

Aus der Abteilung Kardiologie  
der 1. Medizinischen Klinik des Zentrums für Innere Medizin  
der Universität Rostock

**Untersuchungen zu Therapie und Prognose von Patienten mit  
Akutem Koronarsyndrom (ACS) aus dem Drip&Ship-  
Netzwerk-Rostock**

**Habilitationsschrift**

zur

Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae habitatus / habitata (Dr. med. habil.)  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von: Dr. med. Henrik Schneider  
geb. am: 13. Oktober 1963 in Dresden  
wohnhaft in: Rostock

Rostock, den 14. November 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber

2. Gutachter Prof. Dr. med. Stephan Felix

3. Gutachter Prof. Dr. med. Hans-H. Sievers

Tag der Habilitation: 02. Mai 2011

## **Gewidmet**

Meiner Frau Marion, welche mir jederzeit Freiräume und Rückhalt gab, diese Arbeit über einen so langen Zeitraum realisieren zu können.

Danke...

## Inhaltsverzeichnis

	Inhaltsverzeichnis	3
	Verzeichnis der Abkürzungen	6
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	8
1.1	Das Akute Koronarsyndrom	9
1.1.1	Einteilung	9
1.1.1.1	Instabile Angina pectoris (IAP)	10
1.1.1.2	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI)	11
1.1.1.3	Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung (NSTEMI)	11
1.1.1.4	Plötzlicher Herztod	11
1.1.2	Pathophysiologie	12
1.1.3	Diagnostik	12
1.1.3.1	Klinik und Anamnese	12
1.1.3.2	Elektrokardiogramm (EKG)	14
1.1.3.3	Biochemische Marker	14
1.1.4	Therapie	16
1.1.4.1	Primärtherapie und Allgemeinmaßnahmen	16
1.1.4.2	Medikamentöse Allgemeintherapie	16
1.1.4.3	Reperfusionstherapie	16
1.1.4.3.1	Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI)	17
1.1.4.3.2	Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)	19
1.1.4.4	Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten: Abciximab und Tirofiban	21
1.1.4.5	Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom	22
<b>2</b>	<b>Zielstellung der Arbeit</b>	24
<b>3</b>	<b>Material und Methode</b>	26
3.1	Patienten	26
3.1.1	Patienteneinschluss	26
3.1.2	Patientengruppen	26
3.1.3	Verlaufsuntersuchungen	29
3.1.4	Ethikvotum	29
3.1.5	Behandlungspfad im Drip&Ship Netzwerk	30
3.1.6	Definitionen	33
3.1.6.1	NYHA-Stadien	33
3.1.6.2	TIMI-Fluss Grad	33
3.1.6.3	Myocardial blush grade (MBG)	34
3.1.6.4	TIMI major und minor Blutungen	35
3.1.6.5	Thrombuslast	35
3.1.6.6	Killip Klassifikation	35
3.2	Statistische Analyse	36
3.2.1	Methodisches Vorgehen	36
3.2.2	Datenpräsentation und statistische Verfahren	37
3.3	Eingeschlossene Patienten	37

3.3.1	Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI)	37
3.3.2	Patienten mit akutem Koronarsyndrom und unterschiedlichen Dosierungen Tirofiban	39
3.3.3	Patienten mit Aspirations-Thrombektomie bei ACS	40
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	42
4.1	Verlauf der Einschlußzahlen von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ins Drip&Ship Netzwerk	42
4.2	Veränderung der Transferwege	43
4.3	Patienten mit STEMI	43
4.3.1	Zeitintervalle	43
4.3.2	Reduktion der Zeitintervalle	46
4.3.3	Sicherheit des interhospitalen Patiententransfers	47
4.3.4	Koronarbefund und PCI	47
4.3.5	Einfluss der Vortherapie mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten	49
4.3.6	Myokardinfarktgröße, Komplikationen sowie Kurz- und Langzeit-Verlauf nach primärer PCI	50
4.4	Der Einsatz unterschiedlicher Dosierungen von Tirofiban bei Patienten mit ACS	53
4.4.1	Demographie und interventionelle Ergebnisse	53
4.4.2	Effizienz der beiden unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen	53
4.4.3	Blutungskomplikationen der Patienten mit unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen	56
4.4.4	Deskriptive Analyse des Einflusses der verschiedenen Risikofaktoren auf die Blutungshäufigkeit	58
4.4.5	30 Tage Follow-up nach primärer PCI eines ACS und unterschiedlichen Dosierungen Tirofiban	59
4.5	Einfluss einer begleitenden Aspirations-Thrombektomie auf das Ergebnis der primären PCI bei Patienten mit ACS	59
4.5.1	Demographie und interventionelle Charakteristik des Patientenkollektivs	59
4.5.2	Effizienz und Komplikationen der Aspirations-Thrombektomie	61
4.5.3	ST-Strecken-Resolution bei Patienten mit oder ohne Thrombektomie bei primärer PCI eines ST-Hebungsinfarktes	64
4.5.4	MACE Rate 30 Tage nach primärer PCI von Patienten mit ACS mit und ohne zusätzliche Thrombektomie	65
4.5.5	Effizienz und Sicherheit der Aspirationsthrombektomie bei primärer PCI in Abhängigkeit von der Präsentation mit STEMI oder NSTEMI	66
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	68
5.1	Bedeutung der primären PCI in der Therapie des akuten Myokardinfarktes	68

5.2	Prognostische Bedeutung des postinterventionellen TIMI-3 Fluss und Myocardial blush grade in der IRA sowie des Myocardial salvage nach primärer PCI bei STEMI	73
5.2.1	TIMI 3-Fluss nach primärer PCI bei STEMI	73
5.2.2	Myocardial blush grade nach primärer PCI bei STEMI	74
5.2.3	Myocardial salvage nach primärer PCI bei STEMI	75
5.3	Bedeutung der Zeitintervalle einer primären PCI bei STEMI mit und ohne Transfer	75
5.4	Primäre PCI nach Transfer: Facilitated PCI	76
5.5	Alternative Therapieverfahren nach diagnostischer Koronarangiographie	80
5.6	Das Drip&Ship Netzwerk Rostock	81
5.6.1	Struktur und teilnehmende Partner	81
5.6.2	Patienteneinschluss im Drip&Ship-Netzwerk	83
5.6.3	Veränderung der Patientenströme und der assoziierten Zeitintervalle im Drip&Ship-Netzwerk	87
5.6.4	Die Sicherheit des interhospitalen Patiententransports	91
5.6.5	Kurz- und Langzeitergebnisse der frühinterventionellen Therapie hinsichtlich Infarktgröße, MACE-Rate, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und NYHA Stadium	92
5.6.6	Einfluss der Vorbehandlung mit einem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten auf das interventionelle Ergebnis sowie die Prognose der Patienten mit STEMI	96
5.6.7	Prädiktoren der ACS-Mortalität im Netzwerk	98
5.7	Effizienz und Sicherheit unterschiedlicher Dosierungen des GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Tirofiban in der Therapie von Patienten mit ACS	101
5.7.1	Effizienz der unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen unseres Patientenkollektivs: MACE-Rate und Ineffektivität	105
5.7.2	Sicherheit der unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen	106
5.8	Klinische Bedeutung einer begleitenden Thrombektomie bei primärer PCI	109
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	117
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	132
<b>8</b>	<b>Literatur</b>	135
<b>9</b>	<b>Verzeichnis der Tabellen</b>	154
<b>10</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen</b>	157
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	158
	<b>Danksagung</b>	159

## Verzeichnis der Abkürzungen

ACB, ACVB	Aorto-koronarer Bypass
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ACE-Inhibitor	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA/ACC	American Heart Association / American College of Cardiology
APS	Angina pectoris Symptomatik
ARVD	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
ASS, Aspirin	Acetylsalicylsäure
ATB, AT1-Blocker	Angiotensin 1 Rezeptor Antagonist
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptid
CABG	Coronary artery bypass graft (Aorto-koronarer Bypass)
CK	Kreatinkinase
CKMB	Herzmuskelspezifisches Kreatinkinase-Isoenzym
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
D2B	Door-to-balloon Zeit (Zeit vom Eintritt in die Klinik bis zur Wiedereröffnung des infarktrelevanten Gefäßes)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French (1 F = 0,33 mm)
g/dl	Gramm/Deziliter
GP IIb/IIIa RA	Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonist
Hb	Hämoglobin
HDB	High dose Bolus Tirofiban
HF	Herzfrequenz
HKL	Herzkatheterlabor
hsCRP	hoch-sensitives C-reaktives Protein
i.v.	intravenös
IAP	Instabile Angina pectoris
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IE	Internationale Einheiten
IRA	Infarct related artery / Infarktrelevante Koronararterie
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descendens
LCA	Left coronary artery, linke Herzkranzarterie
LDB	Low dose Bolus Tirofiban
LJ	Lebensjahr
LWMH	Low weight molecular heparin (fraktioniertes Heparin)
MACE	Major adverse cardiac events (Kombination aus Tod, Re-Myokardinfarkt und erneuter dringlicher Revaskularisation)
MBG	Myocardial blush grade
MI	Myokardinfarkt
NRMI	National Registry for Myocardial Infarction

NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
Pat.	Patient
PCI	Percutaneous coronary intervention / Perkutane transluminale Koronarintervention
PCCI	Primäre PCI
PSA	Pseudoaneurysma spurium
RCA	Right coronary artery, rechte Herzkranzarterie
RCX	Ramus circumflexus
Re-MI	Rekurrierender Myokardinfarkt
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RRsyst	systolischer Blutdruck
s.c.	subkutan
SCAI	Society for Cardiac Angiography and Interventions
SCD	Sudden cardiac death (plötzlicher Herztod)
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TG	Transfergruppe
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
U/l	Units/liter (Einheiten/Liter)
UFH	Unfraktioniertes Heparin
uTVR	Urgent target vessel revascularisation (dringliche erneute Revaskularisierung der Zielarterie)
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation
ZG	Zentrumsgruppe



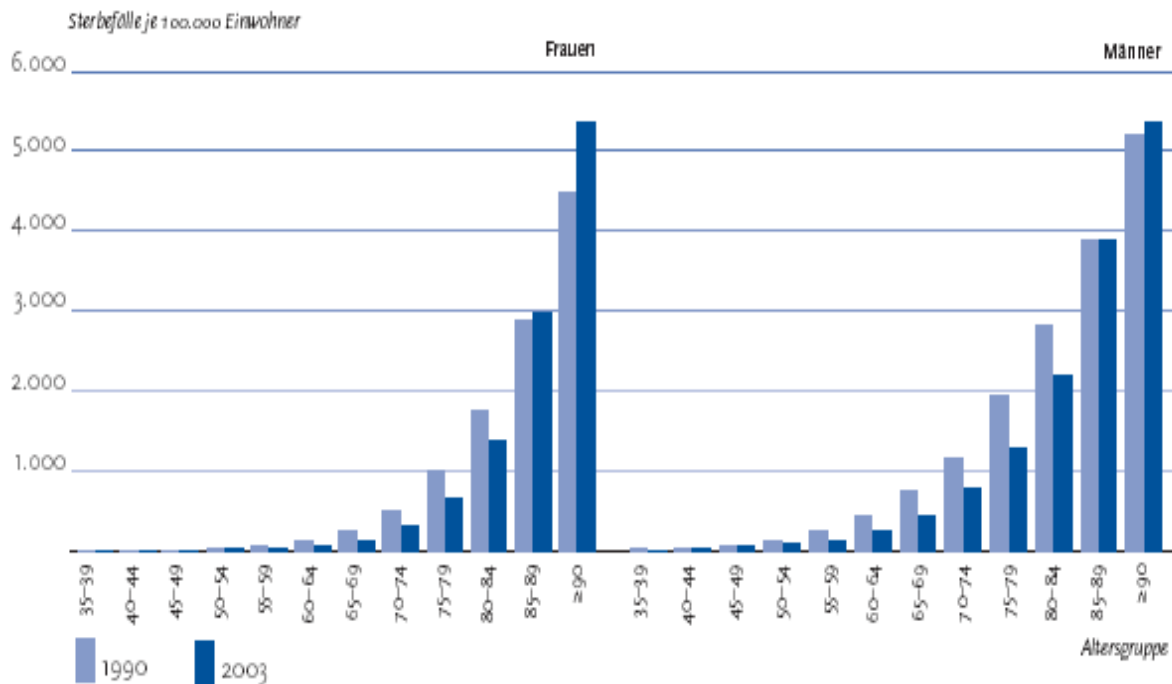
## 1 Einleitung

Jährlich sterben weltweit mehr als 16 Millionen Menschen infolge einer Erkrankung des kardiovaskulären Systems. Jeder fünfte Todesfall geht zulasten kardiovaskulärer Erkrankungen, dabei stellt die koronare Herzerkrankung (KHK) als Manifestation der Atherosklerose an den epikardialen Herzkranzgefäßen die häufigste Morbiditäts- und Mortalitätsursache weltweit und insbesondere in den entwickelten Industrieländern dar [1].

In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand (fatty streaks) vorliegen [3, 4]. Im fortgeschrittenen Stadium tritt mit zunehmender Einengung des Gefäßlumens eine Unterversorgung des abhängigen Herzmuskelgewebes auf, was klinisch in Form einer stummen Ischämie (objektiver Nachweis einer Myokardischämie ohne gleichzeitige Angina pectoris), einer stabilen Angina pectoris oder als akutes Koronarsyndrom (ACS) imponieren kann.

Man geht davon aus, dass in Deutschland pro Jahr ca. 280.000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt erleiden. Nach Angabe des Statistischen Bundesamtes verstarben in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2003 29.550 Frauen (6,5% aller verstorbenen Frauen) und 34.679 Männer (9,4% aller verstorbenen Männer) infolge eines akuten Myokardinfarktes. Das durchschnittliche infarktbedingte Sterbealter betrug hierbei 81 Jahre bei Frauen und 72 Jahre bei Männern. Darüber hinaus verstarben 2003 weitere 58.772 Frauen und 42.444 Männer an einer nicht näher definierten Folge der KHK, wie z.B. Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod. Obwohl sich in Deutschland bei den unter 90jährigen seit 1990 ein insgesamt rückläufiger Mortalitätstrend zeigt, sind regional erhebliche Unterschiede zu verzeichnen. Hierbei weisen in einer Analyse des Jahres 2006 die neuen Bundesländer seit 1990 einen erheblich Zuwachs der Infarkt mortalität auf (z.B. Mecklenburg Vorpommern: +32,9%, Thüringen: +42,6%, Brandenburg: +72%) und findet sich in ländlich geprägten Bundesländern wie Brandenburg (Sterbeziffer bei akutem Myokardinfarkt von 106,0), Sachsen-Anhalt (104,1) und Mecklenburg-Vorpommern (76,8) gegenüber städtischen Versorgungsgebieten wie Berlin (22,8), Bremen (45,8) oder Hamburg (62,1) eine erheblich höhere Infarkt-Mortalität [4]. Somit gehört

der akute Myokardinfarkt auch weiterhin noch zu den Krankheitsereignissen, die mit einer hohen Letalitätsrate belastet sind und einen maßgeblichen Einfluss auf die Gesundheitslage der Bevölkerung haben [5]. Die Einführung und Umsetzung innovativer Präventions-, Diagnostik- und Therapiekonzepte erscheint daher notwendig um die Myokardinfarkt-Mortalität weiter zu senken und insbesondere die Versorgung in den ländlich geprägten Versorgungsbereichen zu verbessern.



**Abbildung 1: Altersabhängige KHK-Sterbefälle je 100 000 Einwohner in Deutschland für Männer und Frauen 1990 und 2003 [6]**

## 1.1 Das Akute Koronarsyndrom

### 1.1.1 Einteilung

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden die unmittelbar lebensbedrohlichen klinisch-akuten Manifestationsformen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst [7]. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina pectoris (IAP), der akute Myokardinfarkt mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) sowie der plötzliche Herztod. Obwohl allen 3 klinischen Manifestationsformen der gleiche Pathomechanismus einer intrakoronaren Plaqueruptur bzw. -erosion zugrunde liegt und die Übergänge fließend sind, resultieren jedoch infolge der unterschiedlichen Prognose der einzelnen Krankheitsbilder unterschiedliche Behandlungsstrategien. Aufgrund

dieser unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen erscheint daher eine Unterteilung nach EKG-Kriterien und Nachweis einer Myokardnekrose sinnvoll.

### 1.1.1.1 Instabile Angina pectoris (IAP)

Unter dem Begriff der instabilen Angina pectoris werden akute Koronarsyndrome mit typischer Klinik, aber ohne Veränderungen im EKG und ohne Anstieg der Myokard-Nekroseparameter bezeichnet. Es liegt damit kein wesentlicher Myokardschaden vor, die Weiterentwicklung in eine Myokardnekrose ist jedoch jederzeit möglich, weswegen die Patienten einer frühen Risikostratifizierung und Abklärung bedürfen [8].

Nach Braunwald [9] werden Patienten mit IAP hinsichtlich des Schweregrades eingeteilt in Klasse I: Patienten mit Crescendo Angina pectoris, Klasse II: Patienten mit subakuter Ruhe-Angina (>48 Stunden) und Klasse III: Patienten mit akuter Ruhe-Angina pectoris (<48 Stunden), sowie nach klinischen Begleitumständen in Klasse A: Patienten mit extrakardialer APS-Ursache, Klasse B: Patienten ohne extrakardiale APS-Ursache sowie Klasse C: Patienten mit Postinfarkt-APS.

Klassifikation der instabilen Angina pectoris (AP) nach Braunwald		KLINISCHE UMSTÄNDE		
		Klasse A Patienten mit einer klar definierten extra-kardialen Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (sekundäre instabile Angina pectoris)	Klasse B Patienten ohne extra-kardiale Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (primäre instabile Angina pectoris)	Klasse C Patienten mit instabiler Angina pectoris innerhalb von zwei Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt (postinfarzielle instabile Angina pectoris)
SCHWEREGRAD	<b>Klasse I</b> Neu aufgetretene, schwere oder zunehmende Angina pectoris; keine Beschwerden in Ruhe	IA	IB	IC
	<b>Klasse II</b> Ruhe-Angina pectoris im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden (subakute Ruhe-Angina pectoris)	IIA	IIB	IIC
	<b>Klasse III</b> Ruhe-Angina pectoris innerhalb der letzten 48 Stunden (akute Ruhe-Angina pectoris)	IIA	IIIB-T <sub>neg</sub> IIIB-T <sub>pos</sub>	IIIC

Abbildung 2: Braunwald Klassifikation der instabilen Angina pectoris [9]

### **1.1.1.2 Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI)**

Das akute Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung umfasst die Patienten mit akuter Koronarischämie und serochemisch nachgewiesener Myokardnekrose, jedoch ohne ST-Strecken-Hebung im Elektrokardiogramm. Typische EKG-Veränderungen können in Form von T-Negativierungen oder ST-Streckensenkungen auftreten, jedoch auch komplett fehlen.

### **1.1.1.3 Akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung (STEMI)**

Das akute Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung umfasst den typischen Myokardinfarkt mit akuter Koronarischämie und einem der folgenden EKG-Kriterien:

- ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1\text{mV}$  in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen, oder
- $\geq 0,2\text{mV}$  in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen, oder
- Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik [10].

### **1.1.1.4 Plötzlicher Herztod**

Der plötzliche Herztod beschreibt einen plötzlich und unerwartet eingetretenen Tod kardialer Ursache. Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird der plötzliche Herztod als Tod innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Erkrankung oder Schädigung definiert. In ca. 80% ist die Erstmanifestation oder das Vorbestehen einer koronaren Herzerkrankung bzw. einer akuten Myokardischämie ursächlich verantwortlich. Nichtischämische Kardiomyopathien (Dilatative Kardiomyopathie und hypertroph obstruktive Kardiomyopathie) sind in ca. 10-15%, weitere seltene Ursachen wie z.B. eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD), ein Long QT-Syndrom, ein Brugada-Syndrom oder eine Aortenstenose in ca. 5% der Fälle ursächlich verantwortlich.

### **1.1.2 Pathophysiologie**

Alle klinischen Erscheinungsformen des Akuten Koronarsyndroms beruhen auf den gleichen pathophysiologischen Mechanismen. Die gemeinsame atherosklerotische Morphologie besteht in der instabilen Plaque mit Plaqueruptur oder -erosion, selten in einer Intraplaque-Hämorrhagie, mit appositionellem Thrombuswachstum und variabler Lumenreduktion bis hin zum Koronarverschluß bzw. einer koronaren Thrombembolie. Neben der Manifestation als akutes Koronarsyndrom oder plötzlichem Herztod können Plaquerupturen oder -erosionen jedoch auch klinisch inapparent verlaufen oder zu einer stabilen Abheilung unter Lumenreduktion ohne akutes klinisches Ereignis führen. Die Struktur der instabilen Plaque ist durch eine dünne fibröse Deckkappe, einen geringen Kollagengehalt, hingegen einen hohen Gehalt an Lipiden und Monozyten/Makrophagen sowie Lymphozyten, wenig glatten Muskelzellen und einer hohen Aktivität der die fibröse Plaque-Deckkappe destabilisierenden Metalloproteinasen gekennzeichnet. Plaquerupturen und -erosionen werden durch eine bestehende Endotheldysfunktion inklusive verminderter Aktivität protektiver Vasomotionsmediatoren sowie durch weitere mechanische Faktoren gefördert. Nach einer Plaqueruptur erfolgt die Thrombusbildung in Abhängigkeit vom lokalen thrombogenen Milieu sowie vom individuellen systemischen prothrombotischen Status des Patienten. Initial entsteht ein thrombozytenreicher weißer Thrombus infolge Thrombozytenaktivierung, -adhäsion und -aggregation, wobei die Thrombozytenaggregation über an den Oberflächenrezeptor Glykoprotein IIb/IIIa gebundenes Fibrinogen erfolgt. Beim akuten Koronarsyndrom ohne akuten transmuralen Myokardinfarkt ist diese Thrombusformation prävalierend. Beim transmuralen Myokardinfarkt besteht zumeist eine Mischung aus thrombozytenreichem und fibrinreichen roten Thrombus [11]. Neben einer Plaqueruptur können Vasospasmen [12] und koronare Entzündungsvorgänge [13, 14] eine myokardiale Ischämie triggern.

### **1.1.3 Diagnostik**

#### **1.1.3.1 Klinik und Anamnese**

Leitsymptom des Akuten Koronarsyndrom ist der akute Thoraxschmerz, welcher allerdings eine niedrige Spezifität aufweist und immer umfangreiche Differentialdiagnosen einbeziehen muss. Bei ca. 50% der Patienten handelt es

sich um ein erstmaliges Schmerzereignis (de novo Angina) in Ruhe oder unter geringer Belastung. Bei den anderen Patienten um die Zunahme einer bereits bekannten stabilen APS im Sinne einer Crescendo Angina. Insbesondere typisch für ein Akutes Koronarsyndrom sind Angina pectoris Beschwerden, die in Ruhe mehr als 20 Minuten anhalten. Bei jüngeren (<40 Jahre) und älteren (>75 Jahre) Patienten, sowie Diabetikern und Frauen ist der Schmerz häufig atypisch [7].

Anamnestische Angaben wie die Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, höheres Lebensalter, Geschlecht und Niereninsuffizienz sowie frühere kardiovaskuläre Ereignisse wie ein stattgehabter Myokardinfarkt und vorangehende Revaskularisationsmaßnahmen [Aorto-koronare Bypass-Operation (ACB), perkutane transluminale Koronarintervention (PCI)] erhöhen die Wahrscheinlichkeit bzw. sichern das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und somit auch für ein Akutes Koronarsyndrom [15, 16, 17].

**Tabelle 1: Differentialdiagnose des Akuten Koronarsyndrom**

Kardiovaskuläre Erkrankungen	Perimyokarditis Aortendissektion Aortenaneurysma Lungenembolie Hypertensive Krise
Pulmonale Erkrankungen	Pleuritis Pneumonie Pneumothorax Tumor
Skeletterkrankungen	Interkostalneuralgie Tietze-Syndrom
Gastrointestinale Erkrankungen	Ösophagitis Ulkuskrankheit Pankreatitis Gallenkolik
Andere Erkrankungen	Herpes zoster Tumor Funktionelle Beschwerden

### 1.1.3.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Das EKG nimmt eine zentrale Stellung in Diagnose und Risikostratifizierung des Akuten Koronarsyndroms ein. Deshalb muss ein 12-Kanal-EKG sofort (innerhalb von 10 Minuten nach Verdachtsdiagnose), bei jeder weiteren Schmerzepisode und nach weiteren 6–12 Stunden geschrieben werden. Insbesondere dient das EKG der Abgrenzung eines ST-Hebungsinfarktes von einem ACS ohne ST-Streckenhebung. Ein scheinbar normales EKG schließt das Vorliegen eines ACS jedoch nicht aus. Dynamische haben generell eine höhere Aussagekraft als konstante EKG-Veränderungen, ein kontinuierliches ST-Strecken-Monitoring verbessert die Aussagekraft des EKG [18, 19, 20, 21]. Eine ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1\text{mV}$  in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen, oder  $\geq 0,2\text{mV}$  in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen bzw. ein Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik charakterisiert den typischen ST-Hebungsinfarkt [10]. Eine ST-Streckensenkung von  $> 0,1\text{mV}$  in zwei und mehr Ableitungen hat den höchsten diagnostischen und prognostischen Stellenwert für ein ACS ohne ST-Hebung [22, 23, 24]. Eine alleinige T-Wellen-Inversion  $> 0,1\text{mV}$  in Ableitungen mit hoher R-Zacke ist weniger spezifisch und hat eine geringere prognostische Bedeutung. Tief negative T-Wellen in den Brustwandableitungen können aber auf eine hochgradige Hauptstammstenose oder proximale Stenose des Ramus interventricularis anterior hinweisen. Bei Schenkelblockbild oder bei Schrittmacherpatienten sind Erregungsrückbildungsveränderungen nur eingeschränkt verwertbar.

### 1.1.3.3 Biochemische Marker

In der Diagnostik, Risikostratifizierung und Verlaufsbeobachtung von Patienten mit ACS ohne ST-Hebung sind biochemische Marker heute unverzichtbar. Bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt tritt die Bedeutung der Laborchemie jedoch deutlich hinter der klinischen Symptomatik und dem EKG zurück und ist kein Prädiktor einer frühen Therapieentscheidung. In der klinischen Routine stehen Marker der Myokardnekrose für die Akutphase sowie Marker der Inflammation für die langfristige Prognosebeurteilung zur Verfügung. Als Marker der Myokardnekrose sind die Kreatinkinase (CK) und deren

myokardspezifisches Isoenzym (CKMB) verbreitet und bei Erhöhung mit einer verschlechterten Prognose assoziiert [25, 26]. Troponin T und Troponin I sind jedoch der CK und CKMB hinsichtlich Sensitivität und Spezifität einer Myokardnekrose überlegen [27, 28], weshalb die aktuelle Infarktdefinition der ESC und ACC/AHA Consensus Konferenz auf diesen neuen biochemischen Parametern basiert [29]. Myoglobin ist hingegen ein unspezifischer Nekrose-Frühmarker und für die Diagnose oder Risikostratifizierung beim ACS ohne ST-Hebung nicht geeignet.

Die Troponine nehmen heute auf der Basis vielfältiger Untersuchungen, aus denen auch therapeutische Konsequenzen abgeleitet wurden, in den nationalen und internationalen Leitlinien zum ACS eine zentrale Stellung bei Diagnosestellung und Risikostratifizierung ein [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45]. Erhöhte Troponinwerte finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit ACS ohne ST-Hebung [32, 33, 46]. Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktisiko im 30 Tage Verlauf und ist heute somit Standard in Notfalldiagnostik und Risikostratifizierung.

Zu beachten ist bei allen biochemischen Markern der frühestmögliche Zeitpunkt des Auftretens der Nekrosemarker im Serum, wobei Myoglobin als unspezifischer Frühmarker etwa 2 Stunden, CK und CKMB 4-6 Stunden und Troponin frühestens 3-4 Stunden nach Ischämie im Serum nachweisbar sind. Entsprechende und gegebenenfalls wiederholte Kontrolluntersuchungen machen sich demzufolge in der täglichen Praxis einer Notaufnahme oder Chest-Pain-Unit notwendig [25, 46]. Troponin-Erhöhungen können sich aber auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz [15, 47] sowie bei anderen Erkrankungen, die mit einer Myokardschädigung einhergehen, wie z.B. Myokarditis, Lungenembolie, hypertensive Krise, Contusio cordis, tachykarden Herzrhythmusstörungen oder einer Transplantatabstoßung finden [48, 49, 50, 51]. Die Ergebnisse der Troponinbestimmung sind somit in jedem Fall in Zusammenschau mit den klinischen Befunden und dem EKG zu bewerten

Inflammatorische Biomarker wie zum Beispiel das hochsensitive CRP (hsCRP) sind bei ca. 40% der ACS-Patienten erhöht und haben Bedeutung für die Langzeitprognose der Patienten [52, 53, 54]. Weiterhin haben als die myokardiale Funktion reflektierende neurohumorale Marker das B-type



natriuretic peptide (BNP) bzw. das NT proBNP eine eigenständige prognostische Bedeutung [55, 56, 57, 58].

#### **1.1.4 Therapie**

##### **1.1.4.1 Primärtherapie und Allgemeinmaßnahmen**

Bei klinischem Verdacht auf ein ACS sollten unabhängig von der weiteren Diagnostik und Risikostratifizierung die ersten therapeutischen Schritte bereits im ambulanten Bereich eingeleitet werden. Zur Basisversorgung gehören die Erfassung und Monitoring von Herzrhythmus und Vitalparametern, eine periphere venöse Verweilkanüle und die Gabe von Sauerstoff.

##### **1.1.4.2 Medikamentöse Allgemeintherapie**

Als medikamentöse Primärtherapie ist eine antiaggregatorische Behandlung mit intravenöser Gabe von 500 mg Acetylsalicylsäure und 70 IE/kgKG, maximal 5.000 IE, unfraktionierten Heparin (UFH) empfohlen [59]. Alternativ zum unfraktionierten Heparin konnte für den Einsatz des niedermolekularen Heparins Enoxiparin (30 mg i.v. und 1 mg/kgKG s.c.) eine Reduktion des Endpunktes Tod und Myokardinfarkt nachgewiesen werden [60] und zeigt wiederum der Einsatz des Faktor Xa-Inhibitors Fondaparinux gegenüber Enoxiparin eine infolge geringerer Blutungskomplikationsrate reduzierte Gesamtmortalität [64].

Bei klinischer Verträglichkeit und hämodynamischer Stabilität sollte zusätzlich ein  $\beta$ -Blocker verabreicht werden. Eine adäquate Schmerztherapie und die Gabe von Nitrat kann die Symptomatik der Patienten reduzieren.

##### **1.1.4.3 Reperfusionstherapie**

Ziel der Therapie von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ist die schnellstmögliche, komplette, effiziente und dauerhafte Wiedereröffnung der infarktrelevanten Koronararterie (IRA).

#### **1.1.4.3.1 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI)**

Die Prognose von Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ist zum einem von der Dauer des Zeitintervalls bis zur erfolgreichen Reperfusion und zum anderen vom erzielten TIMI-Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie abhängig [62, 63, 64]. Hierbei wurde in einer Vielzahl von Studien ein genereller Vorteil der primären perkutanen Koronarintervention (Primäre PCI, PPCI) durch ein erfahrenes interventionelles Team gegenüber der Lysetherapie aufgezeigt [65, 66, 67]. Die Wirksamkeit einer Fibrinolyse bei ST-Streckenhebungsinfarkt ist zwar bis zur 12. Stunde nach Symptombeginn belegt, jedoch strikt zeitabhängig. In den ersten 2–4 Stunden nach Symptombeginn besteht ein exponentieller Wirksamkeitsverlust der Lysetherapie [62], danach fällt sie linear ab. Mittels Akut-PCI gelingt gegenüber einer Lysebehandlung eine Reduktion der Infarktsterblichkeit um 25%, der Reinfarkthäufigkeit um >50%, bei gleichzeitiger Halbierung des Schlaganfallrisikos [68]. Hierbei ist der generelle Vorteil der primären PCI gegenüber einer Lysetherapie unabhängig vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Reperfusionstherapie und nimmt mit längerem Zeitintervall nach Beschwerdebeginn noch zu [69, 70].

Auch das Konzept einer prästationären Fibrinolyse zeigte in Studien gegenüber einer primären PCI keinen Vorteil. Der durch die prähospitalen Lyse im Vergleich zur stationären Lyse zu erzielende Zeitgewinn beträgt zwar zwischen 30 und 130 Minuten [71], jedoch konnte hieraus resultierend in der CAPTIM-Studie gegenüber einer primären PCI lediglich für die Patienten mit sehr früher Applikation der prästationären Lyse (bis 2 Stunden nach Symptombeginn) einen tendenziellen Mortalitätsvorteil aufgezeigt werden. Jedoch musste in dieser Studie jeder dritte Patient mit prästationärer Lyse einer Rescue-PCI zugeführt werden, um eine effiziente und dauerhafte Revaskularisation nach erfolgter Lysetherapie zu gewährleisten. Darüber hinaus erlitten 1,3% der Patienten in der Lyse-Gruppe einen Apoplex [72, 73] und profitierten die Patienten mit Diabetes mellitus zu keinem Zeitpunkt von der prästationären Lysetherapie (Mortalität prästationäre Lyse 8,7 vs. PPCI 3,1%) [65].

Eine flächendeckende Verfügbarkeit der primären PCI für die Behandlung des STEMI existiert in Deutschland nicht. Im Jahre 2004 verfügten 18,2% von 2.000 Krankenhäusern der Akutversorgung über ein Herzkatheterlabor und wiederum nur 75% dieser Häuser boten eine dauerhafte PCI-Bereitschaft (7 Tage à 24 Stunden) an. Obwohl der Vorteil einer interventionellen Behandlung des

STEMI gegenüber einer Lysebehandlung auch dann erhalten bleibt, wenn die Patienten vom primär aufnehmenden Krankenhaus zur Akut-PCI in ein interventionelles Zentrum transportiert werden [74, 75, 76], wurde im MIR/MITRA-Register, zum Zeitpunkt der Gründung unseres Infarktnetzwerkes, eine solche interventionelle Strategie nach Transfer nur für 3,6% der in Frage kommenden Patienten realisiert [77].

