranatomie                              |   | PCI<br>OP  |
| Ischämie                                     | Postinfarkt-angina (kein)Isch. nachweis mit/ohne Med./ mit/ohne Ausbel.                             | PCI<br>OP<br>Antiischämische Pharmaka                                  |
| Pumpfunktion                                 | LV-EF   | Herzinsuffizienztherapie   |
| Infarktgröße                                 | Wandbewegungsanalyse<br>CK  | Herzinsuffizienztherapie<br>ICD  |
| Arrhythmie-Risikostratifizierung             | Arrhythmiebezogene Symptomatik?<br>LZ-EKG<br>Spätpotenziale (HRV, QTD, BRS, TWA) (EPU)<br>MADIT-II? | Betablocker<br>Amiodaron<br>Pacer<br>ICD<br>Resynchronisationstherapie |
| Metabolisches Risiko                         | Labordiagnostisches Risikoprofilscreening   | Risikofaktorenmanagement   |
| <b>Allg.-internist. Risiko</b>               |   |  |

ziele ab: Thromboseprophylaxe, serielle Echokardiografie, Arrhythmie-Risikostratifizierung, frühe invasive Definition der Koronaranatomie und ein Belastungstest vor Krankenhausentlassung, submaximal erstmals zwei Wochen nach Infarkt.

Tab. 10. Belegtheitsgrad sekundärpräventiver Maßnahmen.

|   | Klasse I | Ila | Ilb | III | Evidenz  |
|---|----------|-----|-----|-----|----------|
| Aufgabe des Rauchens  | X        |     |     |     | C        |
| Optimale Blutzuckereinstellung  | X        |     |     |     | B        |
| Blutdrucknormalisierung   | X        |     |     |     | C        |
| Mediterrane Kost  | X        |     |     |     | B        |
| 1 g n-3-PUFAs (Fischöl-Konzentrat)  | X        |     |     |     | B        |
| <b>ASS 75–160 mg</b>  | <b>X</b> |     |     |     | <b>A</b> |
| Clopidogrel 75 mg (bei ASS-Intoleranz)  |          |     | X   |     | C        |
| Antikoagulanzen   |          | X   |     |     | B        |
| <b>Betablocker</b>  | <b>X</b> |     |     |     | <b>A</b> |
| <b>ACE-Inhibitoren</b>  | <b>X</b> |     |     |     | <b>A</b> |
| <b>CSE-Inhibitoren (Statine) bei T-Chol &gt; 115 und/oder LDL &gt; 115 mg/dl</b>                | <b>X</b> |     |     |     | <b>A</b> |
| Fibrate bei HDL = 45 und Triglyzeride = 200 mg/dl   |          | X   |     |     | <b>A</b> |
| Kalziumantagonisten (Diltiazem, Verapamil) bei KI gegen Betablocker und keiner Herzinsuffizienz |          |     | X   |     | B        |
| Nitrate bei fehlender AP  |          |     |     | X   | A        |

Klasse I: die Intervention ist nützlich und wirksam; IIa: Evidenzkonflikt; differierende Meinungen, aber mehrheitlich zugunsten einer Wirksamkeit; IIb: Evidenzkonflikt; differierende Meinungen, aber mehrheitlich gegen eine Wirksamkeit; III: die Intervention ist weder nützlich noch wirksam und kann schädlich sein.

Evidenz: Belegtheitsgrad, level of evidence.

A: Daten aus vielen großen, randomisierten Studien; B: Daten aus einigen, kleineren randomisierten Studien, sorgfältige Analysen nicht-randomisierter Studien, Register; C: Expertenkonsens.

n-3-PUFAs (Fischöl-Konzentrat): hochungesättigte n-3-Fettsäuren, n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. T-Chol: Gesamtcholesterin; LDL: LDL-Cholesterin. HDL: HDL-Cholesterin. KI: Kontraindikationen. AP: Angina pectoris.