Die aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen daher die primäre PCI bei STEMI <12 Stunden als Therapie der Wahl unter der Voraussetzung, dass ein Zeitintervall von 120 Minuten zwischen erstem Arztkontakt und PCI nicht überschritten wird und der Zeitverlust gegenüber einer möglichen Lysebehandlung maximal 90 Minuten beträgt (Evidenzgrad/Empfehlungsstärke I/A). Erst nachrangig werden als Therapieoption der 2. Wahl die prästationäre Lysebehandlung mit nachfolgender Verbringung in ein Krankenhaus mit PCI-Möglichkeit (I/B), 3. die prästationäre Lyse mit Verbringung in ein Krankenhaus ohne PCI-Möglichkeit (I/A) und als nachrangige Therapieoption 4. die stationäre Lysebehandlung bewertet (I/A) [66]. Eine generelle Empfehlung für eine primäre PCI auch jenseits der 12-Stunden-Grenze kann derzeit aus den Leitlinien noch nicht abgeleitet werden [66, 78], jedoch zeigen Einzeldaten das die PPCI bis zu 48 Stunden nach Symptombeginn einen noch etwa gleichbleibenden Anteil an gefährdetem Myokardgewebe retten kann („myocardial salvage“) [79, 80, 81]. Darüber hinaus sollte die Indikation zur primären PCI über die 12-Stunden-Grenze hinaus großzügig bei persistierenden Beschwerden und/oder persistierenden ST-Hebungen sowie bei bestehendem oder beginnendem kardiogenen Schock gestellt werden [66, 78, 80].

Weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion ist die Frage der optimalen medikamentösen Überleitungstherapie von Patienten mit STEMI zur primären PCI bzw. einer facilitated PCI im Rahmen einer Netzwerk-Strategie. In der DANAMI-2- sowie der PRAGUE-2-Studie wurde der Transfer vom verlegenden Krankenhaus ins interventionelle Zentrum lediglich unter einer Standardtherapie von 500 mg Aspirin und 5.000 bzw. 10.000 IE Heparin durchgeführt [74, 75]. Das Konzept einer „facilitated-PCI“ mit Kombination einer präinterventionellen Lysetherapie und nachfolgender sofortiger PCI zeigte bisher in größeren Studien keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen primären PCI. Hingegen war in der PRAGUE-1- und LIM1-Studie eine präinterventionelle Streptokinase mit einer

signifikant höheren Rate an zerebrovaskulären Blutungen assoziiert [76, 82]. Die in der PACT-Studie praktizierte präinterventionelle Thrombolyse mit halbiertes Dosis von Alteplase führte zwar zu einer größeren Anzahl von Patienten mit TIMI-3 Fluss vor PCI, ohne das hieraus jedoch ein prognostischer Vorteil resultierte [83]. Letztlich musste die ASSENT4-PCI Studie nach 1.667 von 4.000 geplanten Patienten infolge einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate von 5,8% für die „facilitated-PCI“ vs. 2,8% für die alleinige primäre PCI vorzeitig abgebrochen werden [85]. Die additive Therapie mit einem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten (GP IIb/IIIa RA) zur primären PCI führte in mehreren Studien mit Abciximab zu einer Reduktion der MACE-Rate bis zu 50% sowohl nach 30 Tagen, als auch 6 Monaten [85, 86]. Auch die additive Gabe des GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban zeigt in der On-Time-2 Studie gegenüber Placebo eine signifikant höhere Zahl von Patienten mit ST-Streckenresolution nach primärer PCI [87]. Bisher gelang es jedoch noch nicht in prospektiv randomisierten Studien mittels prästationärer Gabe eines GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität zu erzielen [87, 88, 89]. Hingegen konnte jedoch in der On-Time-2 Studie für eine prästationäre Hochdosistherapie mit Tirofiban eine Reduktion der MACE-Rate sowie eine tendenzielle Reduktion der Mortalität, im EUROTRANSFER-Register eine Mortalitätsreduktion für die prästationäre Gabe von Abciximab erzielt werden [90]. Eine prästationäre Routine-Applikation ist in Zusammenschau aller vorhandenen Daten bisher jedoch noch nicht zu empfehlen [66, 193].

#### **1.1.4.3.2 Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)**

Die Therapiestrategie von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung hängt entscheidend von der jeweiligen Risikostratifizierung ab. Haben die Patienten definitive Risikomerkmale müssen sie einer umgehenden invasiven Abklärung und ggf. Therapie zugeführt werden. Ergebnisse aus mehreren randomisierten Studien zeigen, dass ein frühzeitiges invasives Vorgehen bei Risikopatienten das Auftreten schwerwiegender Ereignisse wie Tod und Myokardinfarkt signifikant reduziert [91, 92, 93]. Additiv sollte bei diesen Patienten ein GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonist verabreicht werden. Für alle GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten konnte gezeigt werden, dass eine

periinterventionelle Fortführung einer präinterventionell begonnen Therapie zu einer Senkung des relativen Risikos für Tod und Myokardinfarkt um bis zu 41% führt [94].

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat zur Therapiestratifizierung von Patienten mit V.a. IAP bzw. NSTEMI 3 Risikoklassen definiert [91]:

1. Patient mit sofortiger („urgent“) Indikation zur invasiven Diagnostik und Therapie bei Vorliegen einer persistierenden oder wiederkehrenden Angina pectoris Symptomatik oder einer hämodynamischen bzw. elektrischen Instabilität.
2. Patienten mit Indikation zur frühzeitigen invasiven Abklärung („intermediate“) innerhalb von 72 Stunden bei Ausschluss der Risikofaktoren der Klasse 1, aber Vorliegen eines positiven Troponin-Tests, dynamischen ST- oder T-Veränderungen im EKG, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, früher Post-Infarkt-Angina, anamnestischem Myokardinfarkt oder Bypass-Operation, PCI innerhalb der letzten 6 Monate oder mittlerem bis hohem GRACE-Risk-Score.
3. Keine bzw. eine bei positivem Ischämietest elektive invasive Abklärung sollte bei Patienten mit nur einmaligem Schmerzereignis, ohne Zeichen der Herzinsuffizienz und ohne neue EKG-Veränderungen bzw. wiederholt negativem Troponin-Test angestrebt werden.

Alle Patienten sollten noch vor der diagnostischen Koronarangiographie additiv Clopidogrel mit einer Aufsättigungsdosis erhalten, da hiermit im Langzeitverlauf eine relative Reduktion des kombinierten Endpunktes von Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Revaskularisation bzw. Schlaganfall gegenüber der alleinigen Therapie mit ASS von bis zu 31% erzielt werden kann. Ein Wirkungseintritt ist bei einer Aufsättigungsdosis von 300 mg nach ca. 6-8 Stunden, bei 600 mg nach ca. 3 Stunden zu erwarten. [95, 96]. Die höhere Aufsättigungsdosis von 600 mg scheint mit einer zusätzlichen Reduktion des kombinierten Endpunktes assoziiert zu sein [97]. Eine weitere Erhöhung der Aufsättigungsdosis auf 900 mg bringt hingegen keinen zusätzlichen klinischen Vorteil [98].

#### 1.1.4.4 Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten: Abciximab und Tirofiban

Abciximab (ReoPro®) ist das Fab-Fragment des chimären, human-murinen Antikörpers 7E3. Es ist gegen den Glykoprotein IIb/IIIa-( $\alpha$ Iib $\beta$ 3) Rezeptor gerichtet, der sich auf der Oberfläche menschlicher Thrombozyten befindet. Abciximab inhibiert die Thrombozytenaggregation, indem es die Bindung von Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor und anderer adhäsiver Moleküle an den GP IIb/IIIa-Rezeptor von aktivierten Thrombozyten verhindert. Abciximab bindet sich ebenso an den Vitronectin ( $\alpha$ V $\beta$ 3)-Rezeptor von Blutplättchen und Epithelzellen. Der Vitronectin-Rezeptor vermittelt die koagulatorischen Eigenschaften der Plättchen, wie auch die Wachstumseigenschaften der Gefäßwandendothel- und glatten Muskelzellen. Abciximab garantiert in Standarddosierung eine anhaltende, hochgradige Blockade des GP IIb/IIIa-Rezeptors ( $\geq 80\%$ ) sowie eine Inhibition der Thrombozytenfunktion für die Dauer der Infusion von 60% bis 87%.

**Tabelle 2: Vergleich der pharmakologischen und Substanz-Eigenschaften der GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Abciximab und Tirofiban [104]**

	Abciximab	Tirofiban
Substanz	Monoklonaler Antikörper	Peptido-Mimetikum
Molekulargewicht (Dalton)	45.000	495
Rezeptor-Spezifität	Kreuzreaktion mit $\alpha$ V $\beta$ 3, $\alpha$ M $\beta$ 2	GP IIb/IIIa selektiv
Wirkungseintritt	Minuten	Minuten
Reversibilität	>12 Stunden	Minuten
Halbwertszeit		
- Plasma	Kurz	Lang
- Rezeptor	Lang	Kurz

Tirofiban (Aggrastat®) ist ein nicht-peptidischer Antagonist des GP IIb/IIIa-Rezeptors. Tirofiban verhindert gleichfalls die Bindung von Fibrinogen an den GP IIb/IIIa Rezeptor und blockiert somit die Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation. Im Unterschied zu Abciximab besitzt Tirofiban eine nur geringe

Rezeptorbindung, Tirofiban ist zu 65% an Plasmaproteine gebunden und die Proteinbindung ist im Bereich von 0,01 bis 25 µg/ml konzentrationsabhängig und bedarf daher einer dauerhaften Infusion zur Erhaltung eines hohen Plasmaspiegels. Für Tirofiban sind in der klinischen Praxis verschiedene Therapieschemata üblich, die im Gegensatz zum zugelassenen Schema mit 30-minütiger Primär-Infusion (PRISM plus Schema [99]), den praxisrelevanten Vorteil einer Bolus-Injektion ausnützen. Hierbei sichert ein High-dose-Bolus Schema gegenüber dem Low-dose-Bolus Schema (RESTORE-Studie [100]) einen höheren Grad der Thrombozyten-Aggregationshemmung (101, 102, 103).

#### **1.1.4.5 Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom**

Die Sekundärprophylaxe nach ACS umfasst sowohl eine medikamentöse Standardtherapie als auch zusätzliche Maßnahmen der Veränderung des Lebensstils mittels Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Nikotinkarenz, körperliche Konditionierung, Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion. Hierzu zur Verfügung stehende Rehabilitationsprogramme haben ebenfalls eine Reduktion der Langzeitmortalität nach Myokardinfarkt nachgewiesen [105].

Zur medikamentösen Standardbehandlung nach ACS mit und ohne ST-Hebung zählt die Fortführung einer dualen antithrombozytären Therapie mit ASS und Clopidogrel für 9-12 Monate, hierbei wird eine relative Reduktion des kombinierten Endpunktes um 18,5-31% erzielt [95, 96, 97]. Jedoch ist mit einer Zunahme schwerer Blutungen zu rechnen [96, 97, 106]. Eine weitere und dauerhafte Therapie mit ASS führt nach einer Metaanalyse der Antiplatelet Trialists Collaboration zu einer hochsignifikanten Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes von bis zu 25% [245]. Weiterhin ist eine dauerhafte Therapie mit einem Cholesterin-Synthese-Hemmer (CSE-Hemmer/Statin) mit einem LDL-Zielbereich von 100 mg/dl und bei Hochrisikopatienten von 70 mg/dl indiziert, da dessen Wirkung mittels anti-inflammatorischer und Plaque-stabilisierender Effekte über die alleinige Cholesterin-Senkung hinaus geht und einen günstigen Einfluss auf die bestehende endotheliale Dysfunktion hat [107]. Eine  $\beta$ -Blocker-Therapie führt innerhalb von 7 Tagen nach Infarkt zu einer relativen Reduktion der Mortalität um 23%, wobei es sich hier jedoch um eine Analyse älterer Daten aus der Prä-

Reperfusion-Ära handelt [108]. Neuere Daten unterstützen den frühen Gebrauch nur bei hämodynamischer Stabilität [109, 110]. Die Effizienz einer dauerhaften  $\beta$ -Blocker Therapie nach Myokardinfarkt stützt sich auf die antiarrhythmischen Effekte, sowie die Reduktion der Häufigkeit von Re-Infarkten und reduziert die langfristige Mortalität [111]. Einen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, bzw. bei Unverträglichkeit einen Angiotensin-Rezeptor Blocker (AT1-Blocker), sollten alle Infarktpatienten bei denen eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion nachgewiesen wurde oder es zur Ausbildung von Zeichen einer Herzinsuffizienz kommt bereits in den ersten Tagen und im weiteren Verlauf dauerhaft erhalten. Dies führt sowohl zu einer signifikanten Reduktion der 30-Tages-Sterblichkeit [112, 113, 114] als auch der Morbidität und Mortalität im Langzeit-Verlauf [115, 116]. Desweiteren führt die Gabe eines Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten nach Myokardinfarkt mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion $<40\%$ ) zu einer zusätzlichen Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion [117]. Die Implantation eines Cardioverter-Defibrillator (ICD) ist zur Verbesserung der Post-Myokardinfarkt-Prognose bei einer persistierend eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion mit einer EF $<30\%$  4 Wochen nach Infarkt indiziert [118].



## 2. Zielstellung

Trotz der nachgewiesenen Überlegenheit der primären PCI in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes sowohl bei direkter Aufnahme in einem interventionellen Zentrum, als auch nach Transfer aus einem Krankenhaus ohne PCI-Möglichkeit war eine flächendeckende Verfügbarkeit der primären PCI zur Behandlung des Myokardinfarktes 2001 in Mecklenburg-Vorpommern nicht vorhanden, so dass ein erheblicher Anteil an Patienten mit der prognostisch ungünstigeren Fibrinolysetherapie behandelt oder überhaupt keiner Reperfusionstherapie unterzogen wurde.

Mit der Gründung eines lokoregionalen Infarktnetzwerkes um das kardiologische Zentrum der Universität Rostock im Mai 2001 wurde erstmalig die Möglichkeit einer umfassenden und leitliniengerechten Therapie von allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Versorgungsbereich des Netzwerkes geschaffen. Hierzu wurde zwischen der Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Rostock und sieben kooperierenden Kliniken der Primärversorgung in einem Umkreis von bis zu 65 km unter Einbeziehung der lokalen Rettungsdienste ein Netzwerk mit einheitlicher Therapiestrategie initiiert. Das vereinbarte Ziel bestand darin, allen Patienten mit ACS innerhalb der Netzwerklogistik eine leitliniengerechte frühinterventionelle Therapie nach einem klar strukturierten Behandlungspfad und entsprechend dem damalig aktuellen Wissensstand zu ermöglichen.

Alle im Netzwerk behandelten Patienten, sowohl mit direkter Aufnahme im interventionellen Zentrum, als auch die im Netzwerk vom peripheren Haus transferierten Patienten wurden in ein prospektives Register (Drip&Ship: District of Rostock Infarct Project & Shipping Patients) aufgenommen und nachverfolgt. Anhand der gewonnenen Daten und unterschiedlicher Patientenkollektive wurden folgende Fragen untersucht:

1. Ist eine flächendeckende interventionelle Versorgung von Patienten mit STEMI in einer ländlichen Region auch außerhalb von Studien logistisch und in Übereinstimmung mit den in den Leitlinien geforderten Zeitintervallen realisierbar?
2. Geht der aus dem Transport resultierende Zeitverlust bis zur interventionellen Therapie für die transferierten Infarkt-Patienten der

peripheren Krankenhäusern mit einer veränderten Prognose gegenüber den Infarkt-Patienten mit direkter Aufnahme im interventionellen Zentrum einher?

3. Ist eine Transferstrategie unter Vorbehandlung mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten sicher und hat die Vorbehandlung Einfluss auf den TIMI Fluss vor PCI, das Interventionsergebnis und die Langzeitprognose?

4. Unterscheiden sich unterschiedliche Dosierungen des GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban hinsichtlich ihrer Effizienz und Komplikationsrate?

5. Profitieren die Patienten mit ACS und thrombusbeladener Zielläsion von einer periinterventionell begleitenden Aspirations-Thrombektomie vor Ballondilatation bzw. Stentimplantation?

### **3. Material und Methode**

#### **3.1 Patienten**

##### **3.1.1 Patienteneinschluss**

Der konsekutive Patienteneinschluss aller ausgewerteter Patienten mit ACS erfolgte über das Drip&Ship Infarkt-Netzwerk von Mai 2001 bis Dezember 2005, an dem sich um das kardiologisch-interventionelle Zentrum der Abteilung Kardiologie der Universität Rostock 7 Kliniken ohne eigenes Herzkatheterlabor beteiligten.

Dies waren im Einzelnen:

1. Klinikum Südstadt Rostock,
2. (KMG) Klinik Güstrow,
3. Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten,
4. Warnow-Klinik Bützow,
5. DRK-Krankenhaus Teterow,
6. Krankenhaus Bad Doberan,
7. Hanse-Klinikum Wismar.

##### **3.1.2 Patientengruppen**

Zur Datenanalyse wurden 3 Patientensubgruppen präspezifiziert:

1. Im Gesamtkollektiv aller konsekutiv ins Drip&Ship-Register eingeschlossenen Patienten mit geplanter primärer PCI bei ST-Hebungsinfarkt wurden die Patienten mit Transfer aus einem verlegenden Krankenhaus prospektiv mit den primär im Zentrum aufgenommenen Patienten verglichen.

- Einschlusskriterien:
  - STEMI innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn
  - Geplante primäre PCI
  - Einwilligung in Datenerfassung und -auswertung
- Ausschlusskriterien:
  - Nichteinverständnis in Datenerfassung und -auswertung

2. Eine Subgruppe des prospektiven Drip&Ship-Registers von 289 Patienten mit ACS (STEMI, NSTEMI, IAP) wurde bezüglich der Effizienz und Komplikationsrate unterschiedlicher Bolus-Dosierungen der PCI-Begleitmedikation mit dem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban (Aggrastat®) gebildet. Diese beiden Patientengruppen wurden sukzessive durch eine Änderung des Therapieregimes gebildet. Von Juli 2002 bis Dezember 2003 erfolgte die Tirofiban-Therapie nach dem niedrig dosierten RESTORE-Bolus-Schema, von Januar 2004 bis Juni 2005 nach einem Hochdosis-Bolus-Schema. Die vergleichende Datenanalyse erfolgte retrospektiv.
- Einschlusskriterien:
    - ACS (STEMI, NSTEMI, IAP) innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn
    - Geplante primäre PCI
    - Therapie mit dem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban
    - Einwilligung in Datenerfassung
  - Ausschlusskriterien:
    - Nichteinverständnis in Datenerfassung / -auswertung
3. Eine Gruppe von 100 Patienten mit ACS und thrombusbeladener Zielläsion wurde bezüglich der Effizienz und Komplikationsrate einer der Ballondilatation und gegebenenfalls zusätzlicher oder alternativ alleiniger Stentimplantation vorangehenden Aspirations-Thrombektomie mit dem Thrombektomie-Extraktionskatheter QuickCat™ (Fa. Kensey Nash) evaluiert. Hierbei wurden 50 Patienten mit ACS mittels einer prospektiven, multizentrischen Postmarket-Studie in 6 Zentren (Tabelle 3) von Januar bis Juli 2007 eingeschlossen und mit einer gematchten Vergleichsgruppe ohne begleitende Thrombektomie aus dem Drip&Ship Register retrospektiv verglichen. Hierbei wurden in die Vergleichsgruppe diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen eine Aspirationsthrombektomie geplant, aber aus den verschiedensten, zumeist anatomischen oder interventionellen Gründen nicht durchführbar war.

Die QuickCat™ Postmarket-Studie wurde von der Fa. Kensey Nash (Kensey Nash Corporation, 735 Pennsylvania Drive, Exton, PA 19341, USA

/ Kensey Nash Europe GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Germany) gesponsert.

- Einschlusskriterien:
  - ACS mit frischem Thrombus im Zielgefäß
  - Das Zielgefäß ist >1,5 mm und einem 6 French (F) Aspirations-Thrombektomie Katheter zugänglich
  - Der Thrombus ist mit einem 0,014" PCI-Führungsdraht passierbar
  - Der Patient ist mit Datenerfassung und Auswertung einverstanden (unterzeichnete Einverständniserklärung)
- Ausschlusskriterien:
  - Fehlende Einverständniserklärung des Patienten
  - Zielgefäß mit chronischem Thrombus

**Tabelle 3: Teilnehmende Zentren an der QuickCat™-Thrombektomie Postmarket-Studie**

	Site Principal Investigator (PI)	Hospital	Adresse
01	Dr. med. Werner Raut	Krankenhaus Buchholz	Steinbecker Straße 44 21232 Buchholz
02	Prof. Dr. med. Hubertus Heuer	St. Johannes Hospital	St. Johannes Hospital Johannes Str. 9-13 44137 Dortmund
03	Paul N. Casale, MD	Lancaster General Hospital	Lancaster Medical Center Ste. 200 217 Harrisburg Ave Lancaster, PA 17603
04	PD Dr. med. Andreas Götte	Universitätsklinik Magdeburg	Universitätsklinikum Magdeburg Klinik für Kardiologie Leipziger Str.44, 39120 Magdeburg
05	Mike Foster, MD	Sisters of Charity Providence Hospital	South Carolina Heart Center 2001 Laurel St. Columbia, SC 29204
06	Prof. Dr. med. Christoph Nienaber	Universitätsklinik Rostock	Universität Rostock Ernst-Heydemannstr.6 18057 Rostock

### 3.1.3 Verlaufsuntersuchungen

Alle im Netzwerk therapierten Patienten wurden im prospektiven Drip&Ship-Register (District of Rostock Infarct Project & Shipping Patients) dokumentiert und nachverfolgt. Geplante Verlaufsuntersuchungen erfolgten zum Zeitpunkt der Entlassung, 30 Tagen, 6 und 12 Monaten, wobei nach 6 Monaten eine Nachuntersuchung, zu den anderen Zeitpunkten eine telefonische Befragung geplant war.

Folgende Endpunkte wurden definiert:

- Tod nach Transfer aus einem überweisenden Haus, nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten
- Schlaganfall nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten
- Re-Myokardinfarkt nach 30 Tagen, 6 und 12 Monate
- Dringliche Revaskularisation innerhalb von 30 Tagen
- CK/CK MB max. nach primärer PCI
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach 6 Monaten
- NYHA-Stadium nach 6 Monaten
- TIMI-Fluss in der infarktrelevanten Arterie vor und nach primärer PCI
- TIMI major und minor Blutungen vor Koronarangiographie und nach PCI

Zusätzlich:

- bei der Subgruppe Aspirations-Thrombektomie
  - Thrombuslast vor und nach primärer PCI
  - Koronarembolie nach Thrombektomie und nach primärer PCI
  - Myocardial blush grade (MBG) nach PCI

### 3.1.4 Ethikvotum

Zur Datenerfassung und anonymen Auswertung erfolgte eine Anmeldung des Drip&Ship Registers bei der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg/Vorpommern bei der Universität Rostock. Für die Durchführung und Auswertung der QuickCat<sup>™</sup> Postmarket-Studie wurden Ethikvoten aller teilnehmenden Zentren eingeholt.

### 3.1.5 Behandlungspfad im Drip&Ship Netzwerk

Der Verdacht auf ein ACS bestand bei anhaltender oder rezidivierender Angina pectoris Symptomatik mit einer Dauer von mindestens 20 Minuten wahrscheinlich ischämischer Genese. Mittels primären 12-Kanal-EKG erfolgte die Unterteilung in ein ACS mit und ohne ST-Streckenhebung. Alle Patienten wurden mit der in den Leitlinien gesicherten Standardtherapie von 500 mg ASS und 5.000 IE unfraktioniertem Heparin vorbehandelt [7, 66, 78, 91]. Die weitere Primärmedikation mit  $\beta$ -Blocker, Analgesie/Sedierung und Sauerstoff-Nasensonde erfolgte nach Ermessen des jeweilig primär versorgenden (Not-) Arztes.

Ein ACS mit ST-Streckenhebung (STEMI) war gesichert, wenn im 12-Kanal-EKG eine ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1\text{mV}$  in mindestens zwei benachbarten Extremitätenableitungen oder von  $\geq 0,2\text{mV}$  in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen oder ein neuer Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik vorlag. Unter der Vorgabe, dass ein Zeitintervall von 90 Minuten zwischen Infarkt diagnose und erfolgreicher PCI eingehalten wird, erfolgte, nach telefonischer Voranmeldung, der sofortige Transfer dieser Patienten zur Koronarangiographie und primären PCI ins interventionelle Zentrum.

Für Patienten ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris/NSTEMI) wurde primär eine Risikostratifizierung durchgeführt. Für Risiko-Patienten mit persistierender oder rezidivierender APS, dynamischen EKG-Veränderungen, hämodynamischer oder elektrischer Instabilität, anamnestisch vorbestehender KHK (Z.n. MI, ACB-OP oder PCI), Diabetes mellitus oder laborchemischem Nachweis einer Myokardnekrose (Troponin I oder T, CK, CKMB) war ein Transfer zur Koronarangiographie mit primärer PCI bzw. alternativer Bypass-OP oder primär konservativ-medikamentöser Therapie innerhalb von 48 Stunden vorgesehen. Der Zeitpunkt der Verlegung sollte innerhalb dieses Intervalls von den jeweiligen klinischen und ggf. auch organisatorischen Gegebenheiten abhängig gemacht werden. Patienten ohne ST-Strecken-Hebung und ohne Risikofaktoren wurden primär einer nichtinvasiven Evaluierung, insbesondere einem Ischämietest, unterzogen. In Abhängigkeit vom Ergebnis erfolgte dann eine weitere konservativ-medikamentöse Therapie, die Abklärung anderer Ursachen der stattgehabten Beschwerdesymptomatik bzw. eine elektive Koronarangiographie.

Alle Patienten mit NSTEMI sollten bereits vor Transfer mit einem GP Iib/IIIa Rezeptor-Antagonisten vorbehandelt werden, bei Patienten mit STEMI war diese Möglichkeit nach individuellem Ermessen des verlegenden Arztes optional vorgesehen. Hierzu sollten in Standarddosierung für Patienten mit STEMI: Abciximab (ReoPro®) und für Patienten mit NSTEMI Tirofiban (Aggrastat®) zum Einsatz kommen. Die GP Iib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Therapie wurde periinterventionell belassen und postinterventionell bei Abciximab für 12 Stunden und bei Tirofiban für 24 Stunden fortgesetzt.

Hierbei kamen folgende GP Iib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Dosierungen zum Einsatz:

### **Abciximab:**

**Tabelle 4: Dosierungsschema für Abciximab**

Bolus-Injektion	0,25 mg/kg Körpergewicht
Erhaltungs-Infusion	12 Stunden 0,125 µg/kg Körpergewicht pro Minute (maximal 10 µg/min)

### **Tirofiban:**

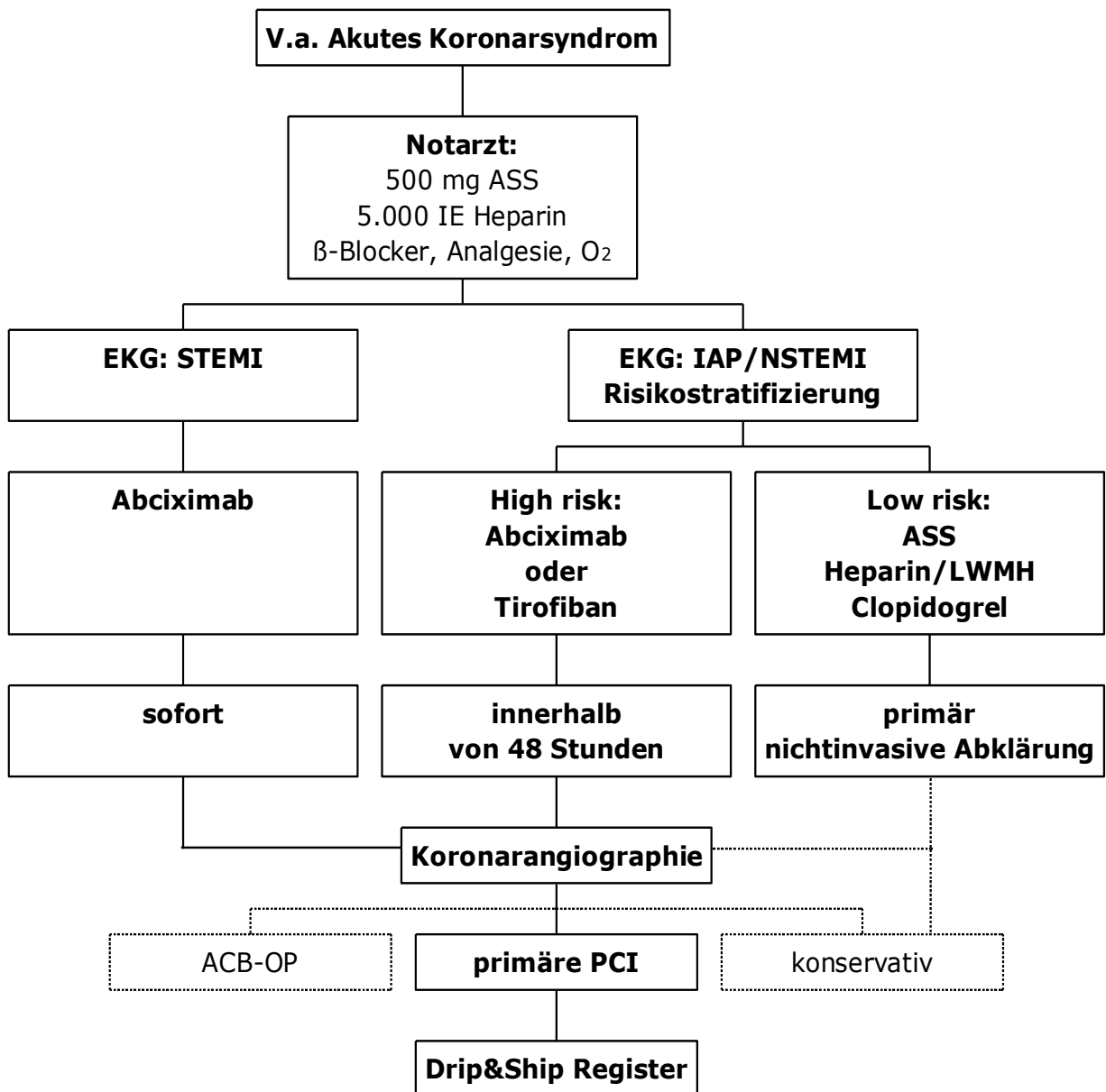
**Tabelle 5: Dosierungsschemata für Tirofiban**

	<b>Low-dose-Bolus [100]</b>	<b>High-dose-Bolus [119, 120]</b>
Bolus-Injektion	10 µg/kgKG	25 µg/kgKG
Erhaltungs-Infusion	0,15 µg/kg/min	0,15 µg/kg/min

Der Wechsel vom Low-dose-Bolus (RESTORE)- auf das High-dose-Bolus-Schema im Drip&Ship Netzwerk erfolgte im Januar 2004 infolge neuer Studiendaten, die zum einen die ungenügende Thrombozyten-Aggregationshemmung im RESTORE-Schema [121] und zum anderen die klinische Potenz der Hochdosis-Therapie belegten [102, 103, 119, 120].

Eine duale antithrombozytäre Therapie mit Aspirin und Clopidogrel erfolgte, nach Therapiebeginn mit einer Aufsättigungsdosis von 300 mg bzw. 600 mg, postinterventionell für mindestens 12 Wochen und ab 2004 für 9 Monate [7, 66].





**Abbildung 3: Einheitlicher Behandlungspfad zur Behandlung von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im Drip&Ship Netzwerk**

### 3.1.6 Definitionen

#### 3.1.6.1 NYHA-Stadien

Das NYHA-Stadium ist ein ursprünglich von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten, insbesondere der Herzinsuffizienz [122] (Tabelle 6).

**Tabelle 6: NYHA-Stadien Klassifikation [122]**

NYHA-Stadium	Definition
<b>I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
<b>II</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
<b>III</b>	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
<b>IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

#### 3.1.6.2 TIMI-Fluss Grad

Der TIMI-Fluss Grad (TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction) basiert auf der visuellen Einschätzung der Kontrastmittelanreicherung in der vom Infarkt betroffenen Koronararterie (Infarct related artery: IRA). Die Koronarperfusion wird in vier Klassen eingeteilt, um eine semiquantitative Abschätzung zu ermöglichen [123] (Tabelle 7).

**Tabelle 7: TIMI Klassifikation [123]**

<b>TIMI-Grad</b>	<b>Definition</b>
<b>TIMI 0</b>	Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
<b>TIMI 1</b>	Verzögerter Fluss mit inkompletter Darstellung des distalen Gefäßabschnittes
<b>TIMI 2</b>	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
<b>TIMI 3</b>	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

### 3.1.6.3 Myocardial blush grade (MBG)

Bei der Methodik des Myocardial blush grade (MBG) wird versucht, die Gewebedurchblutung des Herzmuskels zu klassifizieren. Nach intrakoronarer Applikation von 100-200 µg Nitroglyzerin zur maximalen Gefäßdilatation wird die Kontrastmittelanreicherung im Herzmuskelgewebe, welches vom rekanalisierten Gefäß versorgt wird, mit dem von gesunden Arterien versorgten Gewebe verglichen [124, 125] (Tabelle 8).

**Tabelle 8: MBG-Klassifikation [124, 125]**

<b>Myocardial blush grade</b>	<b>Definition</b>
MBG 0	Keine Kontrastmittelanreicherung
MBG 1	Minimale Kontrastmittelanreicherung
MBG 2	Mäßige Anreicherung, aber geringer als im nicht infarzierten Gewebe
MBG 3	Vergleichbare Kontrastmittelanreicherung wie im nicht infarzierten Gewebe

### 3.1.6.4 TIMI major und minor Blutungen

Die TIMI-Einteilung der Blutungskomplikationen geht auf Lysestudien zurück, wird aber auch in GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Studien gebräuchlich angewandt und erfolgt in major und minor Blutungen (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Klassifikation der Blutungskomplikationen nach TIMI-Kriterien**

<b>TIMI-Blutungs-Grad</b>	<b>Definition</b>
TIMI major	Intrakranielle Blutung
	Blutung mit Hb-Abfall $\geq 5\text{g/dl}$
	Blut Transfusion
TIMI minor	Blutung mit Hb-Abfall $\geq 3\text{g/dl}$
	Blutung mit unsichtbaren Hb-Abfall $\geq 4\text{g/dl}$
	Retroperitoneale Blutung
	Große Hämaturie oder Hämatemesis

### 3.1.6.5 Thrombuslast

Die Einteilung der in der Ziel-Läsion angiographisch visualisierbaren Thrombuslast nach dem Thrombus Grade ist ein Prädiktor für Mortalität und Stentthrombose-Risiko [126, 127, 128, 129, 130, 131] (Tabelle 10).

### 3.1.6.6 Killip Klassifikation

Die Killip-Klassifikation dient zur Risikoabschätzung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Diese Klassifikation wurde bereits 1967 aus einer retrospektiven Auswertung von 250 Patienten einer kardiologischen Intensivstation entwickelt und an einem unabhängigen Patientenkollektiv validiert, wobei die Patienten der Klasse 1: 6%, der Klasse 2: 17%, der Klasse 3: 38% und der Klasse 4: 81% Mortalität im 30 Tage Verlauf aufzeigten [132] (Tabelle 11).

**Tabelle 10: Thrombus Grad Klassifikation**

<b>Thrombus Grad</b>	<b>Definition</b>
<b>0</b>	Angiographisch kein Thrombus nachweisbar
<b>1</b>	Möglicher Thrombus, angiographisch reduzierte Kontrastmitteldichte, Nebelschleier, unregelmäßiger Verletzungskontur, oder als glatt- konvexe Meniskusform an der Seite der Gefäßokklusion
<b>2</b>	Definitiver Thrombus mit ½ Größe des Gefäßlumens
<b>3</b>	Definitiver Thrombus mit Länge von ½ bis <2 x des Gefäßdurchmessers
<b>4</b>	Definitiver Thrombus mit Länge 2x des Gefäßdiameters
<b>5</b>	Thrombus mit komplettem Gefäßverschluss

**Tabelle 11: Killip Klassifikation [132]**

<b>Killip Klasse</b>	<b>Definition</b>
<b>I</b>	keine Zeichen der Herzinsuffizienz
<b>II</b>	feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, 3. Herzton oder Stauung der Jugularvenen
<b>III</b>	Lungenödem
<b>IV</b>	Kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck unter 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose)

## **3.2 Statistische Analyse**

### **3.2.1 Methodisches Vorgehen**

Alle Datenanalysen beruhen auf einer intent-to-treat-Analyse. Alle im Netzwerk eingeschlossenen Patienten, welche die Einschlusskriterien in eine Therapiegruppe erfüllten und mit der anonymen Datenauswertung einverstanden waren, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0. Für die statistische Auswertung der Daten vor und nach der Intervention

wurde die deskriptive Statistik unter Angabe von Häufigkeiten und Mittelwerten mit Standardabweichungen angewendet.

### **3.2.2 Datenpräsentation und statistische Verfahren**

Zu Beginn der Berechnungen erfolgte ein Gruppenvergleich. Der Chi - Quadrat Test diente der Überprüfung, ob sich die beobachteten qualitativen Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden. Eine Signifikanz  $p < 0,05$  entsprach einem Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Mittelwertmerkmale wurden in beiden Gruppen hinsichtlich der Normalverteilung mit dem Kolmogoroff-Smirnoff Test geprüft, ob die meisten Werte um den Mittelwert gruppiert sind. Bei Vorliegen der Normalverteilung wurde der T-Test nach Student zum Nachweis der Gruppenvergleichbarkeit herangezogen. Im Falle des nicht Vorliegens einer Normalverteilung wurde der Nachweis der Gruppenvergleichbarkeit mit Hilfe des U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Sowohl im T-Test als auch im U-Test beschrieb eine Signifikanz  $p < 0,05$  einen Gruppenunterschied.

Die Odds Ratio (OR) ist eine epidemiologische Maßzahl und eignet sich für retrospektiv angelegte Studien. Sie beschreibt die Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Krankheiten. Berechnet wird sie anhand einer Vier-Felder-Tafel. Es gibt keinen direkten Wert, bei dem ein Zusammenhang definitiv bewiesen wird. Richtwerte bei etwa  $>3$  können einen Zusammenhang darstellen.

Multivariate Analysen sind geeignet um eventuelle Wechselwirkungen zwischen den einzelnen untersuchten Parametern berechnen zu können. Eine multivariate Varianzanalyse des Einflusses der verschiedenen Risikofaktoren auf die organ- und punktionsstellenbezogene Blutungshäufigkeit war aufgrund der insgesamt zu niedrigen Anzahl von Blutungen nicht möglich.

Die kardial bedingten Todesendpunkte der wurden in eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse mit einbezogen und graphisch dargestellt. Die Signifikanzen wurden mittels des Log-Rang-Tests berechnet.

## **3.3 Eingeschlossene Patienten**

### **3.3.1 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI)**

Patienten mit ST-Hebungsinfarkt bis 24 Stunden wurden konsekutiv von Mai 2001 bis Dezember 2005 in das prospektive Drip&Ship Register

eingeschlossen und 12 Monate nachverfolgt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 532 Patienten mit STEMI direkt im PCI-Zentrum der Universität Rostock (Zentrumsgruppe: ZG) aufgenommen, 490 weitere Patienten mit STEMI über das Drip&Ship Netzwerk aus einem Überweiserhaus zur primären PCI transferiert (Transfergruppe: TG).

Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich nicht relevant hinsichtlich ihrer Demographie und Komorbidität. Lediglich Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt waren häufiger in der Zentrumsgruppe vertreten. 7,8% der Patienten der Zentrumsgruppe und 7,2% der transferierten Infarkt-Patienten befanden sich im kardiogenem Schock (RR systolisch < 90 mmHg, RR<sub>syst</sub>/HF < 1) (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Demographische Daten und Ko-Morbidität von 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk (ZG: Zentrumsgruppe, TG: Transfergruppe)**

	ZG	TG	P
Patienten (n)	532	490	n.s.
Alter (Jahre)	62.3 ± 11.15 (39 – 80)	63.1 ± 11.06 (36 – 78)	n.s.
Größe (cm)	171 ± 9	169 ± 12	n.s.
Gewicht (kg)	83 ± 18	86 ± 16	n.s.
Body mass index (kg/cm <sup>2</sup> )	28,9 ± 9,6 (23,5-32,4)	30,1 ± 8,8 (24,0-34,6)	n.s.
Männer (n, %)	390 (73.3)	352 (71.9)	n.s.
Kardiogener Schock (n, %)	42 (7,8)	35 (7,2)	n.s.
Killip Class	1,64 ± 1,1	1,48 ± 1,06	n.s.
anamnestisch MI (n, %)	84 (15,7)	62 (12,5)	p<0,05
anamnestisch PCI/ACB-OP (n, %)	58 (10,9)	55 (11,2)	n.s.
anamnestisch Apoplex (n, %)	19 (3,6)	20 (4,1)	n.s.
Diabetes mellitus (n, %)	123 (23,2)	126 (25,8)	n.s.
Hyperlipoproteinämie (n, %)	297 (55,8)	271 (55,3)	n.s.
Arterielle Hypertonie (n, %)	285 (53,6)	278 (56,7)	n.s.
Nikotinabusus (n, %)			
Aktuell	218 (41,0)	225 (45,9)	n.s.
Früher	35 (6,6)	18 (3,7)	p=0,08

### 3.3.2 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und unterschiedlichen Dosierungen Tirofiban

Ca. 96% der Patienten mit STEMI und 91% der Patienten mit NSTEMI erhielten periprozedural zur primären PCI einen GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten. Hierbei erhielten 23,8% der Patienten mit STEMI und 65,5% der Patienten mit NSTEMI den GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban. Hierbei erhielten die Patienten in 2 Gruppen jeweilig unterschiedliche hohe Bolus-Dosierungen Tirofiban. Der Patienteneinschluss in beide Patientengruppen erfolgte sukzessive. Von Juli 2002 bis Dezember 2003 erfolgte die Therapie nach dem niedrig dosierten RESTORE-Schema mit einem Low-dose Bolus Tirofiban (LDB), von Januar 2004 bis Juni 2005 mit einem High-dose Bolus-Schema (HDB). (Siehe auch Kapitel 3.1.4)

**Tabelle 13: Demographische Daten und Komorbidität von 289 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Therapie mit Tirofiban als High-dose Bolus-Gruppe (HDB) oder Low-dose Bolus-Gruppe (LDB)**

	HDB	LDB	p
Patienten (n)	140	149	n.s.
Alter (Jahre)	65 ± 11	63 ± 11	n.s.
Body mass index (kg/cm <sup>2</sup> )	27,5 ± 8,3	26,8 ± 10,3	n.s.
Männer (n, %)	105 (75)	108 (72,5)	n.s.
STEMI (n, %)	56 (40,0)	66 (44,3)	n.s.
NSTEMI (n, %)	77 (55,0)	70 (49,7)	n.s.
IAP (n, %)	7 (5,0)	9 (6,0)	n.s.
Diabetes mellitus (n, %)	40 (28,6)	40 (26,8)	n.s.
Arterielle Hypertonie (n, %)	96 (68,6)	92 (61,8)	n.s.
Hyperlipoproteinämie (n, %)	80 (57,1)	82 (55,0)	n.s.
ehemaliger o. aktiver Raucher (n, %)	62 (44,3)	66 (44,3)	n.s.
Ehemalig MI, PCI, Bypass-OP (n, %)	27 (19,3)	25 (16,7)	n.s.

Auch hier unterschieden sich die Patienten beider Gruppen weder hinsichtlich ihrer demographischen Daten, noch in ihrer Komorbidität oder PCI-Indikation.



### 3.3.3 Patienten mit Aspirations-Thrombektomie bei ACS

In Kooperation mit den in Tabelle 14 genannten Kliniken wurden im Rahmen einer multizentrischen Studie über den Zeitraum von Januar 2007 bis Juli 2007 54 ACS-Patienten mit thrombusbeladener Zielläsion in die Studie eingeschlossen und mittels Aspirationsthrombektomie mit dem Extraktionskatheter QuickCat™ (Fa. Kensey Nash) therapiert. Von den initial eingeschlossenen 54 Patienten mit Thrombektomie wurden die 50 Patienten mit ACS in die Auswertung einbezogen und mit einer gematchten Vergleichsgruppe des Drip&Ship Registers, mit primär geplanter, aber aus verschiedenen technischen und prozeduralen Gründen nicht durchführbaren Aspirationsthrombektomie, verglichen.

**Tabelle 14: Teilnehmende Zentren und eingeschlossene Patienten mit Thrombektomie der QuickCat™ Post-Market-Studie**

	Zentrum	Eingeschlossene Patienten	Patienten mit kompletten FU
1	Krankenhaus Buchholz	10	10
2	St. Johannes Hospital Dortmund	8 (7)	8 (7)
3	Lancaster General Hospital	12	11 <sup>†</sup>
4	Universität Magdeburg	6	6
5	Sisters of Charity Providence Hospital	3 (0)	3 (0)
6	Universität Rostock	15	14 <sup>†</sup>
Summe		54 (50)	52 (48)

(<sup>†</sup> Patienten 04-007 und 08-010 starben während des stationären Aufenthaltes), in Klammern bei Zentrum 2 + 5 die Patienten mit ACS, nach Ausschluss der elektiv behandelten Patienten.

Beide Vergleichsgruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Einschlussdiagnose (STEMI, NSTEMI, IAP) sowie demographischer und anamnestischer Daten. Die Patienten der Vergleichsgruppe waren etwas schwerer, hatten tendenziell häufiger einen Diabetes mellitus und eine Hyperlipoproteinämie. Ein Patient jeder Gruppe befand sich im kardiogenen Schock (Killip Klasse 4). 12% der Patienten der Gruppe 1 und 13% der Gruppe 2 befanden sich insgesamt im Killip-Stadium 2-4.

**Tabelle 15: Demographische Daten und Ko-Morbidität von 50 Patienten mit ACS und Aspirations-Thrombektomie sowie des gematchten Vergleichskollektivs von 50 Patienten ohne Thrombektomie aus dem Drip&Ship Register**

	<b>Thrombektomie</b>	<b>Keine Thrombektomie</b>	<b>p</b>
Patienten (n)	50	50	n.s.
Alter (Jahre)	64,7 ± 13,9	63,5 ± 10,8	n.s.
Männer n (%)	37 (74,0)	38 (76,0)	n.s.
Rasse: weiß n (%)	49 (98,0)	50 (100)	n.s.
Rasse: Indian n (%)	1 (2,0)	0 (0)	n.s.
Diabetes mellitus, n (%)	9 (18,0)	12 (24,0)	0,09
Arterielle Hypertonie n (%)	26 (52,0)	27 (54,0)	n.s.
Hyperlipoproteinämie n (%)	31 (62,0)	32 (64,0)	n.s.
Aktuelle oder ehemalige Raucher n (%)	23 (46,0)	25 (50,0)	n.s.
STEMI, n/N (%)	41/50 (82,0)	41/50 (82,0)	n.s.
NSTEMI, n/N (%)	9/50 (18,0)	9/50 (18,0)	n.s.
Lokalisation des MI: n/(%)			
- Anterior	23/50 (46,0)	25/50 (46,3)	n.s.
- Inferior	20/50 (40,0) 7/50	17/50 (31,5) 8/50	n.s.
- andere	(14,0)	(14,8)	n.s.
Killip Class >1, n/N (%)	6/50 (12,0)	7/50 (13,0)	n.s.

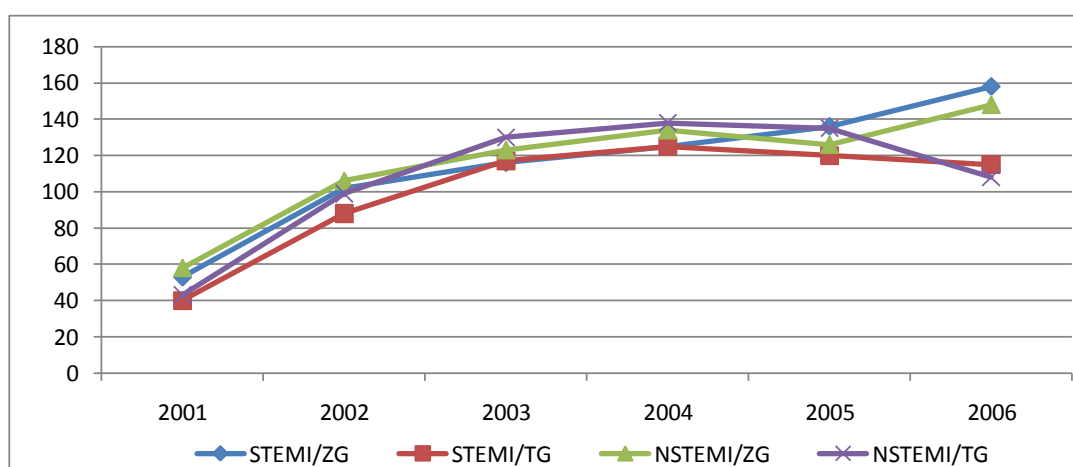
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verlauf der Einschlußzahlen von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ins Drip&Ship Netzwerk

Die Initialisierung des Netzwerkes erfolgte im Mai 2001. Beginnend ab Juni 2001 wurden die ACS-Patienten konsekutiv eingeschlossen, wenn sie mit der Datenerfassung und -auswertung einverstanden waren. Die Drop-out-Rate lag bei 0,5%. Von 2001 bis 2004 besteht ein kontinuierlich steigender Trend transferierter Patienten. Ab 2005 waren die Transferzahlen zugunsten einer größeren Anzahl direkt im Zentrum aufgenommener Patienten rückläufig. (Tabelle 16)

**Tabelle 16: Patienteneinschluss ins Drip&Ship Register ab Juni 2001. (Patienten mit Direktaufnahme im PCI-Zentrum mit STEMI: STEMI/ZG, mit NSTEMI: NSTEMI/ZG, Patienten mit Transfer aus peripheren KH mit STEMI: STEMI/TG, mit NSTEMI: NSTEMI/TG)**

Jahr	STEMI		NSTEMI		Summe
	ZG	TG	ZG	TG	
<b>ab 06/2001</b>	53	40	58	43	194
<b>2002</b>	102	88	106	99	395
<b>2003</b>	116	117	123	130	486
<b>2004</b>	125	125	134	138	522
<b>2005</b>	136	120	126	135	517
<b>2006</b>	158	115	148	108	529
<b>Summe</b>	690	605	695	653	<b>2.643</b>



**Abbildung 4: Patienteneinschluss ins Drip&Ship Register ab 2001. (Patienten mit Direktaufnahme im PCI-Zentrum mit STEMI: STEMI/ZG, mit NSTEMI: NSTEMI/ZG, Patienten mit Transfer aus peripheren KH mit STEMI: STEMI/TG, mit NSTEMI: NSTEMI/TG)**

## 4.2 Veränderung der Transferwege

Mit zunehmender Akzeptanz des Netzwerkes durch die Überweiserkrankenhäuser und insbesondere durch die einweisenden Notärzte erfolgte ein grundlegender Wandel der Zuweisungswege. Wurden 2002 noch 71,6% der transferierten Patienten mit ST-Hebungsinfarkt primär durch den Notarzt zunächst in ein peripheres Krankenhaus verbracht und dann erst ins PCI-Zentrum transferiert, registrierten wir in den Folgejahren einen zunehmend direkten Transport der STEMI-Patienten ins Herzkatheterlabor, so dass 2006 nur noch 46,1% der transferierten Patienten mit STEMI über ein peripheres Haus, hingegen 53,9% direkt aus der Häuslichkeit verlegt wurden. Die Anzahl der primär aus dem Versorgungsbereich der Kooperations-Krankenhäuser direkt ins PCI-Zentrum zugewiesenen STEMI-Patienten hatte sich somit innerhalb der 4 Jahre Netzwerktherapie nahezu verdoppelt (Tabelle 17).

**Tabelle 17: Transportwege von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt aus der Peripherie ins PCI-Zentrum von 2002 bis 2006**

Jahr	Anzahl transferierter Patienten (n)	Transfer aus peripheren Krankenhaus (n,%)	Transfer aus der Häuslichkeit (n,%)
2002	88	63 (71,6)	25 (28,4)
2003	117	81 (69,2)	36 (30,8)
2004	125	79 (63,2)	46 (36,8)
2005	120	62 (51,7)	58 (48,3)
2006	115	53 (46,1)	62 (53,9)
<b>Summe</b>	565	344 (60,9)	221 (39,1)

## 4.3 Patienten mit STEMI

### 4.3.1 Zeitintervalle

Im Mittelpunkt einer optimalen Versorgung von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt steht die schnellstmögliche und dauerhafte Revaskularisation der infarktrelevanten Koronararterie. Daher ist den therapeutischen Zeitintervallen von Schmerzbeginn, über die primäre Diagnose eines Myokardinfarktes bis hin zur erfolgreichen Revaskularisation besondere Bedeutung zuzumessen (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Diagnostische und therapeutische Zeitintervalle von 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk (ZG: Zentrumsgruppe, TG: Transfergruppe)**

	ZG	TG	P
<b>Patienten (n)</b>	532	490	n.s.
<b>Intervall Beschwerdebeginn – primäre Krankenhausaufnahme (min)</b>	200 (±65)	205 (±63)	n.s.
<b>Intervall Notarzt – primäre Krankenhausaufnahme (min)</b>	35 (±33)	42 (±38)	n.s.
<b>Intervall: Transport peripheres KH- Zentrum (min)</b>		56 (±42)	
<b>Intervall: door-to-balloon (min)</b>	42 (±22)	28 (±24)	0,04
<b>Beschwerdebeginn-Ballon (min)</b>	242	289	n.s.
<b>Differenz (min)</b>		+47	

Im Drip&Ship Netzwerk erfolgte die primäre Krankenhausaufnahme der Patienten mit STEMI durchschnittlich etwa 3,5 Stunden nach Beschwerdebeginn. Hiervon entfielen nach Sicherung der Diagnose eines STEMI 35 Minuten bei Patienten der Zentrumsgruppe und 42 Minuten bei Patienten der Transfergruppe auf die primäre Notarztversorgung und den Transport ins primär versorgende Krankenhaus. Der Transfer peripherer Patienten mit STEMI ins interventionelle Zentrum, einschließlich Organisation des Transports, benötigte 56 (±42) Minuten. Die große Streuung der Zeitintervalle transferierter Patienten resultiert insbesondere aus der Organisation eines Sekundärtransportes, welche nicht in jedem Transferhaus optimiert war. So betrug die mittlere Transferdauer für Patienten aus dem nächstgelegenen und nur 2 km entfernten Krankenhaus 35 Minuten, aus den 30fach entfernten Krankenhäusern lediglich zusätzlich weitere 30-40 Minuten (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Entfernung der im Netzwerk verlegenden Krankenhäuser und für den Transfer von Patienten mit STEMI zur primären PCI benötigtes Zeitintervall**

Verlegendes Krankenhaus	Entfernung zum PCI Zentrum (km)	Transportintervall (min)
Klinikum Südstadt Rostock	2	35 ( $\pm$ 19)
KMG Klinik Güstrow	39	52 ( $\pm$ 32)
Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten	32	50 ( $\pm$ 30)
Warnow-Klinik Bützow	40	55 ( $\pm$ 29)
DRK-Krankenhaus Teterow	61	75 ( $\pm$ 58)
Hanse-Klinikum Wismar	61	66 ( $\pm$ 43)
Krankenhaus Bad Doberan	18	48 ( $\pm$ 22)

Insgesamt resultierte für die transferierten Patienten ein Transport/PCI-Intervall vom primär aufnehmenden Krankenhaus bis zur PCI von  $84 \pm 47$  Minuten, bei einer Spanne von 25–145 Minuten. Addiert man die zusätzliche Transferzeit von der Primärdiagnose des ACS durch den Notarzt bis zur Erstaufnahme im primär versorgenden peripheren Krankenhaus resultiert ein Gesamtintervall vom ärztlichen Erstkontakt bis zur erfolgreichen Revaskularisation von  $126 \pm 43$  Minuten.

**Tabelle 20: Transport/PCI-Zeitintervall für transferierte Patienten im Drip&Ship Netzwerk**

Zeitintervall (min)	% der Patienten
>120	9
>90-120	18
>60-90	43
>30-60	22
<30	8

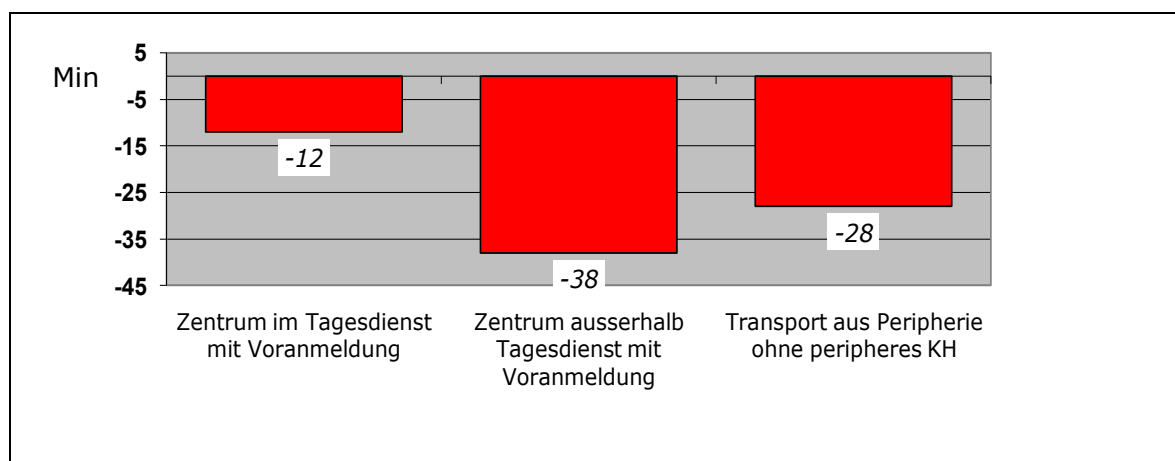
Letztlich verblieben lediglich 27% der transferierten Patienten außerhalb des in den aktuellen Leitlinien geforderten Zeitintervalls der noch akzeptablen Verzögerung durch eine primäre PCI gegenüber einer möglichen stationären Lysetherapie von maximal 90 Minuten (Tabelle 20) und 29% der transferierten Patienten außerhalb des geforderten Intervalls zwischen ärztlichen Erstkontakt bis zur erfolgreichen Revaskularisation der IRA von 120 Minuten (Tabelle 21).

**Tabelle 21: Zeitintervall Erstkontakt-erfolgreiche PCI für transferierte Patienten im Drip&Ship Netzwerk**

<b>Zeitintervall (min)</b>	<b>% der Patienten</b>
>180	6
>120-180	23
>90-120	46
>60-90	20
>30-60	5

#### **4.3.2 Reduktion der Zeitintervalle**

Die Reduktion der therapeutischen Zeitintervalle ist mit einer Verbesserung der Prognose von STEMI-Patienten assoziiert und steht daher im Focus der interventionellen Therapie des akuten Myokardinfarktes. Als Werkzeuge zur Reduktion der Zeitintervalle im Drip&Ship Netzwerk wurden ein einheitlicher Therapiefad für alle im Netzwerk behandelten Patienten festgelegt, eine Infarkt-Hotline eingerichtet und die Notärzte zunehmend zum direkten Transport auswärtiger Patienten ins interventionelle Zentrum unter Umgehung eines primären nichtinterventionellen Krankenhauses angehalten. Durch eine obligatorische Voranmeldung der Patienten via Hotline und die dadurch mögliche sofortige Präsenz eines erfahrenen Herzkatheter-Teams mit einer freigehaltenen Herzkatheteranlage im und außerhalb des Regeldienstes, gelang es die door-to-balloon Zeit angemeldeter Patienten gegenüber nicht vorangemeldeter Patienten im Tagesdienst um 12, außerhalb des Tagesdienstes bzw. am Wochenende um 38 Minuten zu reduzieren. Durch einen direkten Transport der Infarkt-Patienten unter Umgehung eines peripheren nicht-interventionellen Zentrums konnte eine Reduktion der Erstkontakt-PCI-Zeit um durchschnittlich 28 Minuten erzielt werden (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Reduktion der door-to-balloon-Zeit bzw. Erstkontakt-PCI-Zeit durch Voranmeldung der STEMI-Patienten und direkten Transport ins PCI-Zentrum**

### 4.3.3 Sicherheit des interhospitalen Patiententransfers

Komplikationen während des Transportes der Patienten mit STEMI zum interventionellen Zentrum waren äußerst selten. Lediglich 2 der 490 transferierten Patienten (0,4%) verstarben auf dem Weg ins interventionelle Zentrum; ein Patient infolge myogener Pumpinsuffizienz, ein zweiter infolge einer elektromechanischen Entkopplung. Bei weiteren 8 Patienten (1,6%) waren auf dem Transfer zusätzliche lebenserhaltende Intensivmaßnahmen in Form einer erfolgreichen Defibrillation infolge Kammerflimmern bei 6 Patienten bzw. einer alleinigen oder additiven Intubation/Beatmung bei 4 Patienten notwendig. Bradykardie-assoziierte Notfallsituationen während des Transportes, welche einer akuten internen oder externen Stimulation bedürft hätten, waren nicht zu verzeichnen.

### 4.3.4 Koronarbefund und PCI

528 (99,2%) Patienten der Zentrums- und 486 (99,3%) Patienten der Transfergruppe mit ST-Hebungsinfarkt wurden einer diagnostischen Koronarangiographie unterzogen; 94,8% der Patienten der Zentrumsgruppe sowie 95,1% der Patienten der Transfergruppe mittels primärer Infarkt-PCI therapiert. Bei 58,8% der angiographierten Patienten der Zentrumsgruppe und 61% der Patienten der Transfergruppe fand sich eine koronare



Eingefäßerkrankung, 41,2% bzw. 39,0% der Patienten zeigten eine Mehrgefäßerkrankung. Die primäre PCI erfolgte bei 96,3% bzw. 96,0% der Patienten unter der additiven Therapie mit einem GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten; es wurden bei der primären PCI durchschnittlich pro Patient 1,3 Stenosen mit 1,2 Stents pro Stenose dilatiert. Bei 86,8% der interventionell behandelten Zentrums- und 86,0% der Transferpatienten wurde nach primärer PCI ein normalisierter TIMI 3-Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie (IRA) erreicht. 9,1% bzw. 9,7% der Patienten zeigten nach der Infarkt-PCI einen suboptimalen TIMI 2-Fluss. Bei 4,1% der Zentrums- und 4,3% der Transferpatienten konnte mit einem postinterventionell resultierendem TIMI 1- bzw. TIMI 0-Fluss keine effiziente Revaskularisation der IRA erzielt werden. Ein primär operative Therapie erfolgte bei 16 Patienten der Zentrums- und 10 der Transfergruppe, hierbei bei 6 bzw. 4 Patienten sofort nach diagnostischer Koronarangiographie, bei den anderen Patienten in einem zeitnahen Intervall.

**Tabelle 22: Revaskularisationsmaßnahmen, primäre PCI mit additiver Therapie und akuten Ergebnissen bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt im Drip&Ship Netzwerk (ZG: Zentrumsgruppe, TG: Transfergruppe)**

	ZG	TG	P
Patienten (n)	532	490	n.s.
Primäre PCI (n,%)	495 (94,8)	466 (95,1)	n.s.
GP I Ib/IIIa (n,%)	477 (96,3)	447 (96,0)	n.s.
- Abciximab (n, %)	380 (81,4)	291 (65,1)	<0,05
- Tirofiban (n, %)	87 (18,6)	156 (34,9)	0,06
Eingefäßerkrankung (n,%)	291 (58,8)	284 (61,0)	n.s.
Mehrgefäßerkrankung (n, %)	204 (41,2)	182 (39,0)	n.s.
PCI-Stenosen (n)	1,30 ± 0,57	1,29 ± 0,54	n.s.
TIMI-3 Fluss nach PCI (n, %)	428 (86,8)	401 (86,0)	n.s.
TIMI-2 Fluss nach PCI (n,%)	44 (9,1)	45 (9,7)	n.s.
TIMI-1 Fluss nach PCI (n,%)	9 (1,6)	8 (1,9)	n.s.
TIMI-0 Fluss nach PCI (n,%)	14 (2,5)	12 (2,4)	n.s.
Primär ACB (n,%)	16 (2,2)	10 (2,0)	n.s.
Primär medikamentös (n,%)	21 (3,0)	14 (2,8)	n.s.
-keine Angiographie (n,%)	4 (0,8)	4 (0,7)	n.s.
-Angio/kein PCI/ACB (n,%)	17 (2,2)	10 (2,1)	n.s.

17 STEMI-Patienten der Zentrumsgruppe und 10 der Transfergruppe verblieben bei zumeist kleinem und sehr schmallumigen Zielgefäß ohne akute interventionelle oder operative Maßnahme (Tabelle 22).

#### 4.3.5 Einfluss der Vortherapie mit einem GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten

Optional konnten die Patienten mit ST-Hebungsinfarkt vor Transfer im Netzwerk mit einem GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten vorbehandelt werden. Insgesamt wurde hiervon bei 242 / 490 Patienten (49,4%) Gebrauch gemacht. 136 Patienten erhielten vor dem Transfer zur PPCI Abciximab, weitere 106 Tirofiban. 248 weitere STEMI-Patienten wurden unter der alleinigen Standardtherapie mit Heparin transferiert. Bei der primären Koronarangiographie zeigten die mit dem GP I Ib/IIIa-Rezeptor-Antagonisten vorbehandelten STEMI-Patienten einen signifikant besseren Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie bei STEMI <6h bereits vor PPCI (Tirofiban 22,3% und Abciximab 25,6% vs. Heparin 14,7%,  $p < 0,05$ ). (Tabelle 23)

**Tabelle 23: Einfluss der Vortherapie mit den GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban und Abciximab vor Transfer im Netzwerk auf die Patency in der IRA vor PCI**

Vortherapie	TIMI 3 Fluss in der IRA (%)
Heparin	14,7
Tirofiban	22,3*
Abciximab	25,6*#

(\*  $p < 0,05$  Abciximab und Tirofiban vs. Heparin; #  $p = n.s.$  Abciximab vs. Tirofiban)

Patienten mit STEMI >6h profitierten hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit TIMI 3 Fluss in der IRA vor PCI nicht von einer Vortherapie mit einem GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten. Desgleichen fand sich kein Unterschied zwischen den Patienten beider Gruppen hinsichtlich der TIMI-3 Flussrate in der IRA nach abgeschlossener PCI. Hierbei zeigten jedoch tendenziell die Patienten mit GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Vorbehandlung einen verbesserten Myocardial blush grade nach abgeschlossener primärer PCI (56,2 zu 52,5% der

auswertbaren Patienten) sowie eine bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (0,46 zu 0,42) sowie verringerte Mortalität (5,6 zu 6,2%) im 6 Monats-Verlauf. Eine vermehrte Anzahl bedeutsamer Blutungen durch die GP Iib/IIIa Rezeptor Antagonisten Vorbehandlung war hingegen nicht zu verzeichnen. (Tabelle 24)

**Tabelle 24: Einfluss einer Vortherapie mit einem GP Iib/IIIa Rezeptor-Antagonisten auf koronaren Fluss, PCI-Ergebnis und Prognose von transferierten Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk**

	<b>GP Iib/IIIa vor Transfer</b>	<b>GP Iib/IIIa im PCI-Krankenhaus</b>	p
Patienten (n)	242	205	
TIMI 3 Fluss vor PCI (STEMI<6h) (%)	23,4	14,7	0,031
TIMI 3 Fluss vor PCI (STEMI>6h) (%)	17,1	15,2	n.s.
TIMI 3 Fluss nach PCI (%)	86,3	85,3%	n.s.
MBG 3 nach PCI n/N (%)	105/187 (56,2)	80/153 (52,4)	0,07
TIMI major Blutungen (n, %)	3 (1,05)	2 (0,97)	n.s.
LV-EF nach 6 Monaten	0,46 ( $\pm$ 0,10)	0,42 ( $\pm$ 0,11)	0,085
Mortalität 6-Monate (n, %)	16 (5,6)	13 (6,2)	n.s.