## Risikostratifizierung, Rehabilitation und Sekundärprävention

Die Risikostratifizierung beginnt mit der Diagnosestellung und endet nur vorläufig mit der Krankenhausentlassung. Schon aufgrund der kürzer werdenden Verweildauern, die bei unkompliziertem Verlauf nicht über drei Tagen liegen, ist eine organisatorische Komprimierung unausweichlich. Das Programm einer Risikostratifizierung listet (Tab. 9) auf.

Rehabilitationsprogramme bezwecken eine möglichst komplette Reintegration in körperlicher, mentaler und sozioökonomischer Balance. Dass die Mehrzahl der Infarktpatienten in Monaten bis Jahren aus dem aktiven Berufsleben herausfällt, ohne die normale Altersgrenze erreicht zu haben, zeigt die Defizite derartiger Rehabilitationsprogramme.

Sekundärpräventive Minimalziele wie die Aufgabe des Rauchens, eine Hinwendung zu qualitativ höherwertiger Ernährung einhergehend mit einer Gewichtsnormalisierung werden in vielem Fällen weder dauerhaft noch vollständig erreicht.

Pharmakologische Sekundärprävention konzentriert sich auf antithrombozytäre Regimes, Betablocker, ACE-Inhibitoren und Lipidsenker sowie die Normalisierung von Blutdruck und Zuckerstoffwechsel.

Für Nitrate und Kalziumantagonisten ist die Datenlage zu prognostisch günstigen, sekundärpräventiven Effekten weit schwächer als für Betablocker oder fehlt vollständig.

Eine Übersicht vermittelt (Tab. 10).

## Versorgungslogistik

### Patientenverschuldete Verzögerung

Eines der größten Hemmnisse für eine schnelle Versorgung stellt die Verzögerung dar, die durch eine verspätete Inanspruchnahme kompetenter medizinischer Hilfe durch den betroffenen Patienten und seine Angehörigen entsteht. Aufklärungskampagnen bringen nur kurzfristige Erfolge. Die Aufklärung und Erziehung für den „killer no.1“ muss daher in der Kindheit beginnen und lebenslang auf verschiedenen

Stufen fortgesetzt werden. Dies ist eine gemeinsame Aufgabe von Eltern, Erziehungsinstitutionen und öffentlichem Gesundheitswesen.

Beim Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt muss der Notarzt (112) benachrichtigt werden, nicht ein Hausarzt. Er muss sofort benachrichtigt werden, ohne auf Besserung oder die Wirkung eines Hausmittels zu warten.

### Gesundheitserziehung: Wiederbelebung

Die grundlegenden Techniken der Wiederbelebung durch Laien müssen Allgemeingut werden. Dazu gehört auch die breite Verfügbarkeit und Übung im Umgang mit einem Defibrillator.

### Notarztwesen

Das Notarztwesen ist neben der Zugangs- und Transportlogistik dahingehend zu optimieren, dass eine prähospitalen Versorgung des Infarktpatienten bereits an dessen Antriebspunkt beginnt. Hierzu gehören die Möglichkeit einer prähospitalen Lyse, die Kenntnis und Absprache mit einem kompetenten katheterinterventionellen Zentrum sowie der telemedizinisch unterstützte Informationsaustausch. Die notärztliche, medizintechnische und Transportinfrastruktur sind so auszubauen, dass keine temporären lokalen Versorgungslücken durch den Transport von Infarktpatienten in ein kompetentes katheterinterventionelles Zentrum entstehen.

### Aufnahmeprozedur/Kardiologische Intensivstationen (CCUs)

Die Versorgung eines Infarktpatienten ist Aufgabe spezialisierter Krankenhausabteilungen. Eine allgemeine Notfallambulanz ist dafür genauso ungeeignet wie eine traditionelle anästhesiologisch-postoperative Intensivstation. Das Vorbild der coronary (cardiac) care units (CCUs) muss adaptiert werden. Aufnahmestationen und Abteilungen, die lediglich auf eine Intermediärpflege eingerichtet sind, reichen nicht hin. Sie sind für die indikationengerechte Verteilung der Patientenströme nur dann akzeptabel, wenn sie eine Beschleunigung und keine Verzögerung einer definitiven Versorgung bewirken.