#### **4.3.6 Myokardinfarktgröße, Komplikationen sowie Kurz- und Langzeit-Verlauf nach primärer PCI**

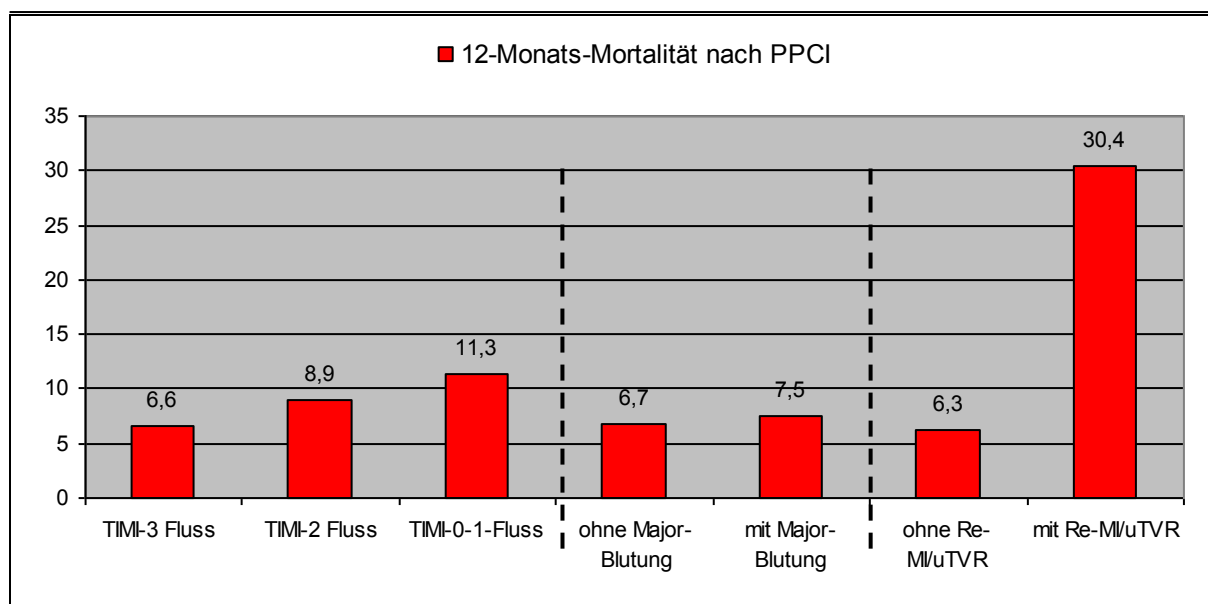
Die Größe des Myokardinfarktes wurde anhand der Myokard-Nekroseparameter (maximale CK und CKMB) im Akutverlauf, sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach 6 Monaten eruiert. Hierbei wurden CK und CKMB nach primärer PCI 4-stündlich bis zum Erreichen des Maximalwertes bestimmt. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte teilweise mittels Echokardiographie oder, wenn durchgeführt mittels koronarangiographischer Lävokardiographie.

Hinsichtlich der Nekroseparameter fanden sich zwischen den Patienten beider Gruppen keine Unterschiede bezüglich der maximalen CK (TG vs. ZG: 2.410 vs. 2.390 U) und CKMB (280 vs. 255 U). Desgleichen fand sich keine

Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (0,42 vs. 0,46) und des NYHA-Stadiums der Patienten beider Gruppen nach 6 Monaten. Jedoch zeigten die innerhalb der ersten 6 Monate verstorbenen Patienten häufiger eine Mehrgefäßerkrankung, eine signifikant höhere CK max. (5.755 vs. 1.995 U,  $p=0,001$ ) und eine reduzierte postinfarzielle linksventrikuläre EF (0,27 vs. 0,41,  $p=0,003$ ) gegenüber überlebenden Patienten.

Keine Unterschiede zwischen den Patienten beider Gruppen fanden sich bezüglich der Gesamtmortalität nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten (ZG vs. TG: 30 Tage: 5,2 vs. 4,9%, 6 Monate: 6,3 vs. 6,0%, 12 Monate: beide 7,1%) sowie bezüglich der Häufigkeit schwerer Blutungen, Re-Infarkten und notwendiger erneuter dringlicher Revaskularisationen (TVR) der infarktrelevanten Koronararterie. Patienten mit TVR der IRA hatten innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexereignis in beiden Gruppen eine signifikant schlechtere 12-Monats-Prognose (Mortalität: 30,4 vs. 6,3%,  $p<0,001$ ). Auch bei primär nichterfolgreicher PCI mit abschließendem TIMI 0- oder 1-Fluss in der IRA verschlechterte sich die 12-Monats-Prognose signifikant (Mortalität: 11,3 vs. 6,6%,  $p<0,05$ ). Interessanterweise fand sich jedoch keine signifikante Erhöhung der Mortalität bei den Patienten mit einem Major-Blutungsereignis. (Tabelle 26)

Desweiteren fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schlaganfallhäufigkeit von Patienten mit oder ohne Transfer vor PPCI.



**Abbildung 6: 12-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von PCI-Erfolg und Komplikationsrate**

**Tabelle 25: Infarktgröße anhand von Myokard-Nekrose und LV-EF, Mortalität im Kurz- und Langzeit-FU sowie Komplikationshäufigkeit bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk (ZG: Zentrumsgruppe, TG: Transfergruppe)**

	ZG	TG	P
Patienten (n)	532	490	n.s.
Patienten mit 12-Mo-FU (n, %)	495 (93,1)	466 (95,1)	n.s.
CK (U/l)	2390 ± 2425	2410 ± 2410	n.s.
CK MB (U/l)	255 ± 220	288 ± 266	n.s.
TIMI major Blutung (N/n, %)	6/532 (1,1)	5/490 (1,0)	n.s.
TIMI minor Blutung (N/n, %)	23/532 (4,3)	22/490 (4,5)	n.s.
Re-MI/dringliche Revaskularisation 30 Tage (n, %)	7/532 (1,3)	6/490 (1,2)	n.s.
Mortalität: 30 Tage (N/n, %)	26/532 (4,9)	23/490 (4,7)	n.s.
Mortalität: 6 Monate (N/n, %)	31/502 (6,2)	28/470 (6,0)	n.s.
Mortalität: 12 Monate (N/n, %)	35/495 (7,1)	33/466 (7,1)	n.s.
Apoplex: 30 Tage (N/n, %)	3/532 (0,6)	3/490 (0,6)	n.s.
Apoplex: 6 Monate (N/n, %)	5/502 (1,0)	5/470 (1,1)	n.s.
Apoplex: 12 Monate (N/n, %)	6/495 (1,2)	7/466 (1,5)	n.s.
LV-EF nach 6 Monaten	0,45 ± 0,25	0,43 ± 0,23	n.s.
NYHA-Stadium nach 6 Monaten	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	n.s.

**Tabelle 26: 12-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von PCI-Erfolg und Komplikationsrate bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk**

Patienten mit	12-Monats-Mortalität (n, %)	P
Erfolgreicher PCI (TIMI 3-Fluss) (n=829)	55 (6,6%)	
suboptimaler PCI (TIMI 2-Fluss) (n=89)	8 (8,9%)	
Nichterfolgreicher PCI (TIMI 0-1-Fluss) (n=43)	5 (11,3%)	<0,05
Kein Major Blutungsereignis (n=915)	60 (6,7%)	
TIMI Major-Blutung (n=107)	8 (7,5%)	0,36
Kein Re-MI/dringliche Revaskularisation (n=1009)	64 (6,3%)	
Re-MI/dringliche Revaskularisation (n=13)	4 (30,4%)	<0,001

## **4.4 Der Einsatz unterschiedlicher Dosierungen von Tirofiban bei Patienten mit ACS**

### **4.4.1 Demographie und interventionelle Ergebnisse**

In diese Substudie des Drip&Ship-Registers wurden 149 Patienten mit Low-dose-Bolus- (LDB) und 140 Patienten mit High-dose-Bolus-Dosierung (HDB) Tirofiban eingeschlossen. Die einzelnen Patientengruppen wurden sukzessive durch eine Änderung des Therapiestandards der Abteilung rekrutiert und retrospektiv ausgewertet.

Demographie und Komorbidität des Patientenkollektivs sind im Kapitel 3.3.2 dargestellt, wobei die LDB-Therapiegruppe signifikant mehr Patienten mit STEMI als die HDB-Gruppe aufzeigte. Über 50% der Patienten beider Gruppen wurden einer primären PCI bei Vorliegen einer thrombusreichen Stenose unterzogen bzw. wiesen komplexe Stenosen auf. Der transfemorale Zugangsweg wurde bei 94,3 bzw. 95,3% der Patienten in beiden Gruppen bevorzugt.

In der Regel erfolgte nach abgeschlossener primärer PCI der Gefäßverschluss der Punktionsstelle der Arteria femoralis mittels eines Verschlusssystems (95,4 vs. 93,7% der Femoralis-Patienten), wobei überwiegend das auf der Kombination von einem Glukoseanker und Fibrinkleber beruhende Angioseal™ System zum Einsatz kam (Tabelle 27).

Die begleitende periinterventionelle Antikoagulation erfolgte überwiegend mit unfraktioniertem Heparin. In ca. 10% der Fälle kam alternativ niedermolekulares Heparin zum Einsatz. Nach PCI wurde die Tirofiban-Therapie mittels Erhaltungsinfusion durchschnittlich für 17,4 Stunden in der HDB- und 17,6 Stunden in der LDB-Gruppe fortgesetzt.

Bezüglich der kardiovaskulären Medikation fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der dualen antithrombozytären Therapie mit ASS und Clopidogrel/Ticlopidin bzw. des Einsatzes von  $\beta$ -Blockern, ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Blocker und Statine wurden signifikant häufiger in der Hoch-Dosis-Bolusgruppe eingesetzt (ACE-I/ATB: 82,1 vs. 66,4%,  $p=0,01$ ; CSE-Inhibitor: 93,6 vs. 83,9%,  $p=0,03$ ). (Tabelle 28)

### **4.4.2 Effizienz der beiden unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen**

Als Effizienz-Endpunkte wurden solche definiert, die die antiaggregatorischen Eigenschaften der Medikation charakterisieren.

**Tabelle 27: Ergebnisse der initialen Koronarangiographie, Ziel-Läsion und PCI bei 289 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und begleitender High-dose-Bolus (HDB) oder Low-dose-Bolus (LDB) Therapie Tirofiban**

	<b>HDB</b>	<b>LDB</b>	<b>P</b>
Patienten (n)	140	149	n.s.
STEMI (n, %)	40 (28)	65 (44)	0,001
NSTEMI (n, %)	72 (52)	42 (28)	0,001
IAP (n, %)	28 (20)	42 (28)	0,002
<b>PCI-Gefäß:</b>			
LCA-Hauptstamm (n, %)	2 (1,42)	1 (1,34)	n.s.
RIVA (n, %)	57 (40,7)	59 (39,5)	n.s.
RCX (n, %)	32 (24,2)	38 (25,5)	n.s.
RCA (n, %)	49 (35,0)	50 (33,5)	n.s.
<b>Stenose typ:</b>			
C (n, %)	60 (42,8)	59 (39,6)	n.s.
B2 (n, %)	53 (37,8)	56 (37,6)	n.s.
B1 (n, %)	22 (15,7)	30 (20,1)	n.s.
<b>Arterieller Zugang:</b>			
Femoral (n, %)	132 (94,3)	142 (95,3)	n.s.
Radial (n, %)	6 (4,3)	5 (3,6)	n.s.
Brachial (n, %)	2 (1,3)	2 (1,3)	n.s.
<b>Begleitende Antikoagulation:</b>			
UFH (n, %)	124 (88,6)	137 (91,9)	n.s.
LWMH (n, %)	16 (11,4)	12 (8,1)	n.s.
Dauer Tirofiban-Infusion (h)	17,4 ± 6,8	17,6 ± 7,1	n.s.
Behandelte Stenosen (n)	1,30 ± 0,57	1,29 ± 0,52	n.s.
Stenosegrad vor PCI (%)	89,6 ± 8,8	88,0 ± 10,2	n.s.
Stenosegrad nach PCI (%)	5,5 ± 5,8	6,5 ± 4,9	n.s.
Femorales Verschluss-System (n/N, %)	126/132 (95,4)	133/142 (93,7)	n.s.

Obwohl die LDB-Gruppe noch einen tendenziell besseren TIMI-Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie nach diagnostischer Koronarangiographie (vor PPCI) aufzeigte, wiesen die Patienten mit HDB-Behandlung nach erfolgter PPCI den signifikant besseren TIMI Fluss in der IRA auf (2,86 vs. 2,55,  $p=0,05$ ). Desgleichen fand sich in der HDB-Gruppe häufiger ein Myocardial blush grade 3 sowie ein geringerer Anstieg der infarktassoziierten Myokard-Nekroseparameter CK und CKMB max. nach PPCI. So betrug der maximale CK-Wert in der LDB-Gruppe durchschnittlich 1.514 gegenüber 1.075 U/l in der HDB-Gruppe ( $p=0,02$ ), sowie die maximale CKMB 163,3 vs. 127,5 U/l ( $p=0,04$ ) (Tabelle 29).

**Tabelle 28: Kardiovaskulär-relevante Krankenhaus Medikation bei 289 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk mit begleitender Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB) Therapie Tirofiban**

	HDB	LDB	P
Patienten (n)	140	149	n.s.
ASS (n, %)	138 (98,5)	146 (97,9)	n.s.
Clopidogrel/Ticlopidin (n, %)	140 (100)	149 (100)	n.s.
$\beta$ -Blocker (n, %)	128 (91,4)	129 (86,6)	n.s.
ACE-I/AT-B (n, %)	115 (82,1)	99 (66,4)	0,01
CSE-Inhibitor (n, %)	131 (93,6)	125 (83,9)	0,03

**Tabelle 29: Effizienz-Endpunkte bei 189 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB)-Therapie Tirofiban**

	HDB	LDB	P
Patienten (n)	140	149	n.s.
TIMI Fluss Grad vor PCI	1,44 $\pm$ 1,25	1,71 $\pm$ 1,23	0,08
TIMI Fluss Grad nach PCI	2,86 $\pm$ 0,35	2,55 $\pm$ 0,52	0,05
MBG 3 nach PCI (n/N, %)	49/84 (58,3)	34/68 (50,0)	0,04
CK max (U/l)	1514 $\pm$ 350	1075 $\pm$ 428	0,02
CKMB max (U/L)	163,3 $\pm$ 28,4	127,5 $\pm$ 32,7	0,04
Bail-out Wechsel auf Abciximab (n, %)	0	4 (2,6)	0,01
Re-Myokardinfarkt (n, %)	2 (1,4)	2 (1,3)	n.s.
Akute TVR/Stentthrombose (n, %)	2 (1,4)	3 (2,0)	n.s.
Mortalität: 30 Tage (n, %)	4 (2,8)	5 (3,6)	n.s.



Weiterhin sahen sich die Untersucher gezwungen infolge einer Bail-out-Situation mit klinisch ungenügenden therapeutischen Effekts der Tirofiban-Medikation (Thrombuspersistenz, periphere Embolisation, no-reflow/slow-flow-Phänomen) während der PPCI bei 4 Patienten der LDB-Gruppe das antithrombotische Therapiekonzept auf Abciximab umzustellen. Bei Patienten der HDB-Gruppe fand sich ein solcher, im Ermessen des jeweilig behandelnden Arztes stehender Therapiewechsel nicht.

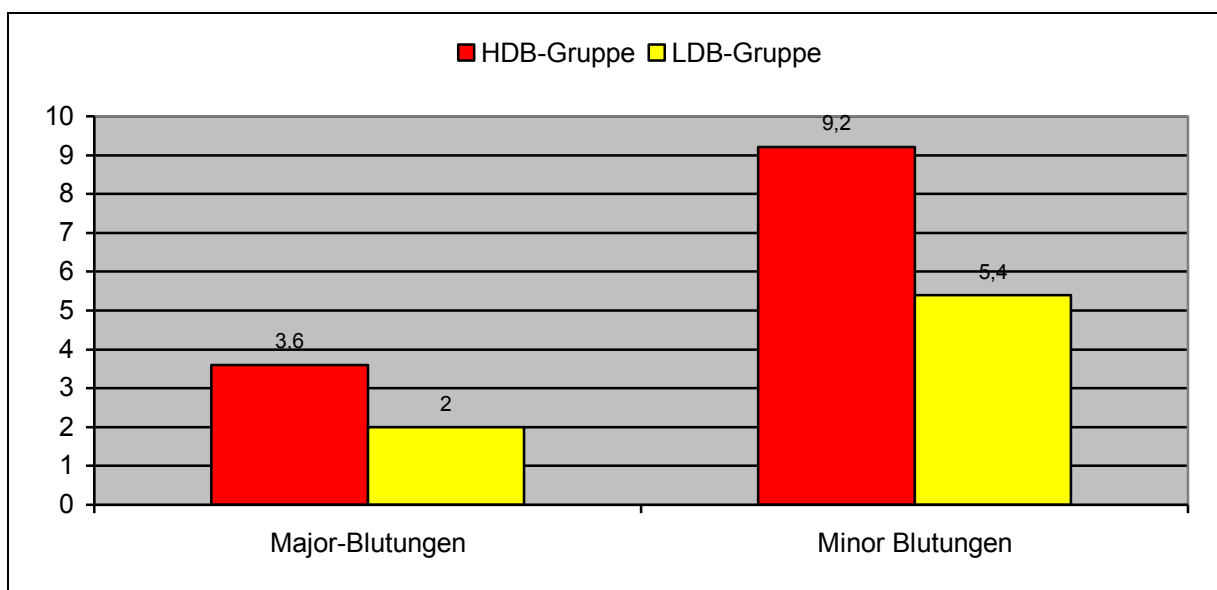
#### **4.4.3 Blutungskomplikationen der Patienten mit unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen**

Blutungskomplikationen traten in beiden Patientengruppen insgesamt nur selten auf, wobei im Vergleich zur LDB-Gruppe bei Patienten mit Hoch-Dosis-Therapie Tirofiban häufiger Minor-, jedoch eine statistisch nicht unterschiedliche Anzahl von Major-Blutungskomplikationen zu verzeichnen waren. Insgesamt registrierten wir 5 Major-Blutungen bei den HDB- und 3 bei den LDB-Patienten. Hierunter fanden sich keine intrakranielle Blutungen. Je 2 Patienten der HDB-Gruppe verzeichneten Major-Blutungen aus der Punktionsstelle sowie dem Gastro-Intestinaltrakt, 1 Patient eine retroperitoneale Major-Blutung.

In der LDB-Gruppe fand sich jeweils eine Major-Blutung aus der Punktionsstelle, gastrointestinal und retroperitoneal. Minor-Blutungen fanden sich mit einer etwa 70% höheren Minor-Blutungsrate signifikant häufiger in der HDB-Therapiegruppe. 3 Patienten der HDB- und 2 Patienten der LDB-Gruppe benötigten Bluttransfusionen, kein Patient verstarb infolge einer Blutungskomplikation. Keine Unterschiede fanden sich bezüglich der Inzidenz von Pseudoaneurysma und A-V-Fisteln im Bereich der Punktionsstelle beider Untersuchungsgruppen (Tabelle 30).

**Tabelle 30: Komplikations-/Blutungs-Endpunkte bei 189 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB)-Therapie Tirofiban**

	HDB	LDB	P
Patienten (n)	140	149	n.s.
TIMI major Blutung (n, %)	5 (3,6)	3 (2,0)	0,08
intrakraniell (n)	0	0	
gastro-intestinal (n)	2	1	
retroperitoneal (n)	1	1	
Punktionsstelle	2	1	
TIMI minor Blutung (n, %)	13 (9,2)	8 (5,4)	0,029
Gastrointestinal (n)	4	2	
Retroperitoneal (n)	1	1	
Epistaxis (n, %)	2	2	
Punktionsstelle	6	3	
Transfusionsbedürftige Blutungen (n, %)	3 (2,1)	2 (1,35)	n.s.
PSA (n, %)	2 (1,4)	3 (2,0)	0,32
AV-Fistel (n,%)	2 (1,4)	2 (1,35)	0,33



**Abbildung 7: Blutungs-Endpunkte bei 189 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB)-Therapie Tirofiban**

#### 4.4.4 Deskriptive Analyse des Einflusses der verschiedenen Risikofaktoren auf die Blutungshäufigkeit

Eine multivariate Varianzanalyse des Einflusses der verschiedenen Risikofaktoren auf die organ- und punktionsstellenbezogene Blutungshäufigkeit war aufgrund der insgesamt zu niedrigen Anzahl von Blutungen nicht möglich. Somit erfolgte die Dokumentation der deskriptiven Analyse durch Angabe der Häufigkeiten der Blutungskomplikationen bei den aufgeführten Risikomerkmale (Tabelle 31).

**Tabelle 31: Organ- und Punktionsstellen-bezogen Blutungshäufigkeit von 289 ACS Patienten mit primärer PCI unter begleitender Therapie mit Tirofiban**

Merkmal	Organbezogene Blutungen			Punktionsstellenbezogene Blutungen		
	n	%/n	%/gesamt	n	%/n	%/gesamt
Diabetes mellitus	2	2,9	0,74	9	13,0	3,3
Geschlecht						
männlich	4	2,1	1,5	13	6,8	4,8
weiblich	3	3,8	1,1	8	10,3	3,0
Alter						
<70 LJ	4	2,3	1,5	12	6,9	4,5
>70 LJ	3	3,2	1,1	9	9,5	3,4
BMI						
< 25kg/m <sup>2</sup>	1	2,0	0,4	5	10,2	1,9
>25kg/m <sup>2</sup>	6	2,7	2,2	16	7,3	6,0
Hypertonus	6	3,2	2,3	17	9,1	6,3
Niereninsuffizienz	3	5,3	1,1	5	8,8	1,9
Thrombozyten						
<150 10 <sup>9</sup> /l	0			3	21,4	2,4
>150 10 <sup>9</sup> /l	5	4,6	4,1	12	11,0	9,8

Bezüglich der beobachteten Organblutungen ließen sich im Vergleich tendenziell erhöhte Blutungsraten bei Frauen, älteren Patienten sowie bei

Patienten mit einer Niereninsuffizienz und Hypertonus feststellen. BMI und Thrombozytopenie zeigten hingegen keine vermehrte organbezogene Blutungsneigung. Bezüglich der Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle fand sich ein prozentual deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei Frauen, älteren Patienten, Patienten mit einem niedrigen BMI, mit Niereninsuffizienz sowie arteriellem Hypertonus. Die häufigsten Blutungskomplikationen wiesen jedoch mit 13% Risiko punktionsbedingter und 3% organbedingter Blutungskomplikationen Patienten mit Diabetes mellitus auf.

#### **4.4.5 30 Tage Follow-up nach primärer PCI eines ACS und unterschiedlichen Dosierungen Tirofiban**

Hinsichtlich der evidenten Endpunkte Tod, akute und subakute Stentthrombose, Reinfarkt bzw. einer notwendigen akuten Revaskularisation der Zielarterie fanden sich im 30 Tage Follow-up, bei leichten Vorteilen für die HDB-Patienten, keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen. (Tabelle 29)

### **4.5 Einfluss einer begleitenden Aspirations-Thrombektomie auf das Ergebnis der primären PCI bei Patienten mit ACS**

#### **4.5.1 Demographie und interventionelle Charakteristik des Patientenkollektivs**

50 Patienten mit ACS wurden vor primärer PCI einer thrombusreichen Zielläsion der infarktrelevanten Koronararterie einer Aspirationsthrombektomie unterzogen (Gruppe 1) und retrospektiv mit 50 gematchten Patienten aus dem Drip&Ship Register verglichen, bei denen eine Thrombektomie geplant, aber infolge verschiedener anatomischer (z.B. gewundenem oder kalzifiziertem Zugangsweg) und interventioneller Gründe (z.B. 2 Führungsdrähte in Bifurkationsstenosen bei 6 French PCI-Katheter) nicht erfolgreich durchzuführen war (Gruppe 2). In Gruppe 1 befand sich ein Patient mit einer Zielläsion des LCA-Hauptstammes, in beiden Gruppen je ein Patient mit Intervention an einem venösen Bypassgefäß.

Der Anteil von Patienten mit moderat oder stark gewundenem Zielgefäß war in der Gruppe der Patienten ohne Thrombektomie infolge der o.g.

Patientenselektion signifikant höher (44 vs. 30%,  $p=0,03$ ), die durchschnittliche Thrombuslast geringfügig höher bei den Patienten mit Thrombektomie (4,3 vs. 3,6,  $p=n.s.$ ) (Tabelle 32)

**Tabelle 32: Baseline: Koronarangiographie-Ergebnis, Thrombuslast und TIMI-Fluss im Zielgefäß vor primärer PCI bei 100 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Ziel-Läsion mit (Gruppe 1) oder ohne Aspirations-Thrombektomie (Gruppe 2)**

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Patienten (n)	50	50	n.s.
Zielgefäß/IRA			
LCA-Hauptstamm (N/n,%)	1/50 (2,0)	0/50	
RIVA (N/n,%)	19/50 (38,0)	15/50 (30,0)	n.s.
RCX (N/n,%)	12/50 (24,0)	14/50 (28,0)	n.s.
RCA (N/n,%)	17/50 (34,0)	20/50 (40,0)	n.s.
Venenbypass (N/n,%)	1/50 (2,0)	1/50 (2,0)	n.s.
Gewundenes Zielgefäß (N/n, %)	15/50 (30,0)	22/50 (44,0)	0,03
Gefäß-Diameter (mm)	3,23 ± 0,48	3,11 ± 0,5	n.s.
Thrombuslast (Grade) vor PCI			
Thrombuslast (Grade)	3,85 ± 1,30	4,29 ± 0,81	0,16
Kein Thrombus (N/n,%)	0/50 (0)	0/50 (0)	
Grade 1 (N/n,%)	3/50 (6,0)	0 (0,0)	
Grade 2 (N/n,%)	5/50 (13,0)	0/50 (0,0)	
Grade 3 (N/n,%)	9/50 (18,0)	10/50 (20,0)	
Grade 4 (N/n,%)	10/50 (20,0)	14/50 (28,0)	
Grade 5 (N/n,%)	23/50 (46,0)	26/50 (52,0)	
TIMI Fluss vor PCI			
TIMI Fluss (Grade)	0,84 ± 1,1	1,18 ± 1,05	0,11
0 (N/n,%)	30/50 (60,0)	19/50 (38,0)	
1 (N/n,%)	9/50 (18,0)	8/50 (16,0)	
2 (N/n,%)	6/50 (12,0)	18/50 (36,0)	
3 (N/n,%)	5/50 (10,0)	5 (10,0)	

#### 4.5.2 Effizienz und Komplikationen der Aspirations-Thrombektomie

Bei 46/50 (92,0%) der Patienten der Gruppe 1 war der Aspirationskatheter erfolgreich applizierbar, die Aspirationsthrombektomie durchführbar und das Device unkompliziert wieder zurückzuführen. Bei 4 Patienten war eine Applikation des Thrombektomiekatheters infolge der gewundenen Anatomie des Zugangsgefäßes (2 Patienten) bzw. der misslungenen Passage der Zielläsion (2 Patienten) nicht möglich. Makroskopisch sichtbare Thrombusbestandteile im gefilterten Aspirat fanden sich nachfolgend bei 43/46 (93,5%) der Patienten (Tabelle 33).

**Tabelle 33: Erfolgsrate des Aspirations-Thrombektomie-Katheters bei 50 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Ziel-Läsion (Gruppe 1: Patienten mit Thrombektomie)**

	<b>Gruppe 1 (n=50)</b>
Device Success (N/n,%)	46/50 (92,0)
- erfolgreiche Applikation (N/n,%)	46/50 (92,0)
- erfolgreiche Aspiration (N/n,%)	46/46 (100)
- erfolgreicher Rückzug (N/n,%)	46/46 (100)
Angiographisch geschätzte Thrombusreduktion (%)	70,0 ± 29
Sichtbare Thrombusanteile im Abwurffilter (N/n,%)	43/46 (93,5)

Die durch den jeweiligen Untersucher angiographisch geschätzte Thrombusreduktion lag bei durchschnittlich 70%. Hierdurch wurde der angiographisch eingeschätzte Grad der Thrombuslast in der Zielläsion von durchschnittlich 4,3 auf 1,8 signifikant reduziert ( $p=0,02$ ). Bei immerhin 32,6% der erfolgreich thrombektomierten Patienten war nach jeweiliger Einschätzung des Untersuchers angiographisch kein Residualthrombus mehr nachweisbar, nur bei 4 (8,6%) der Patienten musste mit einem resultierenden Thrombusgrad von 4 bzw. 5 die Thrombektomie als nicht hinreichend effizient eingeschätzt werden, wobei bei allen 4 Patienten im Aspirat Thrombusbestandteile nachgewiesen werden konnte und sie somit ebenfalls erfolgreich aspiriert wurden. Der durchschnittliche TIMI Fluss Grad der erfolgreich aspirierten Patienten

verbesserte sich von 0,82 auf durchschnittlich 2,55, wobei nur 4 (8,6%) Patienten nach Aspirationsthrombektomie einen ungenügenden TIMI-0 oder -1 Fluss, hingegen 32 (69,9%) Patienten einen wieder normalisierten TIMI-3 Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie aufzeigten (Tabelle 34).

**Tabelle 34: Thrombuslast und TIMI Fluss im Zielgefäß nach erfolgreicher Aspirations-Thrombektomie bei 46 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion (Gruppe 1: Patienten mit Thrombektomie)**

	<b>Gruppe 1</b> (n=46)
<b>Thrombuslast nach Thrombektomie (Grade)</b>	1,35 ± 1,29
- Kein Thrombus	14/46 (30,5)
- Grade 1 (n/N,%)	14/46 (30,5)
- Grade 2 (n/N,%)	11/46 (23,9)
- Grade 3 (n/N,%)	3/46 (6,5)
- Grade 4 (n/N,%)	3/46 (6,5)
- Grade 5 (n/N,%)	1/46 (2,9)
<b>TIMI Fluss (Grade)</b>	2,62 ± 0,68
- Grade 0 (n/N,%)	1/46 (2,1)
- Grade 1 (n/N,%)	3/46 (6,4)
- Grade 2 (n/N,%)	11/46 (23,9)
- Grade 3 (n/N,%)	32/46 (69,6)

Lediglich 1 Patient erlitt infolge der Anwendung des Aspirationskatheters eine Komplikation in Form einer peripheren Koronarembolie. Slow-flow oder no-reflow Phänomene traten infolge der Aspirationsthrombektomie nicht auf.

Eine abschließende Stentimplantation erfolgte bei 46/50 der Patienten der Thrombektomiegruppe und allen 50 Patienten der Vergleichsgruppe ohne Thrombektomie. 64 % der thrombektomierten und 94% der nicht thrombektomierten Patienten erhielten periprozedural zusätzlich einen GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten. Bei immerhin 26/46 (56,6%) der erfolgreich thrombektomierten, aber keinem Patient mit nicht erfolgreicher Thrombektomie (beide Gruppe 1) und nur 18/50 (36%) der Patienten ohne vorausgehende

Thrombektomie (Gruppe 2) konnte eine direkte Stentimplantation ohne vorhergehende Ballondilatation der Zielläsion erfolgen. Abschließend zeigten 45/50 (90,0%) Patienten der Thrombektomiegruppe gegenüber lediglich 46/54 (85,2%) der Vergleichsgruppe ohne Thrombektomie einen wieder normalisierten TIMI-3 Fluss im Zielgefäß, 25/42 (59,5%) versus 19/45 (42,4%) der auswertbaren Patienten einen wieder normalisierten Myocardial blush grade 3 in der infarktrelevanten Koronararterie. (Tabelle 35)

**Tabelle 35: Primäre PCI, Begleitmedikation und postprozedurales Ergebnis bei 100 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion mit (Gruppe 1) und ohne Aspirations-Thrombektomie (Gruppe 2)**

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>p</b>
Ausgangsstenose (%)	91,6 ±5,6	90,9 ±4,8	n.s.
Reststenose (%)	4,0 ±3,9	5,3 ±4,9	n.s.
GP IIb/IIIa RA (n/N, %)	35/50 (64,8%)	51/54 (94,4%)	0,03
Stent Implantation (n/N, %)	46/50 (92,0%)	54/54 (100%)	0,14
Direktes Stenting (n/N, %)	23/46 (50,0%)	18/54 (33,3%)	0,08
TIMI Fluss (Grade)	2,90 ±0,30	2,58 ±0,73	0,11
- Grade 0	0/50 (0,0%)	2 (4,0%)	
- Grade 1	0/50 (0,0%)	1 (2,0%)	
- Grade 2	5/50 (10,0%)	13 /26,0%)	
- Grade 3	49/50 (90,0%)	34/54 (68,0%)	0,01
Myocardial blush grade 3	25/42 (59,5%)	19/45 (42,4%)	0,09

Zusätzliche prozedurale Komplikationen zeigten sich in Form peripherer Koronar-Embolisationen während der Stentimplantation bei 3 Patienten mit vorausgehender Thrombektomie und 5 Patienten ohne Thrombektomie. Einen bedeutsamen Thrombus shift mit nachfolgender Flussreduktion im Hauptgefäß oder einem Seitenast verzeichnete 1 Patient der Thrombektomiegruppe und 3 Patienten der Gruppe ohne Thrombektomie. Ein slow-flow oder no-reflow Phänomen der IRA trat nach Stentimplantation zusätzlich in 2 Patienten der Thrombektomie Gruppe, also insgesamt bei 3 Patienten dieser Gruppe, und somit ebenso häufig wie nicht thrombektomierten Patienten auf (Tabelle 36).



**Tabelle 36: Aspirations-Katheter und PCI-bedingte Komplikationen bei primärer PCI von 108 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion mit (Gruppe 1) und ohne Aspirations-Thrombektomie (Gruppe 2)**

	<b>Gruppe 1 n/N (%)</b>	<b>Gruppe 2 n/N (%)</b>	<b>p</b>
Aspirationskatheter bedingte Komplikationen			
- distale Embolisation	1/50 (2,0%)		
- No-reflow/slow-flow	0/50 (0,0%)		
- Dissektion	0/50 (0,0%)		
- Perforation	0/50 (0,0%)		
- neuer Verschluss	0/50 (0,0%)		
Zusätzliche Komplikationen durch Ballondilatation/Stentimplantation			
- Distale Embolisation	3/50 (6,0 %)	5/50 (10,0%)	0,09
- No-reflow/slow-flow	2/50 (4,0%)	3/50 (10,0 %)	0,13
- Thrombus shift in Seitast	1/50 (2,0%)	2/50 (4,0%)	n.s.
- Dissektion	2/50 (4,0%)	2/50 (4,0%)	n.s.
- Perforation	0/50 (0,0%)	0/50 (0%)	n.s.
- neuer Verschluss	0/50 (0,0%)	1/50 (2,0%)	n.s.
Summe der Komplikationen			
- Distale Embolisation	4/50 (8,0%)	5/50 (10,0%)	n.s.
- No-reflow/slow-flow	3/50 (6,0%)	3/50 (6,0 %)	n.s.
- Dissektion	2/50 (4,0%)	2/50 (4,0%)	n.s.
- Perforation	0/50 (0,0%)	0/50 (0%)	n.s.
- neuer Verschluss	0/50 (0,0%)	1/50 (2,0%)	n.s.

#### **4.5.3 ST-Strecken-Resolution bei Patienten mit oder ohne Thrombektomie bei primärer PCI eines ST-Hebungsinfarktes**

41 (82%) der Patienten mit Aspirations-Thrombektomie und 43 (86%) der Patienten ohne Aspirationstherapie bei pPCI des ACS verzeichneten als Einschlußkriterium einen ST-Hebungsinfarkt.

**Tabelle 37: ST-Strecken-Resolution nach primärer PCI eines ST-Strecken-Hebungsinfarktes mit (Gruppe 1) und ohne (Gruppe 2) begleitender Aspirations-Thrombektomie bei 100 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion**

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>
Patienten (n)	50	50
Patienten mit STEMI (n,%)	41 (82%)	43 (86%)
Intervall von Beschwerdebeginn bis primärer PCI (h)	8,8 ±13,2	11,2 ±18,5
Maximale ST-Hebung (mm)	3,3 ±2,2	3,6 ±2,4
Komplette ST-Resolution ≥70% (n/N, %)	22/41 (53,7%)	21/43 (48,8%)
Inkomplette ST-Resolution 30-70% (n/N, %)	15/41 (36,5%)	17/43 (39,5%)
Fehlende ST-Resolution ≤30% (n/N, %)	4/41 (9,8)	5/43 (11,7%)
Komplette ST-Resolution bei erfolgreicher Thrombektomie (n/N, %)	20/39 (51,3)	
Komplette ST-Resolution bei nicht erfolgter Thrombektomie (n/N, %)	2/4 (50,0)	21/43 (48,8%)

Eine komplette ST-Streckenresolution 1 Stunde nach erfolgter PPCI konnte bei 22 der 41 (53,7%) Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und zusätzlicher Thrombektomie erzielt werden. Weitere 15 Patienten (36,5%) verzeichneten eine inkomplette ST-Resolution zwischen 30 und 70% der ST-Strecken-Hebung. Innerhalb der Thrombektomiegruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne erfolgreiche Thrombektomie, wobei letztere Gruppe jedoch nur klein war.

#### **4.5.4 MACE Rate 30 Tage nach primärer PCI von Patienten mit ACS mit und ohne zusätzliche Thrombektomie**

Die MACE-Rate (Kombination von kardial bedingtem Tod, erneutem Myokardinfarkt und dringlicher Revaskularisation des Zielgefäßes) beider

Gruppen unterschied sich nicht signifikant im 30 Tage Follow-up. Insgesamt erlitten 3 (6,0%) Patienten der Thrombektomie-Gruppe und 4 (8,0%) Patienten der Gruppe ohne Thrombektomie ein MACE-Ereignis. Hierbei verstarben in beiden Gruppen 2 Patienten. In der Thrombektomie-Gruppe starben beide Patienten infolge eines Infarkt-assoziierten kardiogenen Schocks. Hierbei war bei einem Patienten die Thrombektomie nicht effektiv gewesen. Der zweite Patient verzeichnete schon vor PPCI bei Zielläsion im LCA-Hauptstamm eine schwere Herzinsuffizienz entsprechend der Killip Klasse 4. In der Gruppe ohne Thrombektomie verstarb ebenfalls 1 Patient infolge eines infarktbedingten kardiogenen Schocks, der zweite infolge eines Reinfarktes bei akuter Stentthrombose. Akute ungeplante Revaskularisationen waren in der Thrombektomiegruppe bei 1 Patienten und in der Gruppe ohne Thrombektomie bei 2 Patienten notwendig.

**Tabelle 38: MACE Rate nach primärer PCI von 100 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion mit (Gruppe 1) und ohne Aspirations-Thrombektomie (Gruppe 2) im 30 Tage Follow-up**

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>p</b>
MACE Rate (N/n; %)	3/50 (6,0%)	4/50 (8,0%)	n.s.
- kardialer Tod (N/n; %)	2/50 (4,0%)	2 (4,0%)	n.s.
- TVR (N/n; %)	1/50 (2,0%)	2 (4,0%)	n.s.
- Re-MI (N/n; %)	1/50 (2,0%)	2 (4,0%)	n.s.

#### **4.5.5 Effizienz und Sicherheit der Aspirationsthrombektomie bei primärer PCI in Abhängigkeit von der Präsentation mit STEMI oder NSTEMI**

In der Thrombektomiegruppe präsentierten sich 41 (82%) Patienten mit ST-Hebungsinfarkt, 9 (18%) Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Die eingeschlossenen Patienten mit NSTEMI zeigten hierbei initial eine höhere Thrombuslast (Thrombus grade 4,38 vs. 3,75) und schlechteren TIMI Fluss (0,83 vs. 0,86) als Patienten mit STEMI. Mittels Thrombektomie gelang eine gering bessere angiographische Thrombusreduktion bei NSTEMI-Patienten (70,2 vs. 71,3%). Periprozedurale Komplikationen wie thrombogene Embolisationen und das Auftreten eines Slow-flow Phänomen ereigneten sich signifikant häufiger in

der STEMI-Gruppe, so dass die NSTEMI-Patienten mit die primäre PCI begleitender Aspirations-Thrombektomie abschließend einen signifikant besseren TIMI-Fluss aufzeigten. Dies resultierte letztlich in einem Trend zu einem besseren 30 Tage Outcome der NSTEMI-Patienten (Tabelle 39).

**Tabelle 39: Endpunkte in Abhängigkeit von der Präsentation von 50 Patienten mit Aspirationsthrombektomie (Gruppe 1) bei primärer PCI eines ACS (STEMI vs. NSTEMI)**

	<b>Alle Pat. Gruppe 1</b>	<b>Patienten mit STEMI</b>	<b>Patienten mit NSTEMI</b>	<b>p</b>
Patienten (n/N, %)	50	41/50 (82,0)	9/50 (18,0)	0,001
Erfolgreiche Thrombektomie (n/N, %)	46/50 (92,0)	38/41 (92,7)	8/9 (88,9)	n.s.
Thrombus Grade vor Thrombektomie	3,85 ±1,30	3,75 ±1,35	4,38 ±0,92	0,15
Thrombus Grade nach Thrombektomie	1,35 ±1,29	1,26 ±1,27	1,75 ±1,39	0,08
Angiographische Thrombusreduktion (%)	70,4 ±29,0	70,2 ±29,9	71,3 ±25,9	n.s.
TIMI Fluss initial	0,84 ± 1,1	0,83 ±1,06	0,86 ±1,21	n.s.
TIMI Fluss final	2,90 ± 0,30	2,88 ±0,33	3,00 ±0,00	0,08
Final TIMI 3 Fluss (n, %)	45/50 (90,0)	36/41 (87,8)	9/9 (100,0)	0,05
MACE- Rate (n/N, %)	3/50 (6,0)	3/41 (7,3)	0/9 (0,0)	0,001
Distale Embolisation (n/N, %)	4/50 (8,0)	3/41 (7,3)	1/9 (11,1)	0,04
No-reflow/Slow-flow (n/N, %)	3/50 (6,0)	3/41 (7,3)	0/9 (0,0)	0,001

## **5 Diskussion**

### **5.1 Bedeutung der primären PCI in der Therapie des akuten Myokardinfarktes**

Anhand experimenteller und klinisch-angiographischer Studien ist es uns heute möglich die Pathogenese des Akuten Koronarsyndroms und hier insbesondere des akuten Myokardinfarktes besser zu verstehen. Sie ist gekennzeichnet durch die akute Ruptur einer vulnerablen atherosklerotischen Plaque, welche wiederum durch eine dünne fibröse Deckplatte, einen lipidreichen Kern sowie eine bedeutsame Infiltration von Entzündungszellen wie Makrophagen und Leukozyten charakterisiert ist. Die Exposition von subendothelialen Kollagen führt zu einer Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten, die Gerinnungskaskade wird initialisiert und vasoaktive Substanzen freigesetzt [133, 134, 135]. Dies resultiert in einem akuten thrombotischen Verschluss der infarktrelevanten Koronararterie (IRA) entweder im Bereich der Zielläsion oder infolge peripherer Thrombembolisationen distal hiervon. Ist der thrombotische Verschluss okklusiv, resultiert eine schwerwiegende Minderperfusion im Versorgungsbereich der IRA, welche in der Regel funktionell eine Endarterie darstellt, mit Entwicklung einer transmuralen Myokardnekrose [136]. Eine geeignete Reperfusionstherapie, pharmakologisch, katheterbasiert oder kombiniert, ist dringlich zur Wiederherstellung des antegraden Flusses in der IRA notwendig, stoppt das Voranschreiten der Ischämie und rettet somit kontraktiles Myokardgewebe. Hierbei muss eine geeignete und effiziente Revaskularisationsmaßnahme schnell, vollständig und von dauerhafter Natur sein [137].

Traditionell verstehen sich pharmakologische und katheterbasierte Reperusionsstrategien als exklusive Methoden. Jede Methode kann hierbei auf Vor- und Nachteile verweisen. Die Fibrinolyse-Therapie ist allgemein uneingeschränkt verfügbar und kann somit schon frühzeitig und prästationär im Rettungswagen eingesetzt werden. Aber auch mit den effizientesten Thrombolytika werden komplette Reperfusionen des Zielgefäßes mit einem wieder normalisierten Fluss in der IRA in nur 50-60% der Patienten erzielt [138, 139, 140]. Hingegen muss auch bei den modernen fibrinspezifischen Thrombolytika in ca. 1% der Patienten mit dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung gerechnet werden, welche wiederum in 60% der Fälle letal verläuft [141]. Im Gegensatz hierzu erzielt eine mechanische Revaskularisation mittels

kathetergestützter primärer PCI (PPCI) in mehr als 70% der Patienten einen normalisierten TIMI-3 Fluss und in über 90% eine Offenheit der IRA mit TIMI-2 oder -3 Fluss und zeigt dabei kein signifikant erhöhtes Risiko einer intrakraniellen Blutung [142, 143, 144]. Hierbei erfolgt mittels PPCI nicht allein eine Revaskularisation der infarktrelevanten Koronararterie sondern darüber hinaus eine sofortige und zumeist definitive Therapie der ursächlichen Zielläsion. Hingegen zeigen noch mehr als 90% der Patienten mit pharmakologischer Reperfusionstherapie 90 Minuten nach Fibrinolyse eine Residualstenose von >50% im Bereich der Zielläsion [145]. Mittels der definitiven Therapie der Zielläsion reduziert die primäre PCI in Metaanalysen sowohl das Auftreten rekurrierender Ischämien als auch von Reinfarkten im Kurz- und Langzeit-Follow-up [68, 146], und wird in den aktuellen Leitlinien als Revaskularisationsmaßnahme klar präferiert [66, 78].

In einer aktuellen europäischen Analyse der Patienten mit STEMI von 2007-2008, ist die primäre PCI mit Durchsetzungsraten die führende Revaskularisationsstrategie in 16 europäischen Ländern. Hierbei werden insbesondere hohe Raten an primärer PCI in Ländern mit klar regulierten Zuweiserstrukturen aus Überweiserkrankenhäusern in PCI-Zentren, beispielsweise in der Tschechischen Republik mit bis zu 92% der angebotenen Patienten, erreicht. In 8 Ländern dominierte noch die Fibrinolysetherapie mit Therapieraten bis zu 55% der erfassten Patienten. In der vorgestellten Analyse ist hierbei die primäre PCI insgesamt mit einer geringeren 30-Tage Mortalität von 2,7-8,0% versus 4,2-13,5% bei Fibrinolyse assoziiert [147]. Im für Deutschland ausgewerteten Deutschen Herzinfarktregister 2007-2008 wurden ca. 25% aller STEMI erfasst und eine primäre PCI Rate von 81% registriert, weitere 7% der Patienten erhielten eine Lysebehandlung. Dabei muss in Deutschland von einem regional unterschiedlichen Einsatz der einzelnen Revaskularisationsmethoden ausgegangen werden, denn obwohl Deutschland die größte Herzkatheterlabordichte Europas aufweist, verfügt doch nur eine Minderheit von ca. 430 der 1.420 Akut-Krankenhäuser (30%) über ein eigenes Herzkatheterlabor, in den USA sind das ca. 20%, und nicht alle nichtinvasiven Krankenhäuser transferieren regelhaft ihre STEMI-Patienten zu einer primären PCI. Darüber hinaus sind nicht alle Krankenhäuser mit Herzkatheterlabor in der Lage, die personellen und logistischen Anforderungen an eine dauerhafte PCI-Notfallbereitschaft (7 Tage/24 Stunden/Woche) zu erfüllen, so dass 2007/2008

nur 310/430 (72%) dieser Katheterlabore eine dauerhafte PPCI-Bereitschaft gewährleisten konnten [147]. Die Schaffung entsprechender Voraussetzungen, um gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien eine primäre PCI innerhalb der ersten 120 Minuten nach primärer Infarktdiagnose und mit einer maximal akzeptablen Verzögerung von 90 Minuten gegenüber einer möglichen Lysetherapie zu realisieren, ist entscheidend, um die mit der primären PCI erwartete Prognoseverbesserung erzielen zu können [66, 78, 148, 149, 150, 151].

Die logistischen Voraussetzungen sind insbesondere in der Bereitstellung einer ausreichenden Herzkatheterkapazität und einer schnellen und sicheren Infarktdiagnostik sowie zügigen Überführung des Infarkt-Patienten ins Herzkatheterlabor zu sehen. Eine signifikante Reduktion der door-to-balloon (D2B) Zeit ist in einer amerikanischen Analyse für eine direkte Aktivierung des PPCI-Teams über den Notarzt mit einer Zeitersparnis von 8,2 Minuten, durch einen „single call“ Notruf mit 13,8 Minuten, durch die Bereitstellung des PPCI-Personals innerhalb von 20-30 Minuten um 19,3 Minuten, durch ein schnelles Daten-Feedback zum Untersucher mit 8,6 Minuten und durch ein wegweisendes prähospital EKG mit 15,4 Minuten Zeitersparnis belegt [152].

Bezüglich der personellen Voraussetzungen sind im Unterschied zu Deutschland Mindestanforderungen an den PPCI-Interventionalisten in den US-amerikanischen Leitlinien fixiert [153]. So sollte jeder PPCI-Interventionalist ein erfahrener Untersucher mit mehr als 75 elektiven PCI pro Jahr, wenigstens davon 11 Infarkt-PCI an einem Zentrum mit mehr als 400 elektiven PCI/Jahr und hiervon wenigstens 36 Infarkt-PCI sein. Diese Forderungen besitzen die Empfehlungskategorie I mit einem Level of Evidence B. Ein weniger geübter Untersucher sollte mit einer Empfehlungskategorie IIB und einer Evidence C keine Akut-PCI durchführen [153].

Werden diese Konditionen eingehalten, ist die primäre PCI hinsichtlich Mortalität, dem Auftreten von Reinfarkten, einer rekurrierenden Ischämie und von Schlaganfällen der Fibrinolysetherapie überlegen. Diese Überlegenheit wurde in mehr als 20 randomisierten Studien und 7 Metaanalysen hinreichend belegt [68, 69, 146, 151, 154, 155]. In der Metaanalyse von Kelley et al. [68] wurden 23 randomisierte Studien mit insgesamt 7.739 Patienten untersucht. Hierbei wurden sowohl Studien mit und ohne Stentimplantation, mit und ohne GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten sowie mit unspezifischen, als auch spezifischen

Fibrinolytika eingeschlossen. Letztlich war die primäre PCI einer Fibrinolysetherapie mit Reduktion der 30-Tage Mortalität von 5,3 vs. 7,4% ( $p=0,0003$ ), der nicht fatalen Reinfarkte von 2,5 vs. 6,8% ( $p=0,0001$ ), der Schlaganfall-Inzidenz von 1,0 vs. 2,0% ( $p=0,0004$ ), sowie des gemeinsamen Endpunktes von 8,2 vs. 14,3% ( $p=0,0001$ ) überlegen. Dieser Vorteil blieb konstant im Langzeit-Follow-up erhalten. Lediglich die Rate bedeutsamer, insbesondere punktionsbedingter Blutungen, nimmt unter der primären PCI signifikant zu, in der Kelley-Analyse von 5,3 auf 6,8% ( $p=0,03$ ). Hierbei blieb jedoch die Anzahl der gefürchteten intrakraniellen Blutungen in der PPCI Gruppe weiterhin signifikant reduziert (0,005 vs. 1,1%,  $p=0,0001$ ) [68]. Das Risiko punktionsbedingter Blutungen nimmt in den Studien darüber hinaus im Laufe der Zeit mit einem besseren Management der periprozeduralen Antikoagulation und der zunehmenden Verwendung von Verschlussystemen ab. Insbesondere profitierten die Patienten von der Einführung des Hirudin Analogon Bivalirudin, mit einer Reduktion der Blutungsereignisse sowohl bei der primären PCI bei NSTEMI [156] als auch STEMI [157]. So wird beispielsweise durch eine periprozedurale Begleittherapie mit Bivalirudin in der PPCI von STEMI-Patienten in der HORIZONS-Studie gegenüber der Kombinationstherapie von GP IIb/IIIa Antagonisten und Heparin die Rate von TIMI major Blutungen von 5,0 auf 3,1% ( $p=0,003$ ) und von TIMI minor Blutungen von 4,6 auf 2,8% ( $p=0,008$ ) reduziert. Bei Patienten mit NSTEMI konnte der gleiche Effekt mit einer Reduktion aller Non-CABG assoziierten Major-Blutungen unter Bivalirudin (4612 Patienten) vs. der Kombination von Bivalirudin mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten (4603 Patienten) von 5,7 auf 3,0% ( $p<0,001$ ) erreicht werden. In beiden Studien war hierbei der ischämische Endpunkt beider jeweiliger Vergleichsgruppen, bei leichten Vorteilen für die Kombination GP IIb/IIIa mit Heparin, nicht signifikant unterschiedlich. In der HORIZONS Studie resultierte hierbei letztlich eine reduzierte Langzeit-1-Jahres Mortalität von 4,8 auf 3,4% ( $p=0,049$ ) [156, 157].

Registerdaten bestätigen darüber hinaus den nachhaltigen Vorteil der PPCI gegenüber einer Lysetherapie bei STEMI über längere Zeiträume. So reduzierte die PPCI im deutschen MIR/MITRA (1994-98) Register die Langzeitmortalität von 13,9% auf 3,8% ( $p=0,003$ ); für die Fibrinolyse konnte dies hingegen nicht nachgewiesen werden (10,2 vs. 12,7%,  $p=n.s.$ ) [158]. Ähnliche Mortalitäts-Daten fanden sich im nordamerikanischen NRMI-Registry 1990-2005 (PPCI 3,7% vs. 8,6%, Fibrinolyse 3,8% vs. 5,8%) [159]. Das schwedische RIKS-HIA-Register



analysierte 26.205 Patienten mit STEMI <15h und Reperfusionstherapie und fand ebenfalls einen signifikanten 1-Jahres-Mortalitätsvorteil der PPCI sowohl gegenüber einer prähospitalen, als auch in-hospitalen Fibrinolysetherapie (7,6% vs. 10,3% vs. 15,9% Mortalität). Die adjustierte Hazard ratio betrug hierbei für die PPCI vs. prähospitaler Lyse 0,81 (95%CI: 0,69-0,95) und vs. intrahospitaler Thrombolyse 0,68 (95%CI: 0,60-0,76) [70]. Infolge der optimierten PPCI mit zunehmendem Einsatz von GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Clopidogrel-Langzeit-Therapie, verbesserter PCI-Drähte, Ballons und Stents, sowie der Einführung der Thrombektomie wurde hierbei die die Hazard ratio für die 1-Jahres-Mortalität von 1999 bis 2004 in Schweden von 1,1 (95%CI: 0,8-1,5) auf 0,4 (95%CI: 0,3-0,5) reduziert [70].

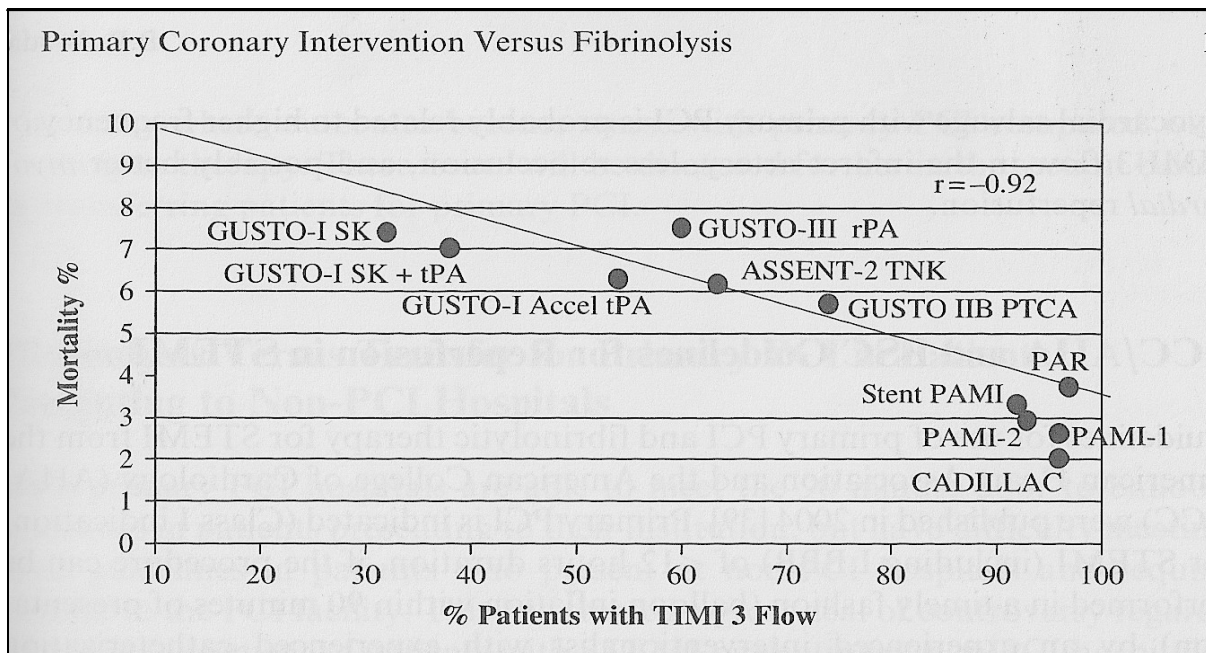
Auch in klinischen Studien konnte die prähospitaler Fibrinolyse gegenüber einer zeitgerechten PPCI keine signifikanten Vorteile aufzeigen. So konnte in der französischen CAPTIM Studie an 840 Patienten zwar für die prähospitaler Fibrinolyse (Front loaded t-PA) gegenüber der PPCI eine nichtsignifikant reduzierte 30-Tage-Frühmortalität von 3,8% vs. 4,8%,  $p=0,61$ , sowie im 1 Jahres Follow-up von 5,4% vs. 7,3% ( $p=0,27$ ) eruiert werden, jedoch waren bei 106/419 Patienten (26%) der prästationär gelysten Patienten eine Rescue-PCI infolge eines wahrscheinlich nur ungenügenden oder nicht nachhaltigen Lyse-Ergebnisses notwendig. Darüber hinaus wurde die Studie infolge eines nur schleppenden Einschlusses frühzeitig beendet und war somit unterpower [73]. Interessanterweise fand die CAPTIM Studie einen noch nicht signifikanten, 1-Jahres Mortalitäts-Vorteil für die prästationäre Lyse bei Patienten mit frühem STEMI <2 Stunden (2,2% vs. 5,7%,  $p=0,057$ ). Insbesondere profitierten hiervon Patienten hinsichtlich des Auftretens eines kardiogenen Schocks. In großen Registern ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht nachvollziehen. So zeigten die Patienten sowohl im RIKS-HIA Register (26.205 Patienten) als auch in einer Metanalyse von Boersma et al. mit insgesamt 6.763 Patienten zu keinem Zeitpunkt einen Vorteil durch eine Lysetherapie gegenüber einer zeitgerechten primären PCI Therapie, auch nicht bei frühzeitiger Präsentation <1 oder <2 Stunden nach Symptombeginn [69, 70]. Die ermittelte 30 Tage Mortalität betrug hierbei für die PPCI vs. Lysetherapie in der Boersma Arbeit für Patienten mit Symptom-Präsentationsdelay <1 Stunde 4,7% vs. 6,0%, mit Delay <2 Stunden 4,2% vs. 6,2%. Hierbei waren die Ergebnisse der 30-Tage Mortalität allerdings innerhalb der ersten 3 Präsentationsstunden für beide Gruppen nicht signifikant

unterschiedlich und nahm der Vorteil für die PPCI mit zunehmend späterer Präsentation zu [69].

## **5.2 Prognostische Bedeutung des postinterventionellen TIMI-3 Fluss und Myocardial blush grade in der IRA sowie des Myocardial salvage nach primärer PCI bei STEMI**

### **5.2.1 TIMI 3-Fluss nach primärer PCI bei STEMI**

Die PPCI erzielt einen wieder normalisierten Blutfluss (TIMI 3) in der behandelten infarktrelevanten Koronararterien in weit über 70% der Patienten [159, 160] und ist dabei klar einer Fibrinolysetherapie überlegen, welche einen TIMI-3 Fluss nur in bis zu 50-60% der Patienten erzielen kann [161, 162]. Ein resultierender TIMI-3 Fluss in der IRA zum Abschluss der Revaskularisationsmaßnahmen hat jedoch einen bedeutsamen Einfluss auf die Kurz- und Langzeitmortalität der Infarkt-Patienten [161] und die diesbezügliche bestehende Effizienz ist sicher ein wesentlicher Faktor für die Überlegenheit der mechanischen, kathetergestützten Revaskularisationstherapie. Eine Metaanalyse verschiedener Thrombolyse- und PPCI-Studien zeigt einen direkt inversen Zusammenhang zwischen dem jeweilig erzielten Raten von Patienten mit TIMI-3 Fluss und der Mortalität (Abbildung 8) [142, 143, 159, 161, 163, 164, 165, 166]. Letztlich konnte in einer Metaanalyse von 5 Lysestudien der nach erfolgter Revaskularisationstherapie abschließend erreichte TIMI-Fluss mit folgenden 30-Tage-Mortalitäten korreliert werden: TIMI Fluss 3: 3,7%, TIMI-Fluss 2: 7,0%, TIMI Fluss 0 und 1: 8,8% Mortalität [167]. Letztlich fand sich eine signifikant verbesserte Mortalität für den abschließenden TIMI-3 Fluss, jedoch kein Vorteil eines finalen TIMI-2 Flusses gegenüber einem TIMI-1 oder 0 Fluss.



**Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Kurzzeit-Mortalität und der TIMI 3 Fluss-Rate in der infarktrelevanten Koronararterie nach Fibrinolyse- oder PPCI-Therapie in verschiedenen Studien [142, 143, 159, 161, 163, 164, 165, 166] aus Tcheng JE; Primary angioplasty in acute myocardial infarction, Springer 2009**

Neuere Fibrinolyse-Therapiestrategien nutzten in kleineren Pilot-Studien die Kombination einer reduzierten Thrombolyse-Dosis mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten und erzielten verbesserte TIMI-3 Fluss-Raten [162]. Jedoch konnten hierbei weder adäquate TIMI-3 Fluss-Raten zur mechanischen Revaskularisation mittels PPCI, noch ein Mortalitäts-Vorteil in den großen GUSTO V- und ASSENT-3 Studien erzielt werden [168, 169].

### 5.2.2 Myocardial blush grade nach primärer PCI bei STEMI

Jedoch kann eine Einschätzung des TIMI-3 Flusses nur die epikardiale Koronarperfusion widerspiegeln. Ebenso wichtig erscheint die Wiederherstellung einer intakten myokardialen Mikrozirkulation, um eine tatsächliche Myokardrevaskularisation zu erreichen. Neben anderen Parametern, wie zum Beispiel der ST-Strecken-Resolution, hat sich hier der Myocardial blush grade (MBG) als geeigneter angiographischer Messparameter erwiesen, wobei die Gewebeanfärbung mit Kontrastmittel im Versorgungsbereich der infarktrelevanten Koronararterie beurteilt wird (Kapitel 3.1.6.3). In einer Studie mit primärer PCI bei 777 STEMI-Patienten wurde hierbei bei Erreichen eines

höheren MBG ein signifikant geringerer Anstieg der Nekroseparameter (CK), eine verbesserte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und eine reduzierte Mortalität beschrieben. Im Nachbeobachtungszeitraum von 1,9 Jahren betrug die Mortalität 3% bei postinterventionellem MBG 3, 6% bei MBG 2 und bei hingegen 23% bei MBG 0 oder 1 ( $p < 0,0001$ ) [170].

### **5.2.3 Myocardial salvage nach primärer PCI bei STEMI**

Ein bedeutsamer Vorteil der PPCI gegenüber einer Fibrinolyse wird durch den größeren Anteil an gerettetem Myokard gegenüber dem ischämisch bedrohten Myokard mittels PPCI dokumentiert. Hierbei wurde in randomisierten Studien mittels Technetium-99m Sestamibi Szintigraphie nach PPCI vs. Fibrinolysetherapie kleinere Infarktareale und ein besserer Myocardial Salvage Index, d.h. den Anteil des geretteten Myokard bezogen auf das initial bedrohte Myokard, belegt. Je nach Präsentationszeitpunkt betrug der Salvage Index mittels PPCI vs. Fibrinolyse in der 1. Tertile 0,56 vs. 0,45 ( $p = 0,09$ ), in der 2. Tertile 0,58 vs. 0,29 ( $p = 0,0003$ ), sowie in der 3. Tertile 0,57 vs. 0,20 ( $p = 0,0005$ ). Hierbei war der bessere Salvage Index mit einer höheren Rate an Patienten mit TIMI 3 Fluss und weniger Re-Okklusionen assoziiert [81].

### **5.3 Bedeutung der Zeitintervalle einer primären PCI bei STEMI mit und ohne Transfer**

Nur eine Minorität der Krankenhäuser mit Herzkatheterlabor war in einer amerikanischen Analyse von Bradley et al. in der Lage, das in den US-amerikanischen Leitlinien der ACC/AHA/SCAI geforderte 90 Minuten D2B-Zeitintervall für Patienten mit STEMI einzuhalten. In dieser Analyse wurden 600 US-amerikanische Krankenhäuser bezüglich ihrer D2B-Zeit erfasst. Der Datensatz von 365 Krankenhäusern war komplett auswertbar, wobei  $>90\%$  dieser Krankenhäuser aus städtischen Gebieten stammten. Die durchschnittliche D2B Zeit aller auswertbaren Krankenhäuser lag bei  $100 \pm 23$  Minuten. Hierbei blieben lediglich  $35,1\%$  der Häuser unterhalb des geforderten 90 Minuten Zeitintervalls;  $17,1\%$  benötigten sogar mehr als 2 Stunden [152].

Das in den AHA/ACC-Leitlinien geforderte 90-minütige D2B-Zeitintervall resultiert aus der Tatsache, dass in den USA die prästationäre Fibrinolyse quasi

keine Rolle spielt und das in einer Metaanalyse von 13 randomisierten Studien mit insgesamt 5.494 Patienten von Nallamothu et al. der Vorteil der primären PCI gegenüber einer fibrinspezifischen Lysetherapie bezüglich des Endpunktes Tod bis zu einer Verzögerung von 62 Minuten, bezüglich des kombinierten Endpunktes für Tod, Re-Infarkt und Schlaganfall jedoch bis 90 Minuten erhalten blieb [171]. Gegenüber der wesentlich ineffizienteren Streptokinase-Lysetherapie bleibt der Mortalitätsvorteil in der gleichen Analyse bei 1.745 Patienten aus 7 Studien länger als 170 Minuten erhalten. In einer weiteren und alle Fibrinolysearten inkludierenden Analyse von Betriu et al. gewährleistete die primäre PCI den Mortalitätsvorteil gegenüber einer Lysetherapie bis zu einer Verzögerung von 110 Minuten [172]. Im Gegensatz hierzu sind in den deutschen Leitlinien ein D2B-Intervall von 30 Minuten für angemeldete und 60 Minuten für nicht vorangemeldete Patienten fixiert, wobei die breite Anwendungsmöglichkeit einer prähospitalen Fibrinolyse berücksichtigt wird [66]. Diesen Zeitintervallen kommt besondere Bedeutung zu, wenn ein Patient mit STEMI primär in einem Nicht-PPCI-Haus aufgenommen und transferiert wird.

#### **5.4 Primäre PCI nach Transfer: Facilitated PCI**

Die Bildung von festen Netzwerken eröffnet die Möglichkeit, einen in einem nicht PPCI-Krankenhaus aufgenommenen Infarkt-Patienten zur Akut-PCI in ein PPCI-Haus zu verlegen, wenn dabei die entsprechenden Zeitintervalle nicht überschritten werden. Hierbei ist auffällig, dass gerade die Länder, die über fest eingerichtete Verlegungsstrukturen verfügen, in einer europäischen Analyse aus dem Jahr 2010 besonders hohe Raten an primärer PCI in der Behandlung des akuten STEMI aufzeigen [147].