### Literatur

- (1) ACE Inhibitor MI Collaborative Group: Evidence for early beneficial effects of ACE-inhibitors started within the first day in patients with AMI: results of a systematic overview among about 100 000 patients. *Circulation* 1996;94:1-90.
- (2) Alpert JS, Thygesen K et al: Myocardial infarction redefined – A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
- (3) Antman EM, Cohen M, Radley D, et al: Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608.
- (4) Antman EM, Giugliano CM, Gibson CM et al: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-2732.
- (5) Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF et al: Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-1649.
- (6) Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al: Enoxaparin prevents death and cardiac ischaemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
- (7) Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA, Ball SP, Antman EM: Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:753-759.
- (8) Bertrand ME, Rupprecht H-J, 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;102:624-629.
- (9) Boersma E, Akkerhuis M, Theroux P et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional pro-

tection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100:2045-2048.

- (10) Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198.
- (11) Boersma H, Maas AC, Deckers JW et al: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.
- (12) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al: Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: A randomised study. *Lancet* 2002;360:825-829.
- (13) Brener SJ, Adgey JA, Zeymer U et al: Combination low-dose t-PA and eptifibatid for acute myocardial infarction. Final results of the INTRO-AMI study. *Circulation* 2000;102:11-559.
- (14) Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE et al: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary, PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-741.
- (15) Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D: Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:13-18.
- (16) Califf RM, Topol EJ, Stack RS et al: Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation* 1991;83:1543-1556.
- (17) Canto JG, Every NR, Magid DJ et al: The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573-1580.
- (18) CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435.
- (19) Caputo RP, Ho KK, Stoler RC et al: Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:1159-1164.
- (20) Chew DP, Moliterno DJ: A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2028-2035.
- (21) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
- (22) de Bono D, Simoons ML, Tijssen J et al: Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-128.
- (23) Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G et al: Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.
- (24) Every NR, Parsons LS, Hlatky M, et al for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;335:1253-1260.
- (25) Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ: Glucose-insulin-potassium therapy of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-1156.
- (26) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.
- (27) Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM et al: Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001;141:742-750.
- (28) Gore JM, Granger CB, Simoons ML et al: Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-2818.
- (29) Grines CL: Meta-analysis of 23 primary PCI vs thrombolytic therapy trials: Global results and subset data. Presentation at the TCT 2002.
- (30) GUSTO IV-ACS Investigators: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924.
- (31) Hamm CW, Goldmann BU, Heesch 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.
- (32) Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-150.
- (33) Heesch C, Hamm CW, Goldmann B, et al., for the PRISM Study Investigators: Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes on relation to therapeutic efficacy of tirofiban. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM). *Lancet* 1999;354:1757-1762.
- (34) Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.