Wir verfügen über eine Anzahl von randomisierten Studien, welche eine PPCI nach Transfer mit einer Lysetherapie im Nicht-PPCI-Haus vergleichen. Die beiden größten Studien sind die dänische DANAMI-2 Studie (Danish multicenter randomized study on fibrolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction) mit 1.129 Patienten (mittlere Transferstrecke 54 km, maximal erlaubte Transferzeit 3 Stunden) sowie die PRAGUE-2 Studie (Primary angioplasty in acute myocardial infarction patients from general community hospitals transported for PCI units versus emergency thrombolysis) mit 850 Patienten (Transferstrecke 5-120 km). In der DANAMI-2 Studie konnte

mittels Transfer aus 24 Überweisungskrankenhäusern in 5 PPCI-Hospitale die Mortalität mittels primärer PCI gegenüber einer hospitalen Alteplase-Fibrinolyse von 8,5% auf 6,5% gesenkt werden, wobei jedoch kein Signifikanzniveau erreicht werden konnte ( $p=0,20$ ). Auch die Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit von 2,0 auf 1,6% ( $p=0,64$ ) erreichte kein Signifikanzniveau. Eine signifikante bedeutsame Reduktion konnte mittels Transfer zur PPCI hingegen bezüglich der Rate von Re-Infarkten (1,9 vs. 6,2%,  $p<0,001$ ), sowie bezüglich des kombinierten MACE-Endpunktes von Tod, Re-Infarkt und Schlaganfall (8,5 vs. 14,2%,  $p=0,002$ ) erzielt werden [74]. In der PRAGUE-2 Studie wurden die Transfer-PPCI Patienten mit einer Streptokinasetherapie im verlegenden Krankenhaus verglichen. In dieser Studie kooperierten 41 Überweiserhäuser mit 7 PPCI-Zentren. Die Transferstrecken betrugen 5-120 km. Die PPCI war wieder mit einer nicht signifikant reduzierten 30-Tage Mortalität (6,8 vs. 10,0%,  $p=0,12$ ) assoziiert, wobei die Mortalitäts-Raten für Patienten mit frühem Symptombeginn  $<3h$  vor Intervention quasi identisch waren (7,3% vs. 7,4%,  $p=n.s.$ ). Eine signifikante Reduktion der 30 Tage Mortalität ergab sich hingegen für Patienten mit einem Infarktalter  $>3$  Stunden (6,0% vs. 15,3%,  $p<0,02$ ). Wie auch in der DANAMI-2 Studie gelang durch den Transfer zur PPCI in der PRAGUE-2 Studie eine signifikante Reduktion des kombinierten MACE-Endpunktes von 15,2 auf 8,4% ( $p<0,003$ ) [75]. In einer Nachanalyse konnte eine Nachhaltigkeit der Ergebnisse über 5 Jahre nachgewiesen werden [174]. In der AIR-PAMI Studie wurden Hochrisiko STEMI-Patienten ebenfalls in eine On-site Fibrinolyse vs. Transfer PPCI randomisiert. Die Patienten mussten neben den üblichen STEMI-Kriterien ein zusätzliches Risikokriterium wie ein Alter  $>70$ . Lebensjahr, Herzfrequenz  $>100/min$ , Systolischer Blutdruck  $<100$  mmHg, eine Killip Klasse 2 oder 3, einen neu aufgetretenen Linksschenkelblock oder einen anterioren Myokardinfarkt aufzeigen. Die transferierten Patienten profitierten wiederum bezüglich Mortalität (8,4% vs. 12,4%), Re-Infarkt (0% vs. 1,4%), Schlaganfall (0% vs. 4,5%) und MACE-Rate (8,4% vs. 13,6%). Infolge der nur kleinen Patientenzahl verblieben die Ergebnisse jedoch statistisch nicht signifikant [173]. Im Vergleich einer Transfer-Strategie mit der prähospitalen Fibrinolyse in der CAPTIM Studie fanden sich keine signifikanten Vorteile für eines der beiden Therapiekonzepte, wobei jedoch 26% der gelysten Patienten eine Rescue-PCI zum Erreichen eines nachhaltigen Therapieerfolges benötigten (PPCI vs. Prähospitalen Fibrinolyse: Tod: 4,8% vs. 3,8%,  $p=0,29$ ; Reinfarkt: 1,7% vs.

3,7%,  $p=0,13$ ; Schlaganfall 1,0% vs. 0%,  $p=0,12$ ; major Blutung 2,0% vs. 0,5%,  $p=0,06$ ; kombinierter Endpunkt 6,2% vs. 8,2%,  $p=0,29$ ) [73].

In einer Metaanalyse aller Transfer-Studien von Dalby et al. wurden insgesamt 6 Studien mit 3.750 Patienten ausgewertet und bestätigten für den Transfer zur primären PCI den Trend zu einer reduzierten Mortalität von 6,3% vs. 7,7% ( $p=0,09$ ), sowie eine signifikant um 58% reduzierte MACE-Rate (RR 0,58, 95%CI 0,47-0,71,  $p<0,001$ ). Die hierbei benötigten Transfer-Zeiten zum PPCI-Haus betragen in den einzelnen Studien zwischen 80 und 155 Minuten, die Zeitverzögerung einer PPCI gegenüber der Studien-Lysetherapie zwischen 32 und 104 Minuten bei stationärer, 60 Minuten bei prästationärer Lyse. Hierbei verlief der Transfer der Patienten insgesamt sehr sicher. Lediglich in der PRAGUE-2 Studie verstarben 2 Patienten während des Transportes (Tabelle 40) [154].

**Tabelle 40: Anzahl der transferierten Patienten, Transport-Entfernung, Transportkomplikationen und Zeitintervalle von 6 randomisierten Studien einer intra- oder prähospitalen Lysetherapie vs. PPCI nach Transfer [154].**

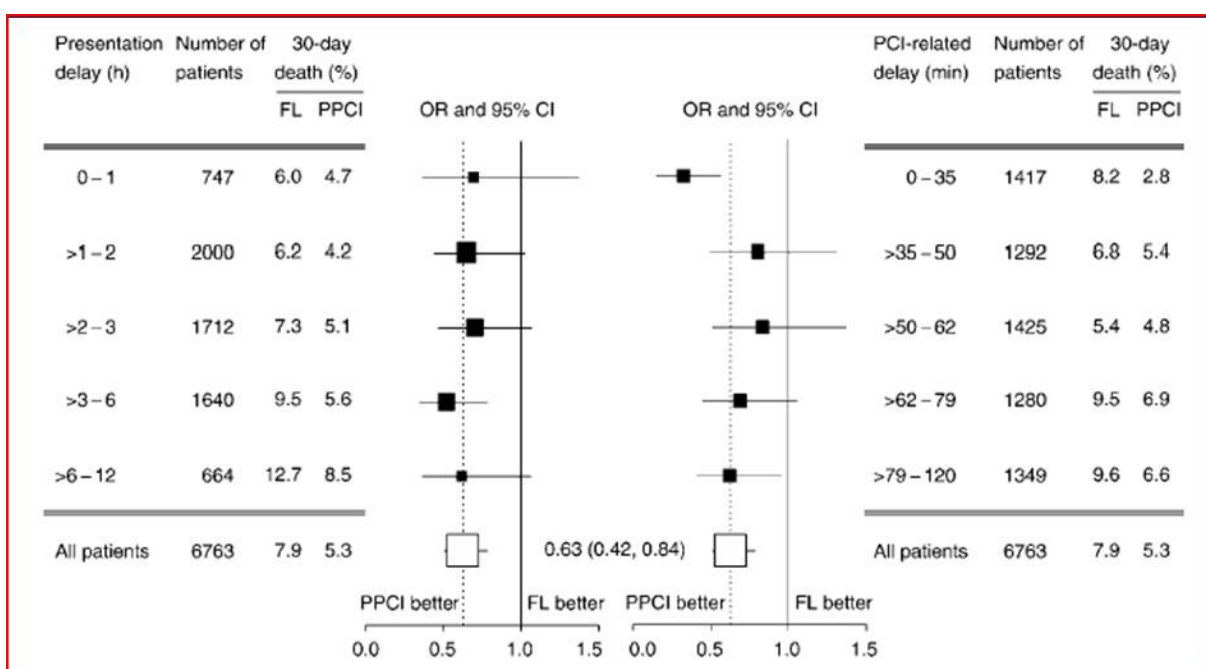
Studie	Transfer-			Zeit Randomisierung - Ballon (min)	Verzögerung PPCI vs. Lyse (min)
	Pat. (n)	Entfernung (km)	Mortalität		
DANAMI-2	559	3-150	0	90	58
PRAGUE-1	101	5-74	0	80	n.d.
PRAGUE-2	429	5-120	2 (0,47%)	97	32
Vermeer	75	25-50	0	85	n.d.
AIR-PAMI	71	10-69	0	155	104
CAPTIM	421	1-100	0	82	60

Exkludiert man die Daten der CAPTIM Studie resultiert sogar ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die Transfer-PCI (RR 0,76, 95%CI 0,59-0,98,  $p=0,035$ ).

Entscheidend für den prognostischen Erfolg der PPCI ist sicherlich die Einhaltung der in den Leitlinien vorgegebenen PCI-Delays, insbesondere bezüglich der maximal Verzögerung der PPCI gegenüber einer möglichen Lysetherapie von 90 Minuten. Während in den o.g. Studien dieses Delay überwiegend eingehalten werden konnten, zeigt eine Analyse des

nordamerikanischen NRMI-2 Registers für das gemeinsame Delay von Transfer und D2B einen mittleren Zeitbedarf von 180 Minuten. Nur 4,2% der transferierten Patienten erreichten in diesem Register das angestrebte 90 Minuten Intervall [175], was zu einer kontroversen Diskussion bezüglich einer Transfer-Strategie führte. Andererseits zeigte die oben schon besprochene Metanalyse von Boersma et al. an 6.763 Patienten aus 22 Studien einen Vorteil für alle Zeit-Delays der Verzögerung der Revaskularisation mittels PPCI gegenüber einer Fibrinolyse bis zu 2 Stunden [OR 0,68 (95%CI 0,42-0,84)]. Jedoch nimmt der relative Benefit mit zunehmendem PCI-Delay ab. So betrug die 30 Tage Mortalität für ein PCI-Delay von bis zu 35 Minuten für die PPCI vs. Fibrinolyse 2,8% vs. 8,2%, bei 35-50 Minuten 5,4% vs. 6,8%, für 50-62 Minuten 4,8% vs. 5,4%, 62-79 Minuten 6,9% vs. 9,6% und 79-129 Minuten 6,6% vs. 7,9% [69]. Darüber hinaus war der prognostische Vorteil der PPCI gegenüber einer Fibrinolysetherapie bezüglich der 30-Tage Mortalität völlig unabhängig vom Präsentationszeitpunkt nach Symptombeginn. Somit unterstreichen diese Daten zum wiederholten Mal die Notwendigkeit, alle Bemühungen in der Behandlung des akuten STEMI primär auf eine Reduktion des PPCI-Delay und nicht auf eine alternative Lysestrategie auszurichten (Abbildung 9).

**Abbildung 9: 30 Tage MI-Mortalität und adjustierte Odds ratio in Abhängigkeit vom Präsentationszeitpunkt und PCI-Delay einer Metanalyse von 22 Studie mit 6763 Patienten mit Vergleich von PPCI und Fibrinolyse beim akutem ST-Hebungsinfarkt [69]**





Letztlich empfehlen die STEMI-Leitlinien der AHA/ACC/SCAI bezüglich der Wahl der optimalen Revaskularisationsmaßnahme, neben der Komplexität von Präsentations- und PCI-Delay, auch den klinischen Zustand sowie das individuelle Blutungsrisiko des Patienten zu beachten. Patienten im kardiogenem Schock oder Patienten mit einer Kontraindikation für eine Lysetherapie bzw. einem hohen Blutungsrisiko bedürfen immer einer primären PCI. Hochrisiko-Patienten mit früher Präsentation und langem PPCI-Delay sollten bei geringem Blutungsrisiko hingegen weiter einer Lysetherapie unterzogen werden. Patienten mit einer späten Präsentation profitieren zunehmend von der PPCI und kommen für eine Lysebehandlung nicht mehr in Frage.

In Zusammenschau der dargestellten Fakten mit konsistenten Vorteilen für die PPCI bei Einhaltung der entsprechenden Zeitintervalle, stellt die Durchführung der primären PCI bei STEMI immer mehr eine Frage der Organisation, des guten Willens aller Beteiligten in der Schaffung der strukturellen Voraussetzungen mit Vernetzung der Krankenhäuser, der Einbeziehung der Rettungsdienste und Bereitstellung von Kapazitäten in Transport und Intervention dar. In einem strukturell hochentwickelten Land wie Deutschland, mit hervorragender Infrastruktur sowie der Existenz von Herzkatheterlaboren in mehr als 25% aller Akut-Krankenhäusern, sollte jeder Patient mit Myokardinfarkt zeitgerecht einer interventionellen Diagnostik und Therapie zugeführt werden können. Diesbezügliche „Entwicklungsländer“ wie Polen und Tschechien haben solche Strukturen vorbildlich mit einer deutlich geringeren Zahl von Herzkatheterlaboren, aber klar definierter Zuweiserstruktur in den letzten 10 Jahren geschaffen und erreichen hohe PPCI-Raten im gesamten Land [147].

## **5.5 Alternative Therapieverfahren nach diagnostischer Koronarangiographie**

Gegenüber einer Fibrinolysebehandlung eröffnet die invasive Primärstrategie zusätzlich eine Reihe alternativer therapeutischer Strategien. Die initiale Notfall-Koronarangiographie geschieht zwar mit dem Ziel der primären Akut-PCI/Revaskularisation sowie der definitiven Therapie der Zielläsion, jedoch eröffnen sich auch andere Möglichkeiten der Behandlungsstrategie. In einem 1994 publiziertem PPCI-Register von O`Neill et al. wurden ca. 10% aller primär

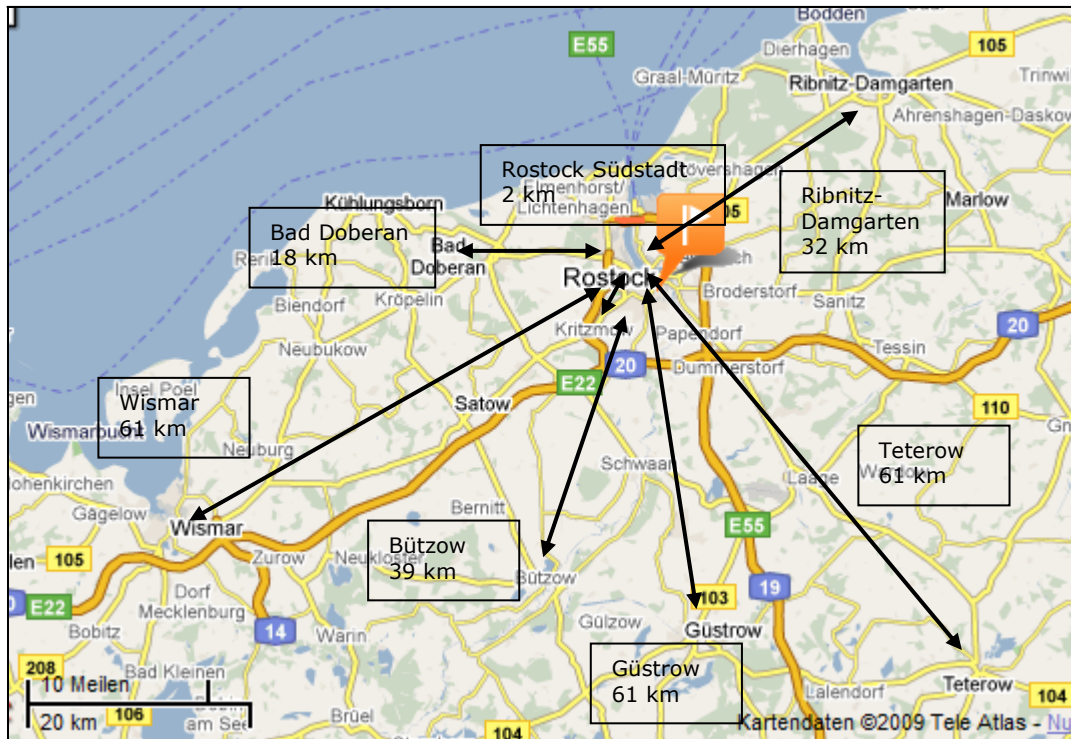
koronarangiographierten Patienten letztlich einer weiteren medikamentösen Behandlung oder einer sofortigen Bypass-OP zugeführt [164]. Gründe für die Entscheidung zur Bypass-Chirurgie bei etwa 4% der Patienten waren eine schwergradige LCA-Hauptstammstenose oder eine koronare 3-Gefäßerkrankung mit unvorteilhafter PCI-Anatomie, und insbesondere dann, wenn durch die Primärtherapie des erstversorgenden Arztes ein genügender Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie bereits wiederhergestellt war. Eine Bypass-OP war in dieser Analyse ebenso indiziert, wenn die primäre Angioplastie bei einem bedeutsamen Zielgefäß nicht gelungen war. Weitere 6% der Register-Patienten erhielten nach initialer Koronarangiographie keine primäre Revaskularisationsbehandlung, sondern eine rein medikamentöse Therapie. Die war der Fall, wenn infolge einer klinischen Fehldiagnose kein Infarkt vorlag, das Zielgefäß (IRA) nicht identifizierbar war oder ein sehr kleines Infarktgefäß bzw. ein Infarktgefäß mit einer unvorteilhaften PCI-Anatomie vorlag. Weitere 4-5% der primär in der Zielläsion angioplastierten Patienten erhielten darüber hinaus eine spätere elektive Bypass-OP, um eine definitive Versorgung der Patienten mit beispielsweise schwerer 3-Gefäßerkrankung oder einem begleitenden Vitium cordis zu gewährleisten. Aktuell ist die Rate an notfallmäßigen und elektiven Bypass-Operationen durch verbesserte PCI-Materialien, die Einführung und breite Anwendung von Stents, der modernen begleitenden Pharmakotherapie sowie der Einführung von Drug eluting Stents zur dauerhaften Versorgung komplexer anatomischer Situationen rückläufig.

## **5.6 Das Drip&Ship Netzwerk Rostock**

### **5.6.1 Struktur und teilnehmende Partner**

Das Drip&Ship (DUS) Netzwerk Rostock zur interventionellen Therapie von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom wurde, als eines der ersten seiner Art in Deutschland, im Mai 2001 als Zusammenschluss eines erfahrenen interventionellen Zentrums (Abteilung Kardiologie der Universität Rostock) und 7 Zuweiserkrankenhäusern ohne Verfügbarkeit eines eigenen Herzkatheterlabors gegründet.

**Abbildung 10: Teilnehmende Zentren am Drip&Ship-Netzwerk Rostock mit Verkehrsanbindung und Transportwegen nach seiner Gründung 2001**



Die Versorgungssituation im Flächenstaat Mecklenburg/Vorpommern gestaltete sich zum damaligen Zeitpunkt derart, dass im Bundesland mit der geringsten Einwohnerdichte Deutschlands (1,8 Millionen Einwohner/23.170 km<sup>2</sup>, 79 Einwohner/km<sup>2</sup>) lediglich in den größeren Städten Rostock, Schwerin, Greifswald, Stralsund, Neubrandenburg sowie im Herzzentrum Karlsburg ein Herzkatheterlabor zur Verfügung stand, aber nur die Zentren in Karlsburg und Rostock eine 24 Stunden / 7 Tage Akut-PCI-Bereitschaft zur Verfügung stellen konnten. Zum damaligen Zeitpunkt waren somit nur ca. 60% der Einwohner zu den üblichen Tagesdienstzeiten und 25% dauerhaft mit einer ständigen Notfall-PCI-Bereitschaft abgesichert. Das Herzzentrum an der Universität Rostock versorgte damals im Stadtbereich Rostocks sowie in den nahen umliegenden Gemeinden etwa 200.000-250.000 Einwohner und therapierte dabei ca. 100 Patienten mit STEMI und die gleiche Anzahl mit ACS/NSTEMI pro Jahr. Durch die Gründung des Netzwerkes wurde der Einzugsbereich des Herzzentrums in der Akutversorgung von Patienten mit ACS auf ca. 400.000 Einwohner nahezu verdoppelt.

Leitlinien und Empfehlungen zur Bildung eines Infarktnetzwerkes waren 2001 nicht existent, jedoch waren die Daten der LIMI- und Prague-1 Studie bezüglich einer Transfer-PCI publiziert, die Daten der DANAMI-2 Studie als Vortrag vorgestellt, so dass die Eckdaten eines Infarkt-Netzwerkes klar erschienen. In Anlehnung der bekannten Daten, insbesondere beruhend auf den Analysen von Nallamothu et al. und Betriu et al. bezüglich des maximal möglichen PCI-Delays, wurde in unserem Netzwerk eine maximal 60 minütige Transferzeit und 30 Minuten door-to-balloon-Zeit für transferierte Patienten festgelegt. Um diese Zeiten realistisch einhalten zu können, wurden nur Kliniken in einem Umkreis von bis zu 65 km ins Netzwerk einbezogen. Letztlich waren dies 7 Kliniken in einem Umkreis von 2-65 Kilometern. Hiermit war der Einzugskreis des Netzwerkes deutlich kleiner als in den DANAMI-2 oder PRAGUE-2 Studien mit 120 bzw. 150 km. Allerdings war in unserem Netzwerk auch ein deutlich kürzeres Diagnose-PCI-Delay angestrebt als in den beiden zitierten Studien (90 + 97 Minuten), obwohl im Unterschied zu beiden Studien kein exklusives Transportmittel für die Transfer-Patienten zur Verfügung stand und im Netzwerk mit den üblichen Primär- und Sekundärtransporten des Rettungsdienstes gearbeitet wurde. Dies bedingte eine primäre Einbeziehung aller 3 beteiligten Rettungsdienste in die Netzwerkstrategie, um einen optimalen Transfer zu ermöglichen und darüber hinaus möglichst eine primäre Direktverlegung von Infarktpatienten des Einzugsbereiches der Überweiserhäuser in die PCI-Klinik zu realisieren zu können.

### **5.6.2 Patienteneinschluss im Drip&Ship-Netzwerk**

Die Anzahl der behandelten und transferierten Patienten ist ein wesentlicher Indikator bezüglich der Akzeptanz einer Netzwerkstrategie durch Zuweiser und Notärzte und stieg seit Gründung des Drip&Ship-Netzwerkes kontinuierlich von 194 Patienten 2001, über 395 Patienten 2002, 486 Patienten 2003, 522 Patienten 2004, 517 Patienten 2005 auf 529 ACS-Patienten in 2006 an. Dies gilt hierbei für transferierte Patienten nur bis 2004. So wurden in 2001 93 Patienten, 2002 187, 2003 247 und 2004 263 Patienten mit ACS transferiert. Ab 2005 war ein leichter Rückgang mit 255 transferierten Patienten in 2005 und 224 in 2006 zu verzeichnen. Geht man von etwa 400.000 Menschen im Einzugsbereich des Netzwerkes aus, wurden jährlich zwischen 99 und 132

Infarktpatienten pro 100.000 Einwohner behandelt, wobei die Behandlungsraten in der Zentrumsregion immer etwas oberhalb der Transferregion lagen.

**Tabelle 41: Im Drip&Ship ACS-Netzwerk von 2002 bis 2006 behandelte PPCI-Patienten pro 100.000 Einwohner, getrennt nach Transfer- und Zentrumsgruppe**

	2002	2003	2004	2005	2006	Durchschnitt
Transfer-Patienten /100.000 Einwohner	94	124	132	128	112	118
Zentrums-Patienten /100.000 Einwohner	104	120	129	135	148	127
Alle Patienten /100.000 Einwohner	99	122	131	130	132	123

Der Anteil der STEMI betrug hierbei in der Zentrumsgruppe 49,8%, in der Transfergruppe 48,1%, so dass durchschnittlich 59 STEMI pro 100.000 Einwohner in der Transfergruppe und 62 STEMI pro 100.000 Einwohner in der Zentrumsgruppe eingeschlossen und therapiert wurden (Tabelle 41).

Wesentlich für die Bewertung der Qualität des Netzwerkes ist der Prozentsatz an ACS-Patienten, der im Netzwerk erfasst und interventionell therapiert wurde. Die Anzahl der potentiellen PPCI-Patienten ist hierbei zum einen von der Infarktinzidenz, zum anderen aber auch von der Diagnosesicherheit, dem Zuweisungsverhalten der Ärzte sowie von der Prähospitalmortalität abhängig.

Insgesamt ist die Variabilität der Herzinfarktinzidenz weltweit sehr hoch. In einer Analyse von 2007 variiert sie von 126 Infarkten in Peking bis >1.000 Infarkten/100.000 Einwohnern in Glasgow [176]. In den europäischen Infarktleitlinien der ESC wird in Auswertung verschiedener Registerstudien von einer Häufigkeit der NSTEMI von 3/1.000 sowie der STEMI von 2-2,5/1.000 Einwohnern ausgegangen, wobei auch hier die Häufigkeiten als regional sehr unterschiedlich, mit deutlichem Ost-West-Gefälle und einem Maximum in Zentralosteuropa angegeben werden [91]. In Deutschland wird mit etwa 280.000 Myokardinfarkten, in den USA mit 1.650.000 Patienten mit ACS und hiervon 500.000 Patienten mit STEMI/Jahr gerechnet [78]. Hieraus lässt sich eine Inzidenz von etwa 340 Infarkten/100.000 Einwohnern/Jahr in Deutschland und

etwa 350-400 Myokardinfarkten/100.000 Einwohnern/Jahr in den USA ermitteln. Dabei variiert die Anzahl der Infarkte innerhalb der einzelnen Länder nochmalig je nach Bevölkerungsstruktur. So fand sich beispielsweise 2007 in der Schweiz die insgesamt höchste STEMI-Ereignisrate im Kanton Jura mit 367 Fällen pro 100.000 Einwohner und somit mehr als doppelt so hoch wie im Kanton Obwalden mit der niedrigsten Infarktinzidenz von 165 Fällen pro 100.000 Einwohner [177]. Im Rahmen des deutschen MONICA-Projektes wurde für die Region Augsburg 1999 eine Infarktinzidenz von 349/100.000 Einwohnern ermittelt [176], wobei laut Gesundheitsbericht des Bundes von 2008 für die Modelregion Augsburg eine sinkende Tendenz im weiteren Verlauf bis 2008 nachgewiesen wird [178]. So wurde 2006 nur noch eine Infarktinzidenz von 330/100.000 Einwohnern ermittelt, wobei immerhin etwa 25% der Patienten bereits prähospital verstarben. In einer europäischen Analyse der hospitalisierten Infarkte von 2010 variiert die Infarkthäufigkeit zwischen 90 (Rumänien) und 266 (Spanien) und die STEMI-Häufigkeit zwischen 45 (Rumänien) und 133 (Estland) pro 100.000 Einwohnern. Hierbei erscheinen die Infarktinzidenzen insgesamt in den Ländern mit hoher PPCI-Rate höher, als in Ländern mit präferierter Lysestrategie. Für Deutschland wurde, beruhend auf den Daten des deutschen Herzinfarktregisters, eine Infarkthäufigkeit von 250/100.000 und STEMI-Häufigkeit von 120/100.000 Einwohnern ermittelt [147].

Weltweit geht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) davon aus, dass ca. 40-75% aller Infarktpatienten noch vor Erreichen eines Krankenhauses versterben [179]. Weiterhin ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten mit Infarkt eine Krankenhauseinweisung akzeptieren und ein bedeutender Anteil der Infarkt-Patienten weit außerhalb des PCI-Intervalls aufgenommen wird und folglich keiner frühinterventionellen Therapie zugeführt werden können. Gehen wir von einer Infarktinzidenz um 250-330/100.000 Einwohner für Deutschland aus, reduzieren dies um 25% Prähospitalmortalität und weitere 25% Non- oder Late-presenter, verbleiben etwa 165 mögliche PPCI-Patienten pro 100.000 Einwohner/Jahr. Somit können wir im Drip&Ship-Netzwerk davon ausgehen, dass von mindestens 60% im Jahre 2002 bis immerhin ca. 80% aller möglichen Patienten für eine frühinterventionelle Infarkt-Therapie im Jahr 2006 im Drip&Ship Netzwerk erfasst und therapiert wurden (Tabelle 42).

**Tabelle 42: Anteil der im Netzwerk behandelten Patienten mit STEMI pro geschätzter Anzahl möglicher Infarkt-Hospitalisierungen**

	2002	2003	2004	2005	2006	Durchschnitt
Transfer-Pat. (%)	57	75	80	78	68	72
Zentrums-Pat. (%)	63	73	79	82	90	77
Alle Patienten (%)	60	74	79	79	80	74

Unser Netzwerk hatte 2001 noch ein Alleinstellungsmerkmal in Deutschland und diente sicherlich auch als Modell für weitere Netzwerkgründungen. Die Einschlußzahlen in diesen ACS-Netzwerken sind durchaus mit den unsrigen vergleichbar. So wurden im renommierten ACS-Netzwerk des Lukas-Krankenhauses Neuss/Rhein-Kreis Neuss (1 PCI-Zentrum, 4 Zuweiser-Krankenhäuser, 444.000 Einwohner) im Jahr 2007 je 58 Patienten mit STEMI/100.000 Einwohner aus dem eigenen Einzugsbereich sowie auch aus dem Transferbereich, sowie 2008 62 Patienten mit STEMI aus dem Zentrums- sowie 53 aus dem Transferbereich pro 100.000 Einwohnern rekrutiert und frühinvasiv mittels PPCI behandelt [180]. Im rein städtischen und somit infrastrukturell sehr gut erschlossenen Herzinfarkt-Verbund Essen wurden 2005 460 STEMI erfasst. Hierbei kamen 409 STEMI aus dem eigentlichen städtischen Einzugsbereich mit 568.000 Einwohner [181]. Die hieraus resultierende STEMI-Inzidenz der Stadt Essen von 70/100.000 Einwohnern ist ebenfalls mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Auffällig ist eine leichte Abnahme der Transfer-Patienten zugunsten der Zentrums-Patienten im Rostocker Drip&Ship-Netzwerk seit 2005, bei etwa gleichbleibendem Gesamtaufkommen. Ursächlich sind hier zum einen Veränderungen der Patientenströme im Netzwerk mit mehr Direkteinweisungen aus dem Versorgungsbereich der peripheren Krankenhäuser ins PCI-Zentrum, zum Anderen aber auch der Ausbau von Herzkatheter-Kapazitäten mit 24 Stundenbereitschaft im Umfeld des Netzwerkes (Stralsund), die in direkte Konkurrenz zum universitären PCI-Zentrum um Transfer-Patienten traten, bzw. der Neubau von Herzkatheter-Laboren in dann ehemaligen Netzwerkkliniken selbst (Wismar, Güstrow), wobei sich der Einzugsbereich an möglichen Transfer-Patienten ab 2005 um etwa 100.000 Einwohner reduzierte.

Der Anteil von Patienten mit STEMI im Drip&Ship-Netzwerk lag mit 49,8% in der Zentrumsgruppe und 48,1% in der Transfergruppe etwas höher als im vergleichbaren deutschen ACOS-Infarkt-Register. Hier wurde bei 15.891 eingeschlossenen Patienten ein Anteil der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) mit 46% (STEMI) registriert. Der Anteil an Nicht-ST-Hebungsinfarkten (NSTEMI) lag im ACOS-Register bei 41%, der von Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) bei 13%. Allerdings war der Anteil an transferierten Patienten im ACOS-Register mit 4% sehr niedrig [245]. Offensichtlich stellt die Tatsache des Vorliegens eines eindeutig definierten STEMI in einer Netzwerkstruktur einen deutlich stärkeren Indikator der Bereitschaft zum Transfer oder zur direkten Einweisung eines Patienten mit Infarkt in ein PCI-Zentrum dar, als das Vorliegen eines NSTEMI, der jedoch eine mindestens ebenso ungünstige Langzeitprognose besitzt [91].

### **5.6.3 Veränderung der Patientenströme und der assoziierten Zeitintervalle im Drip&Ship-Netzwerk**

Auffällig war im Drip&Ship-Netzwerk eine Abnahme der transferierten Patienten zugunsten der direkt im PCI-Zentrum aufgenommenen Infarkt-Patienten. Waren 2004 noch 50,4% der Netzwerk-Patienten Transfer-Patienten, so lag ihr Anteil 2006 trotz einer Steigerung des Gesamt-Patientenaufkommens nur noch bei 42,2%. Neben der Verlagerung von Patienten in konkurrierende bzw. in ehemaligen Netzwerkkliniken neu entstandene Herzkatheterlabore, sind diese Veränderungen wesentlich durch eine Veränderung der Patientenströme, d.h. einem generell veränderten Zuweisungsverhalten begründet. Wurden 2002 noch knapp 72% der Transferpatienten mit STEMI aus den primär aufnehmenden peripheren Krankenhäusern überwiesen und nur 28% direkt aus dem Zuweisungsbereich peripherer Krankenhäuser ins PCI-Haus transferiert, so nahm die Rate der direkt im PPCI-Zentrum angebotenen Patienten über 31% in 2003, 37% in 2004 auf 48% in 2005 und letztlich auf 54% im Jahr 2006 kontinuierlich zu (Tabelle 41). Dies ist insbesondere auf die zunehmende und hohe Akzeptanz des ACS-Netzwerkes und der damit verbundenen frühinvasiven Therapiestrategie bei den Notärzten zurückzuführen. Die primäre Aufnahme in einem peripheren Haus und die damit erforderliche Organisation eines Sekundärtransportes ist mit einem unvermeidbaren und deutlichen Zeitverlust von der Erstdiagnose eines



Myokardinfarktes bis zur definitiven Revaskularisations-Therapie verbunden (Kapitel 4.2.1). Somit wurde eine Strategie einer direkten Verbringung von Patienten mit ACS in das PCI-Zentrum bereits in den grundlegenden Regularien der Netzwerkgründung 2001 angestrebt und ist seit 2002 in die Therapie-Leitlinien für Patienten mit STEMI der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie implementiert [66].

Die unmittelbare Verbringung von Infarkt-Patienten ins PCI-Zentrum, unter Umgehung eines peripheren Krankenhauses, hat hierbei einen wesentlichen Anteil bei der Realisierung der vorgeschriebenen anspruchsvollen Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose und definitiver Infarkt-Therapie. Dies ist umso bedeutsamer, da zwar in den großen Transferstudien (DANAMI-2, PRAGUE-1 und -2) mit Hilfe einer entsprechenden Infrastruktur und Organisation die vorgegebenen Zeitintervalle eingehalten werden konnten, große Register in den USA und Deutschland dagegen jedoch diametrale Daten aufzeigen. So betrug in einer Analyse des nordamerikanischen NRMI-3/4 Registers (1999-2002) von Nallamothe et al. das mittlere Transfer/D2B-Delay bei 4.278 transferierten Patienten aus 419 Krankenhäusern 180 Minuten; nur für 4% der Patienten wurde ein Delay <90 Minuten, für weitere 15% ein Delay von <120 Minuten erreicht [175]. In einer früheren Analyse des NRMI-2 Register (1994-98) fanden Cannon et al. bei 27.040 Patienten aus 1.474 Krankenhäusern ein D2B-Intervall <60 Minuten nur 8,2% der Patienten, ein Intervall von 60-90 Minuten bei 21,2% und von 90-120 Minuten bei 24,2% der Patienten; hingegen wiesen 46,4% der Patienten eine D2B-Intervall >2 Stunden auf [148]. In einer weiteren Analyse aus dem Jahr 2006 betrug das mittlere D2B-Intervall von 100 Top-Kliniken der USA  $100 \pm 24$  Minuten. Auch in deutschen Registerdaten beträgt die durchschnittliche door-to-balloon-Zeit in einer Analyse von Zeymer et al. vom Jahre 2006:  $100 \pm 26$  min [182].

Erfahrungen verschiedener Zentren in den USA, Europa und Deutschland zeigen allerdings, dass sich diese Durchschnittszeiten durch eine entsprechende Organisation der diagnostischen und therapeutischen Abläufe sowie des Patiententransfers deutlich verbessern und den Leitlinien entsprechende Zeitintervalle in der Therapie des akuten Myokardinfarktes realisieren lassen. So verzeichnet beispielsweise das Infarktnetzwerk Rottweil/Schwarzwald-Baar/Heuberg mit dem PCI-Zentrum in Villingen/Schwenningen eine door-to-balloon-Zeit von 30, das Netzwerk Hildesheim von 32 Minuten. Hierbei gelang es,

nach Aufbau eines strukturierten Netzwerkes in Hildesheim die contact-to-balloon Zeit von 110 auf 69 Minuten und die D2B Zeit von 63 auf 32 Minuten zu reduzieren. Diese erhebliche Verkürzung der „contact-to-balloon“- sowie der „door-to-balloon“-Zeiten wurde im Wesentlichen mittels einer Reduktion der Aufenthaltsdauer des Notarztes am Einsatzort, der Reduktion der Aufenthaltsdauer der Patienten in der Notaufnahme sowie die Reduktion der Behandlungsdauer im Herzkatheterlabor realisiert. Der Anteil der Patienten mit vorab übermitteltem Funk-EKG bei STEMI stieg von 59% im I. Quartal auf 86% im IV. Quartal an, somit konnten signifikant mehr Patienten vom Notarzt unter Umgehung der Notaufnahme direkt in das Herzkatheterlabor verbracht werden (Anstieg von 14% im I. Quartal auf 76% im IV. Quartal) [183].

Die in unserer Analyse erfassten Transfer-Patienten des Drip&Ship-Netzwerkes Rostock wurden durchschnittlich 205 ( $\pm 63$  Minuten) nach Symptombeginn im primären Krankenhaus, und 42 ( $\pm 38$ ) Minuten nach dem ersten Notarztkontakt aufgenommen. Beide Zeitintervalle unterschieden sich nicht signifikant von den Zeiten der primär im PCI-Zentrum aufgenommenen Patienten (Tabelle 40). Die nachfolgende Organisation und Durchführung des Patiententransfers über die notwendigen 4-65 km benötigte 56 ( $\pm 42$ ) Minuten. Addiert man das zusätzliche door-to-balloon-Intervall für Transfer-Patienten von 28 ( $\pm 24$ ) Minuten ergibt sich ein Delay von durchschnittlich 126 Minuten von der Primärdiagnose des STEMI bis zu seiner definitiven Therapie. Damit liegen die Patienten des Drip&Ship-Netzwerkes im nahen Bereich des von den Leitlinien vorgegebenen Gesamtintervalls vom ärztlichen Erstkontakt bis zur PPCI von 120 Minuten. Hierbei konnten mit insgesamt 71% mehr als 2/3 der transferierten STEMI-Patienten innerhalb des geforderten Zeitintervalls einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Dies ist im nationalen und internationalen Vergleich bemerkenswert und unterstreicht die Effektivität und Akzeptanz des Drip&Ship-Netzwerkes exemplarisch.

Da sowohl das Transportintervall, als auch das D2B-Intervall bereits hohen Maßstäben entsprechen, sind in erster Linie wesentliche Zeitersparnisse in der Vermeidung eines Sekundärtransportes zu gewinnen. Hierdurch kann die Zeitspanne von der Infarkt-Erstdiagnose bis zur Aufnahme im Primärkrankenhaus in das Transferintervall integriert und die sonst notwendige Aufnahme im Primärkrankenhaus sowie die Organisation eines Sekundärtransportes ins PPCI-Zentrum vermieden werden. Die Analyse der 344

STEMI-Patienten mit primärer Aufnahme im peripheren Haus 2001-2006 zeigt, dass bei über 65% der Transfer-STEMI-Patienten bereits der erstversorgende Notarzt die definitive STEMI-Diagnose gestellt hatte, so dass für diese Patienten ein Primärtransport ins PPCI-Haus, unter Umgehung des erstaufnehmenden peripheren Krankenhauses möglich gewesen wäre. Verglichen mit den direkt aus der Peripherie transferierten Infarktpatienten reduzierte sich im Drip&Ship-Netzwerk die Contact-to-balloon Zeit bei direktem Patiententransfer um durchschnittlich  $28 \pm 18$ .

Die zunehmende Entfernung zum Überweiserkrankenhaus spielt hierbei eine untergeordnete Rolle, der größere Zeitverlust entstand durch die Organisation des Sekundärtransportes. So benötigen die beiden über 60 km entfernten Krankenhäuser 1,1 bzw. 1,2 Minuten Transferzeit pro Entfernungskilometer, die beiden am nächsten gelegenen Krankenhäuser hingegen 2,7 und 17,5 Minuten/Kilometer ( $p=0,001$ ).

Der Focus des PCI-Hauses besteht in der Einhaltung eines leitliniengerechten D2B-Intervalls von 30 Minuten für angemeldete und 60 Minuten für nicht angemeldete Patienten. Die im Rostocker Netzwerk erreichte D2B Zeit von  $28 \pm 22$  Minuten ist im nationalen und internationalen Vergleich als sehr anspruchsvoll anzusehen. Hierbei fungierten zur Reduktion der D2B-Zeit im Rostocker Netzwerk folgende Werkzeuge:

1. Regelmäßige Schulungen der Notärzte und Rettungssanitäter bezüglich Infarkt Diagnostik / EKG / Therapie,
2. Einrichtung einer ständig mit einem Kardiologen bzw. kardiologisch erfahrenen Arzt besetzten Infarkthotline,
3. Konsequente Voranmeldung der Infarktpatienten während des Transportes in die PPCI-Klinik durch den jeweiligen Notarzt,
4. Sofortige Einbestellung des PPCI-Teams bei angemeldeten Patienten,
5. Freihalten einer Herzkatheteranlage bei angemeldetem Infarkt-Patient,
6. Unmittelbare Verbringung des Patienten noch durch den Notarzt ins Herzkatheterlabor,
7. Feedback über Ergebnis der Koronarangiographie und der PPCI beim einweisenden Notarzt bzw. überweisenden Krankenhausarzt

Insbesondere durch die konsequente Voranmeldung der Patienten kann eine erhebliche therapeutische Zeitersparnis erzielt werden, da dieses die

Grundvoraussetzung zur Einbestellung des PPCI-Teams sowie der Bereitstellung und des Freihaltens einer Herzkatheteranlage darstellt. Durch die konsequente Voranmeldung der Patienten mit Infarkt konnte im Drip&Ship-Netzwerk die jeweilige D2B-Zeit im Tagesdienst um 12 Minuten, außerhalb des normalen Regeldienstes (Nachtdienst bzw. am Wochenende) um 38 Minuten reduziert werden. Dies insbesondere, da die Einbestellung des PPCI-Dienstes außerhalb der normalen Dienstzeiten etwa 30 Minuten in Anspruch nimmt. Dies deckt sich mit den Angaben der Literatur und Erfahrungen anderer Netzwerke, wobei in einer umfangreichen Analyse amerikanischer Krankenhäuser von 2006 eine signifikante Reduktion der door-to-balloon Zeit mittels direkter Aktivierung des PPCI-Teams über den Notarzt mit einer Zeitersparnis von 8,2 Minuten, mit einem „single call“ Notruf mit 13,8 Minuten, durch die sofortige Bereitstellung des PCI-Personals um 19,3 Minuten, durch ein schnelles Daten-Feedback zum Untersucher mit 8,6 Minuten und durch ein wegweisendes prähospitalen EKG mit 15,4 Minuten einhergingen [152].

Die Möglichkeit des Einsatzes eines prähospitalen Tele-EKG zur Übermittlung des Infarkt-EKG ins PPCI-Haus wurde im Drip&Ship Netzwerk 2005 erprobt und seitens der Notärzte letztlich nicht akzeptiert. Die Gründe hierfür wurden in einer Umfrage evaluiert. Vordergründig verantwortlich für die Ablehnung des Tele-EKG waren zum einen der logistische und apparativ-funktionelle Aufwand des zusätzlich abzuleitenden Tele-EKG's (61%), zum anderen aber auch die Tatsache, dass sich die erfahrenen Notärzte durch die EKG-Übertragung kontrolliert und in ihrer Entscheidungsfreiheit eingeschränkt sahen (26%). Letztlich benannten 46% der befragten Notärzte die Tatsache, dass insbesondere aus dem Stadtbereich der Weg in die Notaufnahme der PPCI-Klinik nur kurz und eine gemeinsame persönliche Bewertung der Situation des Patienten als effektiver anzusehen sei.

#### **5.6.4 Die Sicherheit des interhospitalen Patiententransportes**

Hypothetisch betrachtet kann das notwendige Herauslösen eines mehr oder weniger klinisch und oder hämodynamisch stabilen bzw. instabilen Patienten mit ACS aus der Umgebung einer Intensivtherapie-Station (ITS) ein erhöhtes Risiko darstellen, da während eines solchen Transports in ein PCI-Zentrum weder

die Überwachungs- noch die Therapie-Möglichkeiten des Rettungswagen denen einer ITS entsprechen können.

Im Rahmen unserer Netzwerk-Analyse wurden insgesamt 490 Patienten zur Primären PCI von einem peripheren Krankenhaus ins Rostocker PCI-Zentrum transferiert, 35 Patienten (7,2%) befanden sich hierbei im kardiogenen Schock. Erfreulicherweise verstarben lediglich 2 Patienten (0,4%) auf dem Weg ins interventionelle Zentrum infolge einer linksventrikulären Pumpinsuffizienz bzw. einer elektromechanischen Entkopplung. Bei weiteren 8 Patienten (1,6%) waren auf dem Transfer zusätzliche lebenserhaltende Intensivmaßnahmen in Form einer erfolgreichen Defibrillation und/oder einer Intubation/Beatmung notwendig. Die offensichtlich hohe Sicherheit des interhospitalen Transfers von Infarktpatienten wird durch die Ergebnisse der publizierten 6 großen Transferstudien (DANAMI-2, PRAGUE-1 und -2, LIM-1, AIR-PAMI und CAPTIM) unterstrichen. Lediglich 2/1.256 in den genannten Studien transferierten Patienten der PRAGUE 2 Studie verstarben während des Transports (0,47% der PRAGUE-2, 0,16% aller Patienten). Dies entsprach in etwa unseren Ergebnissen. Alle anderen STEMI-Transferstudien berichten keinen Todesfall während des Transfers, wobei allerdings Patienten mit kardiogenem Schock generell ausgeschlossen wurden [73, 74, 75, 76, 82]. Aus Registern sind zu dieser Problematik keine weiteren Daten publiziert. In Zusammenschau unserer Daten und den o.g. Transferdaten kann somit von einer hohen Sicherheit des interhospitalen Transfers von ACS-Patienten ausgegangen werden.

#### **5.6.5 Kurz- und Langzeitergebnisse der frühinterventionellen Therapie hinsichtlich Infarktgröße, MACE-Rate, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und NYHA Stadium**

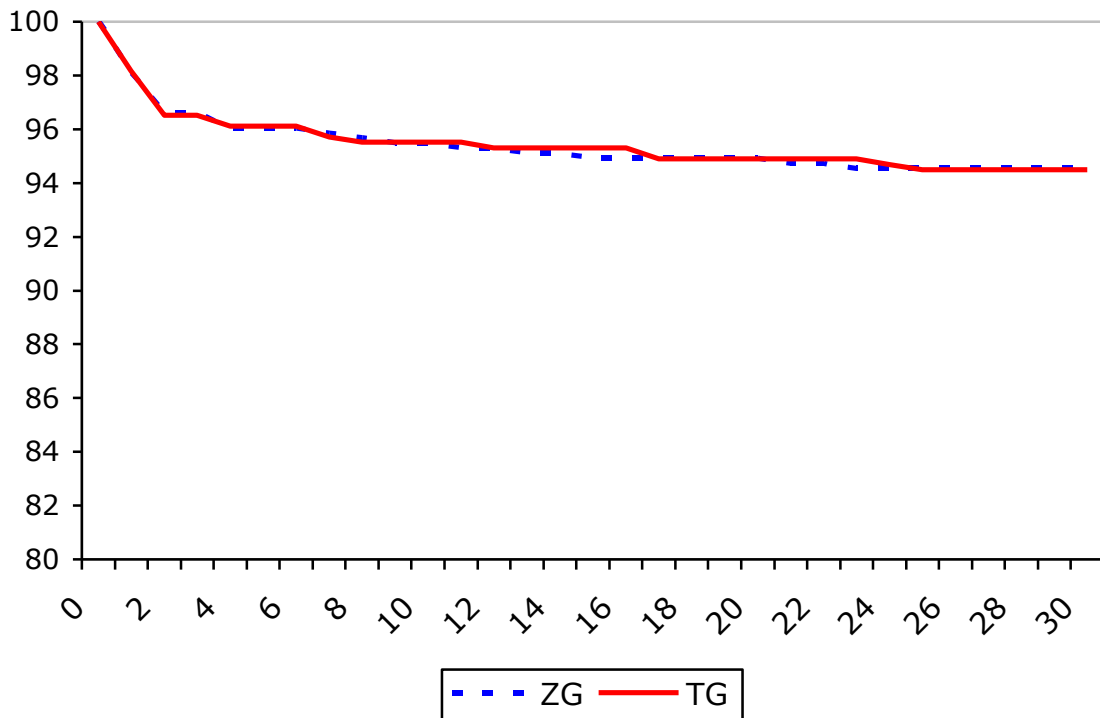
Entscheidend für die Bewertung eines neu einzuführenden oder bestehenden Therapieverfahrens ist das Auftreten belastbarer Endpunkte. In der Bewertung einer interventionellen kardiologischen Therapiestrategie sind hier in erster Linie die MACE-Endpunkte (Major adverse cardiac events) mit der Summe von Tod, Re-Myokardinfarkt sowie einer ungeplanten erneuten Revaskularisation der Ziel-Läsion zu berücksichtigen. Darüber hinaus sind im Verlauf einer Myokardinfarkt-Revaskularisationstherapie alle Ergebnisse interessant, welche die Therapieeffizienz bezüglich der Infarktgröße beschreiben, so insbesondere die

maximale CK- und CKMB-Masse, die LV-Funktion, sowie Zeichen der Herzinsuffizienz/Leistungsfähigkeit anhand des bestehenden NYHA-Stadiums.

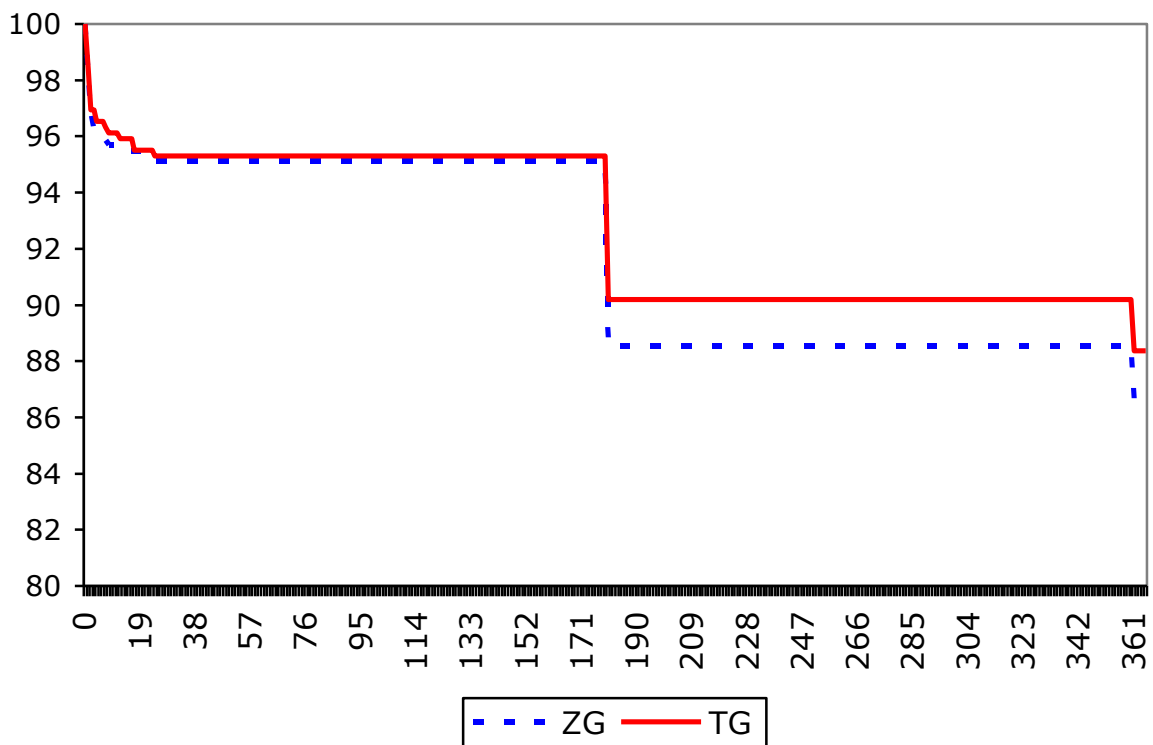
In allen bedeutsamen Endpunkten fanden wir interessanterweise keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit direkter Aufnahme im Rostocker PCI-Zentrum oder Transfer aus einem überweisenden Krankenhaus ins PCI-Zentrum. So waren sowohl die Frühmortalität nach 30 Tagen, die Spätmortalität nach 6 und 12 Monaten, als auch die linksventrikuläre Pumpfunktion sowie das NYHA-Stadium nach 6 bzw. 12 Monaten identisch. Gleiches fanden wir für die Anzahl bedeutsamer Blutungen, Schlaganfälle sowie für die Myokardnekrose-Parameter. Hierbei fanden sich für beide Gruppen Mortalitätswerte die denen der großen Infarktstudien entsprechen. So lag die Mortalität in unserem Netzwerk zwischen 4,7 und 4,9% nach 30 Tagen, 6,0 bis 6,2% nach 6 Monaten sowie 7,1% in beiden Gruppen nach 12 Monaten und befindet sich damit im Bereich randomisierter Infarktstudien, die eine Mortalität um 5-10% aufzeigen. Die im Netzwerk erreichten Mortalitätsraten sind jedoch deutlich besser als diejenigen von unselektionierten Infarkt-Registern mit einer Mortalität um 10-20%, da in diesen nach wie vor einem erheblichen Teil der Patienten keine primäre PCI, sondern eine Lysebehandlung oder konservativ-nichtrevaskularisierende Therapie zukommt. Der Anteil an STEMI-Patienten mit primärer PCI ist zwar in Deutschland in den letzten Jahren deutlich angestiegen, lag jedoch im Jahre 2000 in Deutschland nur bei 35%, in selektierten Register-Kliniken in einer Analyse von 2007/2008 bei 80% [77, 80, 158, 174, 182]. Positiv ist hier insbesondere die niedrige 30 Tage-Mortalität unseres Netzwerkes von 4,7-4,9%, wenn man bedenkt, dass in der DANAMI-2 Studie die 30 Tage Mortalität 9% in der Transfer- und 7% in der Zentrumsgruppe betrug [74], Ein ähnliches Ergebnis erzielte die PRAGUE-2 Studie mit einer 30 Tage Mortalität von 6,8% für die Transfergruppe [75]. Möglicherweise sind bei einem vergleichbaren Patientengut die besseren Mortalitätsergebnisse in unserem Netzwerk durch die konsequente Anwendung von GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten und von Thrombektomie-Devices erklären. So zeigen mehrere PCI-Studien an ACS-Hochrisiko-Patienten mit konsequenten Einsatz des GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Abciximab eine reduzierte Mortalitätsrate gegenüber dem alleinigen Gebrauch von Heparin: Admiral-Studie (300 Patienten): 3,3% vs. 7,3%, ISAR-2 (401 Patienten) 2,0% vs. 4,5%, ACE (400 Patienten): 3,5% vs. 4,0%) [86, 184]. Hingegen zeigte die CADILLAC-Studie bei 1.037 Patienten mit einer Mortalität

von 3,8% vs. 2,8% keinen Vorteil für den Einsatz von Abciximab. Jedoch wurden in dieser Studie die 537 Hochrisikopatienten mit kardiogenem Schock, 3-Gefäßerkrankung oder komplizierten anatomischen PCI-Verhältnissen ausgeschlossen. Ca. 45% dieser ausgeschlossenen Hochrisiko-Patienten wurden außerhalb der Studie einer PCI unterzogen, wobei ein klarer Benefit für den Einsatz von Abciximab mit einer Mortalität von 4,7 vs. 8,3% bei diesen Patienten resultierte [185]. Dies lässt den Schluss zu, dass insbesondere Hochrisikopatienten von der zusätzlichen Gabe eines GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten profitieren. Auch in unserem Netzwerk fand sich ein bedeutsamer Anteil von Hochrisikopatienten die vom konsequenten Einsatz des GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten potentiell profitierten. So zeigten 25% der Patienten einen Diabetes mellitus und mehr als 7% einen kardiogenen Schock auf. Hierbei waren die Schockpatienten gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt.

Sehr interessant ist die Beobachtung, dass die Transferpatienten zwar 47 Minuten später als die Zentrumspatienten einer primären PCI unterzogen wurden, prognostisch hieraus jedoch keinen Nachteil erfuhren. Daher stellt sich die Frage, ob eine moderat verzögerte frühe PPCI unter konsequentem Einsatz eines GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten sowie Aspirationsthrombektomie und innerhalb der vorgeschriebenen Zeitintervalle den Nachteil eines zusätzlichen Zeitverlustes mit potentiell größerer Myokardnekrose und daraus resultierender schlechterer Prognose aufheben kann? Zwei Aspekte der PPCI im Netzwerk erscheinen hier insbesondere bedeutsam. Zum Einen hat die PPCI unter Abciximab in mehreren Studien aufgezeigt, dass sie einen deutlich höheren Anteil an ischämisch gefährdetem Myokardgewebe als eine vergleichbare Lysetherapie retten kann (Myocardial salvage) [79, 80, 81, 186]. Zum Anderen zeigen Untersuchungen der Münchner Arbeitsgruppe, dass der Anteil an Myocardial salvage bei primärer PCI unter Abciximab unabhängig vom PPCI-Zeitpunkt konstant bleibt (<165 Min: 54%, 165-280 Min: 55%, >280 Min: 54%), wohingegen der Anteil an Myocardial Salvage bei Anwendung einer Lysetherapie kontinuierlich mit fortschreitender Zeit reduziert wird (<165 min: 43%, 165-280 min: 27%, >280 Min: 19%) [187]. Ähnliche Daten, die ebenfalls die Unabhängigkeit und Nachhaltigkeit des PPCI-Benefits vom Zeitpunkt der Intervention nach Symptombeginn belegen, lieferte uns das schwedische Infarktregister von Stenesand et al. an über 20.000 Patienten sowie die Analysen von Boersma et al. an über 13.000 Patienten [69, 70].



**Abbildung 11: 30 Tage-Mortalität bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk mit und ohne Transfer (ZG: Zentrumsgruppe, TG: Transfergruppe)**



**Abbildung 12: 360 Tage-Mortalität bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk mit und ohne Transfer (ZG: Zentrumsgruppe, TG: Transfergruppe)**



Zum weitem profitieren die Patienten mit Transfer aus einem peripheren Krankenhaus zur PPCI potentiell von der Vorbehandlung mit dem GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten vor Transfer, welche in unserer Studie mit einer höheren Rate an bereits wieder normalisiertem TIMI Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie bereits vor PPCI assoziiert war.

### **5.6.6 Einfluss der Vorbehandlung mit einem Glykoprotein I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten auf das interventionelle Ergebnis sowie die Prognose der Patienten mit STEMI**

Zum Konzept des Drip&Ship Netzwerkes gehörte eine optionale Vortherapie der Transfer-Patienten mit einem GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten vor Transfer ins PCI-Zentrum. Hierbei war die Strategie der GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Vorbehandlung nicht mit einer höheren Rate an Komplikationen bzw. Blutungen assoziiert (1,05 vs. 0,97%, n.s.) jedoch profitierten die mit Abciximab vorbehandelten Patienten erwartungsgemäß mit einem verbesserten TIMI Fluss in der IRA bereits vor PCI. Ein signifikanter Vorteil gegenüber der alleinigen Heparin-Therapie zeigte sich hierbei bei Patienten mit einem Infarktalter <6 Stunden (TIMI-3 Fluss in der IRA 23,4% vs. 14,7% unter Heparin,  $p < 0,05$ ). Patienten mit einem Infarktalter >6 Stunden profitierten dagegen nicht signifikant (TIMI-3 Fluss in der IRA 17,1 vs. 15,2%, n.s.). Die Vortherapie mit dem GP I Ib/IIIa-Rezeptor-Antagonisten zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des TIMI-3 Fluss bzw. Myocardial blush grade nach abgeschlossener PPCI, hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach 6 Monaten (Vortherapie 0,46 vs. 0,42, n.s.) sowie der Mortalität nach 1 Jahr (5,6% vs. 6,2%, n.s.), wobei jedoch >90% der nicht vorbehandelten Patienten den GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten periinterventionell erhielten.

In der Literatur finden sich zur Abciximab-Vortherapie insgesamt widersprüchliche Daten. Ähnlich wie in unseren Untersuchungen fanden sich nach GP I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten Vorbehandlung höhere Raten eines TIMI-3 Fluss in der GRAPE Studie mit 18%, oder nach der Kombinationstherapie von Abciximab mit einer Lysebehandlung in SPEED mit 23% oder in TIMI 14A mit 32% der behandelten Patienten [188, 189, 190]. Auch profitierten in einer Metaanalyse kleinerer Studien: Admiral (149 Patienten), Bridging (55 Patienten),

ERAMI (80 Patienten), ReoMobile (106 Patienten), SWEDES (100 Patienten), Zorman (112 Patienten) die Patienten mit einem signifikant verbesserten TIMI 3 Fluss in der IRA sowie der ST-Resolution vor PCI [191]. Hierbei zeigte sich, wie auch in unserer Untersuchung, ein Benefit allein für die Patienten mit frühzeitiger Therapie nach Symptombeginn. In der ReoMobile Studie profitierten nur Patienten mit einem STEMI mit Symptombdauer <1 Stunde mit einer signifikant verbesserten TIMI 2/3 Fluss in der IRA von 70% vs. 32% ( $p < 0,01$ ) der nicht bereits im Notarztwagen mit Abciximab vorbehandelten Patienten. Bei älteren STEMI zeigte sich mit TIMI-2/3 Raten von 52 vs. 48% hingegen kein Vorteil für eine Abciximab Vorbehandlung. In der randomisierten FINESSE-Studie an 2.452 Patienten konnte hingegen für eine Vorbehandlung mit Abciximab allein oder in Kombination mit einer halben Reteplase-Lyse kein Vorteil gegenüber einer alleinigen primären PCI mit der Gabe von Abciximab im Herzkatheterlabor gezeigt werden. Sowohl der kombinierte primäre Endpunkt von Tod, Defibrillation >48 Stunden nach Randomisierung, Re-Hospitalisation oder kardiogenem Schock, noch die einzelnen sekundären Endpunkte für Mortalität oder das Auftreten von Komplikationen zeigten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Und dies, obwohl auch hier die Vorbehandlung mit der Kombination von Abciximab und einer halben Reteplase-Lyse zu einer initial verbesserten Rate an TIMI-2/3 Fluss in der IRA vor PCI geführt hatte.[88] Möglicherweise sind der nur geringere Anteil von Patienten mit Infarkt <3 Stunden und das relativ kurze Zeitintervall zwischen der Abciximab Bolus-Gabe bis zur Ballonangioplastie für den fehlenden Benefit der Abciximab-Vortherapie verantwortlich. So konnten die Patienten mit verbessertem TIMI-Fluss nach Abciximab-Vorbehandlung (1% der Patienten mit Abciximab und 36% Patienten mit kombinierter Vortherapie Abciximab/Reteplase) nur etwa für 30 Minuten von der verbesserten Koronarperfusion vor PCI profitieren. In einer post-hoc-Analyse zeigte sich immerhin für Hochrisikopatienten mit TIMI Score 4 ein signifikanter, mit TIMI Score 3 ein tendenzieller Vorteil bezüglich der 1-Jahresmortalität nach kombinierter Vorbehandlung mit Abciximab/Reteplase [192].

Überzeugendere Daten für eine Vorbehandlung mit Abciximab fanden sich im großen EUROTRANSFER-Register mit 1.560 Patienten aus 15 Infarktnetzwerken. Im diesem Register gelang es erstmalig in einer großen Patientenkohorte mittels Abciximab-Vorbehandlung die In-Hospital-Mortalität von 5,9 auf 2,8% und die 30 Tage-Mortalität von 7,5 auf 3,9% zu reduzieren. Hierbei

profitierten die Patienten im Register von einer 55-minütigen frühzeitigeren Abciximab-Gabe gegenüber der Vergleichsgruppe mit Abciximab im HKL [90]. Allerdings musste sowohl in der FINESSE-Studie als auch im EUROTRANSFER-Register unter der vorzeitigen Gabe des GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Anstieg relevanter Blutungskomplikationen beobachtet werden (FINESSE: 4,8 vs. 2,6%) [88, 90].

Offensichtlich profitieren von der Vortherapie und früheren Reperfusion der IRA Hochrisikopatienten, Patienten mit sehr frühem STEMI sowie Patienten mit längerem Delay bis zur definitiven interventionellen Therapie. Eine eindeutige Empfehlung für eine generelle Vorbehandlung lässt sich somit nicht ableiten, ist nicht Bestandteil der aktuellen Leitlinien und sollte aufgrund der vorliegenden Datenlage auf die o.g. Risikopatienten bzw. -konstellationen beschränkt bleiben [193].

### **5.6.7 Prädiktoren der ACS-Mortalität im Netzwerk**

Insgesamt fanden sich in unserer Untersuchung eine geringe intrahospitale sowie Kurz- und Langzeitmortalität für beide Therapiegruppen, die mindestens den Ergebnissen großer randomisierter Infarkt-Studien entsprach [74, 75, 76, 77, 173]. So erzielten wir eine 30 Tage-Mortalität zwischen 4,7-4,9% sowie eine 1 Jahres-Mortalität von 7,1% in beiden Therapiegruppen. Diese Daten dokumentieren die hohe Versorgungsqualität der Patienten im Drip&Ship-Netzwerk. Wichtiger und interessanter ist jedoch die Tatsache, dass wir, trotz der um 47 Minuten verzögerten definitiven Revaskularisation der Transfer-Patienten, keine Mortalitätsunterschiede zwischen beiden Patientengruppen mit primärer Aufnahme im PCI Zentrum oder mit facilitated PCI nach Transfer aus einem peripheren Zuweiserhaus eruieren konnten. Durch die Einbindung ins Infarkt-Netzwerk mit Transfer zur PPCI-Zentrum konnte somit den Patienten mit STEMI der peripheren Krankenhäuser die gleiche Therapie-Qualität angeboten werden, wie Patienten mit primärer Aufnahme im universitären PCI-Zentrum.

In der Planung einer optimalen Therapie von Patienten mit ACS ist eine individuelle Risikostratifizierung einerseits für die Wahl der richtigen Therapiestrategie und andererseits zur Abschätzung des Risikos des Auftretens einer neuerlichen Ischämie bzw. auch des Mortalitätsrisikos von besonderer Bedeutung. Zur Abschätzung des patientenbezogenen Risikos liegen mehrere

Scores vor, wobei jedoch nur 2 speziell das Risiko der mittels primärer perkutaner Koronarintervention behandelten Patienten beschreiben. Dies sind der GRACE- und der CADILLAC-Risikoscore [185, 194]. Dagegen wurde der bekanntere TIMI-Risk-Score ursprünglich anhand von mittels Thrombolyse behandelten Patienten entwickelt [195]. Das GRACE-Risikoregister wurde anhand einer in 14 Ländern und 94 Krankenhäusern durchgeführten Untersuchung erstellt [194]. Dabei wurden sowohl die In-Hospital- als auch die 6-Monats-Mortalität von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom untersucht. Die In-Hospital-Mortalität wurde anhand von 11.389 Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt oder einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt ermittelt. Dabei konnten 8 unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden, welche für 90 % der prognostischen Information verantwortlich sind. Diese sind

- das Alter,
- die Killip-Klasse,
- der systolische Blutdruck,
- das Vorliegen einer ST-Streckenveränderung,
- Herzstillstand bei Krankenhausaufnahme, erhöhtes Serumkreatinin,
- erhöhte Serumkonzentration der kardialen Enzyme und
- die Herzfrequenz.

Die 6-Monats-Mortalität wurde im GRACE Register anhand der Daten von 15.007 Patienten, welche in einer Kohorte von 7.638 Patienten validiert wurden, ermittelt. Die hierfür wichtigen Variablen waren weitgehend identisch mit denen für die Ermittlung der In-Hospital-Mortalität. Zusätzlich wurde hierfür noch

- ein bereits früher stattgehabter Myokardinfarkt und
- die Qualität der PCI berücksichtigt.

Ein weiterer etablierter Risikoscore ist der CADILLAC-Risikoscore, extrahiert aus den Daten von 2082 Patienten, welche einer PPCI unterzogen worden [185]. Sieben Variablen, die zum Zeitpunkt der Intervention bereits vorliegen, wurden gemäß ihrer Odds-Ratio für die Ein-Jahres-Mortalität gewichtet (Tab. 43).