- (35) Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al: One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-192.
- (36) Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N et al: A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators*. *N Engl J Med* 1990;323:1433-1437.
- (37) <http://www.star-ebm.com/cgi-bin/WebObjects/Star.woa/wa/selectPresenceOverview?presence=ACS>.
- (38) Hu DY, Zhao XL, Jia SQ, Li TC, Wang L, Zhao H, Kong FL, Chen BX: The safety and efficacy of pre-treatment with enoxaparin (Clexane) in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin J Intern Med* 2003;42:91-93.
- (39) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349-360.
- (40) ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: 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. *Lancet* 1992;339:753-770.
- (41) ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-685.
- (42) Keeley E, Boura J, Grines CI: Primary Angioplasty Versus Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Quantitative Review of 23 Randomized Trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- (43) Kleiman NS, Cali RM: Results from late-breaking clinical trials at ACCIS 2000 and ACC 2000. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:310-325.
- (44) Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, et al: Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatid and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:751-757.
- (45) Kontny F, Dale J, Abildgaard U et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Framin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:962-969.
- (46) Kuhn P, Atzenhofer-Baumgartner K, Chmelizek F et al: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-389.
- (47) Lablanche J-M, Blanchard D, Ghobrial H, Hanania G, Guéret P, Cambou JP, Vaur L, Danchin L: Reperfusion therapy with thrombolysis or primary PTCA for acute MI in the real world: data from the nation-wide French USIC 2000 registry. Presented during the ESC Congress 2002, Berlin: 02.09.2002. Zit. n. <http://www.escardio.org/Slides/9/2063-18.html>.
- (48) MacMahon S, Collins R, Peto R et al: Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988;260:1910-1916.
- (49) Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E et al: The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1-6.
- (50) Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- (51) Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 1997;314:1512-1515.
- (52) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KAA: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
- (53) Mehta SR, Yusuf S: The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The CURE trial programme: Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033-2041.
- (54) Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-1903.
- (55) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ: Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2000;283:2686-2692.
- (56) Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al: An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223-229.
- (57) Mukherjee D, Moliterno D: Achieving tissue-level perfusion in the setting of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:39C-46C.
- (58) Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S et al: Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1566-1569.
- (59) Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A: Effect of Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade on Recovery of Coronary Flow and Left Ventricular Function After the Placement of Coronary-Artery Stents in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;98:2695-2701.
- (60) Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-921.
- (61) Nordt T, Vogt A: Reperfusionstrategie bei akutem Myokardinfarkt: Ist die direkte Koronarangioplastie die Therapie der ersten Wahl? *Cardiovasc* 2002;2:8-10.
- (62) Ohman M: The FASTER Study, presented at the TCT congress in Washington DC, September 2002.
- (63) PARAGON Investigators: International randomised controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb-IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-2395.
- (64) PCAT Collaborators: Primary Coronary Angioplasty Compared With Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction: Six-Month Follow Up and Analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials. *Am Heart J* 2003;145:47-57.
- (65) PRISM-PLUS 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;338:1488-1497.
- (66) PRISM Study Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
- (67) PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-443.
- (68) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al: A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of shortacting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-1962.
- (69) Ross AM, Molhoek P, Lundergan C et al: Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:648-652.
- (70) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al: 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:890-911.
- (71) Sanders RJ, Kern WH, Blount SG: Perforation of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1956;51:7-36.
- (72) Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA et al., for the TIMI 10B and 14 Investigators: Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001;88:831-836.
- (73) Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al: Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
- (74) Simoons ML, Krzeminska-Pakula M, Alonso A et al: Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23:1282-1290.
- (75) Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G et al: Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993;342: 1523-1528.
- (76) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716-722.
- (77) Steven R, Steinhubl P, Berger B, Mann JT III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators: Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc* 2002;288: 2411-2420.
- (78) Stone GW, Cox D, Garcia E, et al: Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival on acute myocardial infarction. Analysis from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trials. *Circulation* 2001;104:636-641.
- (79) Stone GW, Grines CL, Cox DA et al: Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-966.
- (80) Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group: Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-2794.
- (81) The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
- (82) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

- (83) The DANAMI-II Study: Presented at the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, Atlanta, March 2002.
- (84) The European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-389.
- (85) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
- (86) The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
- (87) The International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990;336:71-75.
- (88) Thompson PL, Aylward PE, Federman J et al: A randomised comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 h after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation* 1991;83:1534-1542.
- (89) Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ et al: A randomised controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79:281-286.
- (90) Topol EJ, The GUSTO V investigators: Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-1914.
- (91) Van-de-Werf FJ, Armstrong PW, Granger C, Wallentin L: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
- (92) Verheugt FWA: Hotline sessions at the 22nd European Congress of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1984-1988.
- (93) Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al: Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993;88:416-429.
- (94) Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B et al: The lowmolecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol* 2001;24(3 Suppl):112-4.
- (95) Wallentin L: The ASSENT-3 PLUS trial. Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Heart Association in Chicago, November 2002.
- (96) 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;278:2093-2098.
- (97) White H: Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-2030.
- (98) White HD, Van de Werf FJ: Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1632-1646.
- (99) Wiseth R, Gundersen T, Halvorsen S, Nordrehaug JE, Steigen T, Myhre KI: PCI in acute myocardial infarction. SMM-report Nr.5/2002.
- (100) Yusuf S, Held P, Furberg C: Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-1297.
- (101) Yusuf S, Lessem J, Jha P et al: Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 4):S61-73.
- (102) Zahn R, Schiele R, Schneider S et al: Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1827-1835.
- (103) Zeymer U, Tebbe U, Essen R et al: Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 1999;137:34-38.
- (104) Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ: Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:550-557.