**Tabelle 43: CADILLAC-Risikoscore**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Score-Punkte:</b>
Baseline EF < 40 %	4
Niereninsuffizienz	3
Killip-Klasse 2,3	3
Abschließender TIMI-Fluss 0–2	2
Alter > 65 Jahre	2
Anämie	2
Dreigefäßerkrankung	2
<b>Summe</b>	<b>0 – 18</b>

Dabei zeigte sich, dass die initiale linksventrikuläre Ejektionsfunktion (Baseline) der Prädiktor mit der höchsten Vorhersagekraft war. Anhand des CADILLAC-Score konnten die Patienten in 3 Risikogruppen stratifiziert werden. Ein Score von 0–2 (Niedrigrisiko), mit maximal 18 möglichen Punkten, entsprach einer 1-Jahres-Mortalität von 0,8 %, ein Score von 3–5 (mittleres Risiko) einer 1-Jahres-Mortalität von 4 % und ein Score von  $\geq 6$  (hohes Risiko) einer 1-Jahres-Mortalität von ca. 13 %. Darüber hinaus konnte in einer Vergleichsstudie anhand von 855 Patienten nachgewiesen werden, dass der TIMI- und CADILLAC-Score eine hohe und vergleichbare prädiktive Aussage zulassen, die tatsächliche Übereinstimmung des GRACE-Score jedoch weniger gut ist [196].

In einer multivariaten Analyse unserer Patienten waren allein das Bestehen eines kardiogenen Schocks sowie das Vorliegen der Zielläsion am linkskoronaren Hauptstammes als Prädiktor der In-Hospital-Mortalität, sowie zusätzlich eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität signifikant zu belegen. Darüber hinaus war eine PCI unter Reanimationsbedingungen ein absoluter Prädiktor der In-Hospital-Mortalität. Da solche Patienten allerdings nur in der Zentrumsgruppe existent waren, wurden sie von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

Letztlich ist also das Vorliegen einer schweren ischämisch bedingten Herzinsuffizienz der wesentliche Prädiktor einer erhöhten Infarktmortalität. Hierbei sind die Patienten mit einer infarktbedingten Herzinsuffizienz der Killip-Klasse-II oder -III zumeist älter, häufiger Frauen und zeigen eine ausgeprägtere Komorbidität, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Hypotonie [197, 198]. Je höher die Killip-Klasse, desto höher fällt, sowohl unter Fibrinolysetherapie, als auch bei PPCI die zu erwartende Mortalität aus, wobei jedoch die absoluten

Mortalitätszahlen der Infarktpatienten mit kardiogenem Schock unter PPCI Therapie niedriger als bei einer Fibrinolysebehandlung sind [199]. Eine Ursache der reduzierten Kurz- und Langzeitprognose der Patienten mit infarktassoziierter Herzinsuffizienz ist möglicherweise die höhere Inzidenz einer suboptimalen myokardialen Reperfusion im kardiogenen Schock [200]. Trotzdem wird in der Praxis gerade diesen Patienten häufig die wirksamste Therapieoption der interventionellen Revaskularisation mittels PPCI aus nicht nachvollziehbaren Gründen vorenthalten [197, 198]. Im Drip&Ship-Register fanden wir bei 42 (7,8%) der Patienten der Zentrumsgruppe und 35 (7,2%) der transferierten Patienten einen infarktassozierten, klinisch definierten kardiogenen Schock (RR systolisch < 90 mmHg, RR<sub>syst</sub>/HF < 1), mit einer 30 Tage- bzw. 1-Jahres-Mortalität von 21,4% (9 Patienten) bzw. 28,5% (12 Patienten) in der Zentrumsgruppe und 22,8% (8 Patienten) bzw. 34,5% (12 Patienten) in der Transfergruppe. Interessanterweise betrug hiermit die Mortalität der Schock-Patienten unseres Netzwerkes zwar etwas mehr als das 4fache der Infarkt-Patienten ohne kardiogenen Schock, aber lediglich die Hälfte der Mortalität der revaskularisierten Patienten der Shock-Studie (30 Tage: 46,7%, 6 Monate: 50,3%, 12 Monate: 53,3%) [201]. Die Daten aus unserem Netzwerk unterstreichen somit den überproportionalen Benefit dieser Patientengruppe von der früh-interventionell revaskularisierenden Therapie.

### **5.7 Effizienz und Sicherheit unterschiedlicher Dosierungen des GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Tirofiban in der Therapie von Patienten mit ACS**

Eine akute Plaqueruptur mit einhergehender Bildung, appositionellem Wachstum sowie Embolisation intrakoronarer Thromben, bestehend aus Thrombozyten und Fibrin, stellt die pathophysiologische Basis eines akuten Koronarsyndroms dar. Hierbei kommt es sowohl während des ACS als auch während einer Thrombolysetherapie bzw. einer primären PCI zu einer systematisch nachweisbaren Aktivierung von Thrombozyten mit veränderter Expression von P-Selektin und erhöhter Bindungsaktivität des Fibrinogenrezeptors. Dieser Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa gehört zur Familie der Integrine und ist verantwortlich für die Quervernetzung der aktivierten

Thrombozyten mittels Fibrinogen und initiiert letztlich die gefäßokkludierende Thrombusbildung [202].

Demzufolge steht die gerinnungshemmende und antiaggregatorisch-antithrombozytäre Therapie im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Hierbei stehen neben den oral applizierbaren Thienopyridinen der ersten bis dritten Generation, Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel, insbesondere die intravenös applizierbaren Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten im Fokus der Betrachtungen der Akut-Therapie, da sie im Gegensatz zu den oralen Thienopyridinen über einen sofortigen und effizienteren Wirkungseintritt verfügen und somit einen bereits sehr frühzeitigen Benefit für die Patienten erzielen können. Drei Substanzen, die eine effektive Blockade dieses Rezeptors bewirken, wurden in die periinterventionelle Therapie eingeführt und erhielten die Zulassung für den Einsatz beim akuten Koronarsyndrom: Abciximab (ReoPro®), Eptifibatid (Integrilin®) und Tirofiban (Aggrastat®).

Zwischenzeitlich wurde die Effektivität dieses Therapieprinzips für alle 3 Substanzen an mittlerweile mehr als 40.000 Patienten überprüft [193, 202, 203, 204]. Jedoch unterscheiden sich die einzelnen Substanzen hinsichtlich ihrer chemischen, pharmakokinetischen und pharmodynamischen Eigenschaften. Bei Abciximab handelt es sich um ein gentechnisch hergestelltes Antikörperfragment, dass irreversibel an den GP IIb/IIIa-Rezeptor bindet und somit zu einer länger anhaltenden Thrombozytenaggregationshemmung führt. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei Tirofiban und Eptifibatide um kleine, nicht-peptidische Moleküle mit deutlich kürzerer Wirkdauer und deutlich geringerer Rezeptor-Affinität, welche für eine dauerhafte Wirkung eine hohe Plasma-Konzentration benötigen. Bei entsprechender Dosierung lässt sich mittels der GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten die Thrombozytenaggregation um über 90% inhibieren [205]. Darüber hinaus wurde speziell für Abciximab (ReoPro®) allein oder Kombination mit einer in der Dosis reduzierten Fibrinolysetherapie in mehreren Studien eine thrombolytische Aktivität mit resultierenden TIMI-3 Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie bereits vor PCI bei 18 bis 32% der Patienten nachgewiesen [188, 189, 190].

In zahlreichen Studien gelang es unter additivem Einsatz der verschiedenen GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit ACS die Ereignisraten von Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und dringlicher

Revaskularisierung des Zielgefäßes signifikant zu reduzieren [92, 184, 206, 207, 208]. Andererseits zeigte der Einsatz eines GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten außerhalb von Hochrisikopatienten keinen zusätzlichen Benefit [209].

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Einsatz von Tirofiban. Wie unter anderem in der TACTICS-TIMI-18-Studie belegt, lassen sich durch die eine PPCI begleitende frühzeitige Gabe von Tirofiban kardiovaskuläre Früh- und Spätkomplikationen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI und entsprechenden Risikofaktoren wie positivem Troponintest signifikant reduzieren (15,6 vs. 19,4%,  $p=0,025$ ) [92]. In weiteren Studien war Tirofiban sowohl geeignet die MACE Rate in der Vorbehandlung als auch nach PCI eines Patienten mit ACS zu reduzieren [210]. In der Regel resultierte der Benefit der Tirofiban-Patienten hierbei im Vergleich zu einer die PCI begleitenden alleinigen Heparin-Therapie auf einer Reduktion des kombinierten Endpunktes, getriggert durch weniger rekurrende Myokardischämien, und war auf Hochrisikopatienten mit einem beispielsweise positiven Troponin-Test begrenzt. In der PRISM-Studie führte die Monotherapie mit Tirofiban im Vergleich zu Heparin darüber hinaus zu einer signifikanten Senkung der Mortalität [25, 50, 99].

Allerdings besitzen die verschiedenen GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten durchaus eine unterschiedliche pharmakologische und klinische Effizienz. So zeigte Abciximab in der TARGET-Studie ein signifikant besseres 30 Tage Outcome gegenüber Tirofiban (in der PRISM-PLUS Dosierung mit einer initialen Infusion von 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über 30 Minuten und einer nachfolgenden Erhaltungsinfusion von 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) bezüglich des kombinierten Endpunktes von Tod/MI/TVR (Tirofiban 7,55% vs. Abciximab 6,01%,  $p=0,038$ ) [206]. Auch das im Verlauf einer PPCI häufig genutzte Bolus-Therapieschema entsprechend der RESTORE-Studie (Bolusapplikation von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  und Erhaltungsinfusion von 0,15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) erwies sich nicht immer als sicher effizient [100].

Schneider et al. befassten sich in zwei Studien an Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer PCI mit der differentiellen Wirkung einer höheren Bolus-Dosierung Tirofiban von 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  gegenüber der RESTORE-Dosierung, sowie gegenüber Abciximab und stellten fest, dass die Erhöhung der Tirofiban-Bolusdosierung mit einer höheren Tirofibankonzentration im Serum und einer entsprechend verbesserten Thrombozytenaggregationshemmung (>80%) während der ersten Stunde nach Therapiebeginn einherging [101, 102]. Auch Ernst et al. bestätigten das Erreichen einer periinterventionellen



Thrombozytenaggregationshemmung von über 80% erst nach Verabreichung der höheren Bolusdosierung Tirofiban [211]. Weitere klinische Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit der höheren Bolusdosierung von Tirofiban erfolgten durch Danzi et al. [103, 119, 120]. Hierbei wurden sowohl die verbleibende Thrombozytenaggregation, das Blutungsrisiko als auch das klinische 30-Tage Outcome untersucht. Danzi et al. bestätigten hierbei in einer ersten Studie bei elektiver PCI/Stentimplantation bereits 10 Minuten nach Bolusapplikation der höheren Tirofiban-Dosis eine Thrombozytenaggregationshemmung von 94,7% und eine niedrige 30 Tage MACE-Rate von lediglich 4,6%. Schwere Blutungen und Thrombozytopenien wurden bei den eingeschlossenen Patienten nicht beobachtet, auch Bluttransfusionen waren nicht erforderlich [103]. In nachfolgenden Studien befassten sich die Autoren mit der Wirkung der hohen Bolusdosierung von Tirofiban bei Patienten mit primärer PCI bei ACS im Vergleich zu Abciximab. Die hohe Bolusdosierung von Tirofiban erwies sich hierbei ebenfalls als sicher und war im Vergleich mit Abciximab nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen oder Komplikationen der Punktionsstelle verbunden. In einer Studie fanden sich bei über 1500 Patienten lediglich bei 4 Patienten der Abciximab-Gruppe, aber keinem der Hoch-Dosis-Tirofiban-Gruppe schwerwiegende Blutungen (1.4% vs. 0%;  $p=0.12$ ). Die Rate an punktionsbedingten Blutungen war vergleichbar (3.6% vs. 3.3%;  $p=0.96$ ), die 30 Tagen MACE-Rate für Abciximab geringfügig, aber nicht statistisch signifikant, erhöht (7.1% vs. 5.8%,  $p=0.65$ ) [119]. In einer weiteren Studie mit primärer PCI bei ACS zeigten sich letztlich auch bezüglich den angiographischen Ergebnisse (TIMI-Fluss in der IRA) sowie des linksventrikulären Wandbewegungsindex im Infarktbereich nach 30 Tagen vergleichbare Ergebnisse zwischen Abciximab und der Tirofiban-Hochdosistherapie [120]. Letztlich untersuchten Valgimigli et al. an 202 Patienten mit Hochrisiko-PCI die Sicherheit und Wirksamkeit der hohen Bolusdosierung von Tirofiban im Vergleich mit Placebo. Hierbei wurde der kombinierte klinische Endpunkt unter Tirofiban nach 185 Tagen signifikant seltener als unter Placebo erreicht. Dieser Effekt entstand insbesondere durch eine Reduktion periinterventioneller ischämischer Ereignisse (Kombinierter primärer Endpunkt von Tod, MI, TVR und Bail-out-Situation für den GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten: 20% vs. 35%, HR 0.51, 95%CI 0.29-0.88;  $p=0.01$ ). Auch diese Studie bestätigte, dass unter der hohen

Bolusdosierung weder schwere Blutungen noch schwere Thrombozytopenien auftraten [212, 213].

In unsere Analyse wurden die Daten von insgesamt 289 Patienten mit akutem Koronarsyndrom aufgenommen, die sich im Zeitraum von 2001 bis 2005 in unserer Klinik einer Akut-PCI mit standardisierter antithrombozytärer Begleitmedikation von ASS, Heparin und Clopidogrel unterzogen. Additiv erhielten die Patienten den GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban als Bolus-/Erhaltungsinfusion Therapie. In der ersten Low-Dosis-Bolus-Gruppe (Gruppe1: LDB) erhielten 149 Patienten Tirofiban nach dem RESTORE-Schema mit einem initialen Low-Dosis-Bolus von 10 µg/kg, in der zweiten Hoch-Dosis-Bolus-Gruppe (Gruppe 2: HDB) wurden 140 Patienten mit einem initialen Tirofiban Bolus von 25 µg/kg eingeschlossen. Anschließend erhielten die Patienten beider Gruppen die gleiche Tirofiban Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kgKG/min sowie eine begleitende intravenöse Heparin-Medikation mit reduzierter Heparin-Dosierung von 5 IE/kgKG/h von bis zu 24 Stunden Dauer. Einige wenige Patienten wurden infolge einer vorbestehenden LWMH-Therapie nach Verlegung aus peripheren Krankenhäusern alternativ begleitend mit einer gewichtsadaptierten therapeutischen subkutanen Dosis Enoxiparin behandelt. In der LDB-Gruppe betraf dies 16 (11,4%), in der HDB-Gruppe 12 Patienten (8,1%). Hinsichtlich Komorbidität und Komedikation unterschieden sich beide Gruppen nicht relevant (Kapitel 4.3.1.).

### **5.7.1 Effizienz der unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen unseres Patientenkollektivs: MACE-Rate und Ineffektivität**

Zur Beurteilung der Effizienz beider unterschiedlicher Dosierungen des Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban wurden die 30 Tage MACE-Rate, als Kombination von Tod, rekurrerendem Myokardinfarkt sowie einer erneuten dringlichen Notfall-Revaskularisation, der TIMI-Fluss und der Myocardial blush grade in der infarktrelevanten Koronararterie nach primärer PCI als Zeichen einer erfolgreichen Revaskularisation herangezogen. Ebenso wurde ein Untersucher-initiiertes intraprozedurales Wechsel von Tirofiban auf Abciximab als Zeichen der Ineffektivität der Tirofiban-Therapie bewertet.

Im Gegensatz zur Studie von Danzi et al zeigte sich in unserer Untersuchung unter Verwendung der Hoch-Dosis-Bolus-Therapie gegenüber der

Low-Dosis-Bolus Gruppe keine statistisch signifikante Reduktion der 30 Tage Endpunkte für die Mortalität (2,8% vs. 3,6%, n.s.), rekurrende Myokardinfarkte oder einer notfallmäßigen erneuten Revaskularisation der IRA, etwa im Rahmen einer akuten oder subakuten Stentthrombose (1,4% vs. 2,0%, n.s.). Jedoch konnten wir unter Verwendung der HDB-Therapie nach erfolgter primärer PCI einen verbesserten TIMI 3-Fluss (2,86 vs. 2,55,  $p=n.s.$ ) und MBG 3-Rate (58,3% vs. 50,0%,  $p=n.s.$ ) in der infarktrelevanten Koronararterie sowie einen geringeren Anstieg der Myokard-Nekroseenzyme CK und CKMB (CK 1.075 vs. 1.514 U/l,  $p=0,002$ , CKMB 127,5 vs. 163,3 U/l  $p=0.005$ ) als Zeichen einer geringeren Infarktausdehnung feststellen. Dass sich die geringeren Myokardnekrose unter der HDB-Therapie nicht in eine Reduktion harter klinischer Endpunkte niederschlug, ist auf die insgesamt geringe Zahl von Patienten mit Events in beiden Gruppen, als auch auf die nur kurze Nachverfolgungsphase von 30 Tagen zurückzuführen. Abschließend muss festgestellt werden, dass 4 Patienten der LDB-Gruppe und jedoch kein Patient der HDB-Gruppe infolge einer klinischen Bail-out-Situation mit persistierenden oder vermehrten intrakoronaren Thromben, peripheren Embolisationen bzw. slow-flow/no reflow Phänomen der IRA intraprozedural auf Abciximab umgestellt werden mussten. Diese Therapieumstellungen betraf allein die LDB-Gruppe und muss als Zeichen einer ungenügenden Effizienz der LDB-Therapie gewertet werden. Zugleich wurden möglicherweise durch die Therapieumstellung weitere klinische Ereignisse und klinische Endpunkte der LDB-Gruppe verhindert.

Zusammenfassend zeigte sich also auch in unserer Studie bezüglich der o.g. Surrogat-Parameter ein Vorteil für die Anwendung der HDB- vs. der LDB-Therapie mit Tirofiban bei Patienten mit Hochrisiko-PCI bei Akutem Koronarsyndrom.

### **5.7.2 Sicherheit der unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen**

Wesentliches Kriterium der Bewertung der Sicherheit einer antikoagulativen Medikation ist das Auftreten von unerwünschten schwerwiegenden als auch leichteren Blutungen. Aktuelle Untersuchungen der letzten Jahre weisen auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blutungsereignissen und einer verschlechterten Prognose der Patienten mit Akutem Koronarsyndrom hin. Ursache dieser ungünstigeren Prognose sind,

neben dem sicher oft schlechteren Gesamtzustand und höheren Komorbidität der Patienten mit Blutungsereignissen, insbesondere vielfältige Nebenwirkung der erhobenen therapeutischen Maßnahmen. Hier sind beispielsweise die Gabe gerinnungsaktiver Blutbestandteile oder die Reduktion bzw. Beendigung der dualen antithrombozytären Therapie zu nennen. So wiesen beispielsweise Kinnaird et al. 2003 bei 5,4% von über 10.000 Patienten analysierten Patienten schwere Blutungsereignisse wie einen hämorrhagischen Schlaganfall, eine gastrointestinale oder retroperitoneale Blutung bzw. ein bedeutsames Hämatom nach. Weitere 12,7% der Patienten zeigten leichte Blutungen, wie z.B. kleinere Hämatome. In allen bedeutsamen prognostischen Endpunkten, wie Tod, Auftreten eines Re-Infarktes oder einer notfallmäßigen erneuten Revaskularisation zeigten sich im Follow-up signifikante Vorteile für die Patienten ohne Blutungsereignis [214]. In weiteren Studien bestätigte sich die eingeschränkte Prognose von Patienten mit Blutungsereignissen nach PCI auch beim Einsatz unterschiedlicher Antikoagulantien [156, 157, 215].

Blutungskomplikationen waren in beiden untersuchten Tirofiban-Dosierungs-Gruppen unserer Untersuchung insgesamt selten. Bedrohliche Major-Blutungen waren in der HDB-Therapiegruppe nur tendenziell erhöht; hingegen musste eine signifikante Zunahme der Minor-Blutungen registriert werden. Die 2 zusätzlichen Major-Blutungen der HDB-Gruppe imponierten hierbei als gastrointestinale Blutung bei hämorrhagischer Gastritis/Ulkuskrankheit sowie als Punktionsstellen-assoziierte Blutung. Die Zunahme der Minor-Blutungen betraf insbesondere Blutungen seitens der Punktionsstelle.

Da bei der PCI in der Regel größere Schleusen zur Anwendung kommen und länger liegen als bei der alleinigen diagnostischen Katheteruntersuchung, werden periphere vaskuläre Komplikationen in der Literatur häufiger beschrieben. Nach Berge et al. 1993 und Eggeing et al. 1994 [216, 217] kommen Hämatome, arterielle Fisteln, Aneurysma spuria und arterielle Thrombosen summarisch in bis zu 9% der Fälle vor, was wir, trotz einer hohen Quote an arteriellen Verschlussystemen der Punktionsstelle, bestätigen konnten. Hinsichtlich des Auftretens von Pseudoaneurysmen oder AV-Fisteln der Punktionsstelle fanden sich keine Unterschiede der beiden unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen. Interessanterweise war keine der Blutungskomplikationen unserer Patienten mit nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Dies ist sicher auch auf das möglichst strikte Beibehalten der dualen

antithrombozytären Therapie während notwendiger therapeutischer Maßnahmen sowie die Beschränkung der Blutersatztherapie auf die dringlichsten Indikationen zurückzuführen.

Resümierend kann also der höheren Bolus-Dosis Tirofiban eine verbesserte Effizienz mit tendenziell geringerer MACE-Rate, besserem Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie nach primärer PCI sowie kleineren Infarktgrößen bei gering erhöhtem Risiko schwerer Blutungen attestiert werden. Aus unserer Sicht ist somit bei Patienten ohne erhöhtem Blutungsrisiko die höhere Bolus-Dosierung Tirofiban klar zu favorisieren. Eine besondere Vorsicht ist bei unkontrollierter Hypertonie ( $>180/110$  mmHg) sowie bei einer Thrombozytenzahl unter  $150.000/\text{mm}^3$  geboten. Ältere und/oder weibliche Patienten zeigten in der Literatur häufiger Blutungskomplikationen als jüngere und männliche Patienten, ebenso Patienten mit niedrigerem Körpergewicht. Es gibt zusätzlich Hinweise aus klinischen Studien, dass das Blutungsrisiko mit abfallender Kreatinin-Clearance, und demzufolge auch verminderter Plasma-Clearance von Tirofiban, ansteigt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind deshalb während der Therapie mit Tirofiban sorgfältig zu überwachen. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance  $<30\text{ml}/\text{min}$ ) ist die Tirofiban-Dosis um 50% zu vermindern [91, 218]. Die genannten Risikomerkmale wurden in unserer Untersuchung beachtet und untersucht. Eine Varianzanalyse war aufgrund der insgesamt niedrigen Anzahl von Blutungen statistisch nicht sinnvoll. Somit musste die Dokumentation der deskriptiven Analyse durch Angabe der Häufigkeiten von Blutungskomplikationen bei den aufgeführten Risikomerkmale erfolgen. Bezüglich von Organblutungen ließen sich im Vergleich tendenziell erhöhte Raten mit Blutungsereignis bei Frauen, älteren Patienten sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonus feststellen. Ein niedriger BMI oder eine Thrombozytopenie waren in unserer Analyse nicht mit einer erhöhten Rate von Organblutungen assoziiert. Anders bei den Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle. Hier fanden wir prozentual gesehen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei Frauen, bei älteren Patienten, bei Patienten mit einem niedrigen BMI, mit Niereninsuffizienz und Hypertonus. Als besonderer Risikomarker stellte sich das Vorhandensein eines Diabetes mellitus heraus. Diabetiker wiesen in 13% der Behandlungsfälle Minor- oder Major-Blutungskomplikationen auf, so dass diese Patienten auch hinsichtlich des Auftretens peripherer Blutungskomplikationen als Hochrisikopatient einzustufen

sind. Von den 14 Patienten mit bestehender Thrombozytopenie zeigten 3 (21,4%) Blutungskomplikationen seitens der Punktionsstelle, somit erscheint auch bei einer vor der PPCI auffälliger Thrombozytopenie Vorsicht mit der Anwendung von Tirofiban geboten.

Letztlich belegt eine kürzlich vorgestellte Metanalyse von 31 Tirofiban-Studien mit über 20.000 Patienten zum Einen erneut die Überlegenheit einer begleitenden Therapie mit Tirofiban gegenüber der Heparin mit einer Reduktion der 30-Tage-Mortalität [OR 0,68 (0,54-0,86);  $p=0,001$ ] sowie des kombinierten Endpunktes von Tod und Myokardinfarkt [OR 0.69 (0.58-0.81);  $p<0.001$ ]. Dieser Behandlungsvorteil war auch in dieser Analyse mit einem mäßigen Anstieg von Minor-Blutungen bzw. Thrombozytopenien verbunden [OR 1.42 (1.13, 1.79),  $p=0.002$ ]. Zum Anderen erwies sich Tirofiban im Vergleich zu Abciximab gleichwertig bezüglich der 30-Tage-Mortalität [OR=0.90 (0.53, 1.54);  $p=0.70$ ], mit jedoch Trend zu vermehrten kardiovaskulären Events bezüglich des kombinierten Endpunktes von Tod oder Myokardinfarkt [OR=1.18 (0.96, 1.45);  $p=0.11$ ]. Von diesem negativen Trend waren bemerkenswerterweise in dieser Analyse erneut die Studien mit der Hoch-Dosis-Bolus-Therapie von 25 mg/kgKG ausgenommen, welche sich im kombinierten Endpunkt Abciximab als vergleichbar erwies [203]. Somit bestätigt letztlich auch diese Metanalyse den prinzipiellen Nutzen des Einsatzes von Tirofiban bei Hochrisiko-PCI's, und unterstreicht die Daten unseres Netzwerkes mit einem Vorteil für die Hoch-Dosis-Bolus Therapie.

## **5.8 Klinische Bedeutung einer begleitenden Thrombektomie bei primärer PCI**

Durch den zunehmenden Einsatz der interventionellen Reperfusionstrategie sind in den letzten Jahren bedeutsame Verbesserungen im Management und Prognose des akuten ST-Hebungsinfarktes (STEMI) gelungen. Dementsprechend wurde die primäre perkutane koronare Intervention (PPCI) innerhalb von 120 min nach erstem Arztkontakt in den nationalen und internationalen Leitlinien Reperfusionstrategie der Wahl, um das ischämische Myokard schnell, effizient und dauerhaft zu reperfundieren [66, 68, 78, 193, 219].

Allerdings musste in 15-20% der Patienten beobachtet werden, dass nach abgeschlossener interventioneller Revaskularisation eine suboptimale epikardiale Reperfusion ohne den gewünschten normalisierten TIMI-Fluss, und in bis zu 40% der Patienten eine nicht adäquate myokardiale Reperfusion einem Myocardial blush grade <3 resultierte. Insbesondere distale Embolisationen von Thrombusmaterial der Zielläsion, aber auch freigesetzter Tissue Faktor [220] oder Vasokonstriktoren [221], verschleppt aus der Zielläsion in die Mikrozirkulation, können trotz wiedereröffneter Koronararterie Ursache für eine gestörte mikrovaskuläre Myokardperfusion sein [222] und zu einem sogenannten „no-reflow“ oder „slow-flow“ Phänomen in der infarktrelevanten Koronararterie führen. Entscheidend für die Gefahr der distalen Embolisation ist eine Thrombusbildung in der IRA infolge Plaqueruptur, welche den Übergang zu einer instabilen Angina pectoris bzw. der Entstehung eines serologisch gesicherten Myokardinfarktes markiert. So kann nach einer Plaqueruptur ein signifikanter Anstieg der Visualisation von Thrombusmaterial in der IRA, ein Anstieg aktivierten Fibrinopeptins A (FPA), des Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT) sowie aktivierter Thrombozyten beobachtet werden, wobei diese Prozesse mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [9] (Tab 44).

**Tabelle 44: Gerinnungsaktivierung und Outcome bei Patienten mit IAP sowie akutem MI [9]**

	IAP	NSTEMI	STEMI
Angiographischer Thrombus in der IRA	0%-1%	75%	>90%
Erhöhtes FPA/TAT	0%-5%	60%-80%	80%-90%
Aktivierte Thrombozyten	0%-5%	70%-80%	80%-90%
Akute Koronar-Okklusion	0%-1%	10%-25%	>90%
Mortalität	1%-2%	3%-8%	6%-15%

Die mechanische Ursache einer Thromboembolie im Rahmen der Infarkt-PCI stellt überwiegend die mechanischen Manipulationen im Gefäß dar. So fanden Napodano et al. in einer Analyse koronare Embolisationen bei 64/400 (16%) der STEMI-Patienten; hierbei 4,7% der Embolisationen bereits vor PPCI, 23,4% nach Passage des koronaren Führungsdrahtes, 24,7% nach Ballonangioplastie und letztlich 17,1% nach Stentimplantation [223].

Konsequenz einer nicht optimalen epikardialen und insbesondere myokardialen Reperfusion mittels Thromboembolie sind letztlich ein resultierendes größeres Infarktareal, eine schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie verbunden ein reduzierte Kurz- und Langzeit-Prognose [224, 225, 226, 227, 228, 229]. So zeigten Henriques et al. in einer Untersuchung von 178 Patienten mit PPCI bei STEMI eine Thromboembolie bei immerhin 15,2% der Patienten. Dabei war eine Thromboembolisation mit einer Reduktion der Anzahl von Patienten mit finalem blush grade 2/3 in der IRA von 93% auf 32% ( $p < 0,001$ ) sowie einer Reduktion der kompletten ST-Resolution von 60 auf 9% ( $p < 0,001$ ) verbunden. Die verbunden Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion von 51% auf 42% ( $p < 0,01$ ) war Ausdruck des resultierenden größeren Infarktes und mit einem Anstieg der 5-Jahres-Mortalität von 9% auf 44% ( $p < 0,001$ ) assoziiert. Letztlich belegte eine multivariaten Analyse der Studiendaten, dass eine periinterventionelle Thrombembolisation als unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären 5-Jahres-Mortalität (OR: 8,6) [230] anzusehen ist. Darüber hinaus wiesen unter anderen Serrys et al. in einer Analyse von 812 konsekutiven Patienten mit primärer PCI bei STEMI einen direkten Zusammenhang der bestehenden Thrombuslast in der infarktrelevanten Koronararterie und der Langzeitprognose der Patienten nach. Hierbei zeigten die Patienten mit angiographisch hoher Thrombuslast (definiert als Patienten mit Thrombus  $\geq 2$  Gefäßdiameter) gegenüber den Patienten mit geringerer Thrombuslast im 2 Jahres Follow-up eine höhere Mortalität (12,9% vs. 9,4%,  $p = 0,074$ ), eine signifikant erhöhte MACE- (Tod, Re-MI und TVR: 24,9% vs. 15,3%,  $p < 0,001$ ) und Stentthrombose-Rate (8.2% vs. 1.3%,  $p < 0.001$ ). Darüber hinaus bewies sich eine hohe Thrombuslast als unabhängiger Prädiktor der Mortalität (Hazard ratio [HR] 1.76,  $p = 0.023$ ) [231].

Bemühungen, eine periinterventionelle Thromboembolisation über eine optimale Antikoagulationsbehandlung mittels Aspirin, Heparin, GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sowie Clopidogrel hinaus mittels distaler Protektionssysteme zu reduzieren, waren unter anderen in der EMERALD-Studie mit fast 500 Patienten nicht erfolgreich [160]. In allen relevanten Endpunkten (TIMI-3 Fluss, MBG-3, Mortalität) fanden sich keine Unterschiede zwischen der Therapiegruppe mit distalem Filter-Device (GuardWire<sup>®</sup>) und der Vergleichsgruppe ohne Protektion. Offensichtlich führten allein die Passage des Infarktthrombus und das Platzieren des Protektionssystems in einer oft nicht klar



definierbaren Landungszone zu erheblichen Komplikationen, insbesondere Thrombembolisationen.

Alternativ kam es zur Entwicklung von Aspirations-Thrombektomie-Kathetern, die nicht wie herkömmliche PCI-Katheter intrakoronares thrombotisches Material gegen die Gefäßwand pressen, sondern den Thrombus noch vor Stentimplantation durch das Katheterlumen aspirieren und so distale Embolisationen verhindern sollen. Der klinische Nutzen einer die PPCI begleitenden Thrombektomie wurde lange Zeit kontrovers diskutiert, und bis heute ist die genaue Indikation für den Einsatz von Aspirationskathetern nicht eindeutig beantwortet. Die ESC-Guidelines zur Therapie des STEMI aus dem Jahre 2008 gaben generell für die Thrombektomie während der primären PCI, infolge der widersprüchlichen Datenlage zum damaligen Zeitpunkt, noch sehr zurückhaltend eine IIb-Empfehlung [219]. Während Kaltoft et al. eine Thrombektomie mit einer vergrößerten Infarktausdehnung assoziierten (115 Patienten, Myocardial salvage: 8 vs. 15%,  $p < 0,004$ ) [232], konnte in anderen Studien ein positiver Einfluss der Thrombusaspiration auf Surrogat-Parameter wie ST-Segment-Resolution und Myocardial Blush Grade (MBG) beobachtet werden [129, 233, 234]. So fanden sich beispielsweise in der DEAR-MI Studie an 148 Patienten ein MBG-3 in 88% der Thrombektomie- (PRONTO™-Katheter), jedoch nur 44% der Vergleichs-Patienten ( $p < 0,05$ ). Gleichzeitig zeigte die Therapiegruppe eine komplette ST-Resolution bei Kombination von PPCI und Thrombektomie bei 68% der Patienten vs. 50% in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,05$ ) [131]. Verschiedene Meta-Analysen bestätigten den positiven Effekt einer die PPCI begleitenden Thrombektomie auf die myokardiale Reperfusion bei STEMI, zeigten aber widersprüchliche Ergebnisse bezüglich ihres Einflusses auf die Mortalität [235, 236]. Erstmals mit Veröffentlichung der 1-Jahres Daten der Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) konnte in einem multizentrisch prospektiv randomisierten Vergleich an 1.071 Herzinfarkt-Patienten mit STEMI der nachhaltige Benefit für den zusätzlichen Einsatz des manuellen Thrombektomie-Aspirationskatheter (EXPORT™) mit einer Reduktion der 1 Jahres-Gesamtmortalität von 7,6% auf 4,7% (HR 1,67 [95%CI: 1,02-2,75]) belegt werden. Die Zahl der kardialen Todesfälle war in der Vergleichsgruppe der konventionellen PCI ohne Thrombektomie sogar doppelt so hoch: 6,7% vs. 3,6% (HR 1,93; 1,11-3,37); ebenso die Zahl der Re-Infarkte: 4,3% vs. 2,2% (HR

0,98-3,96) [237]. Die 9-Monats-Daten der kürzlich publizierten EXPIRA-Studie (EXPORT™-Katheter) bestätigten prinzipiell an 175 Patienten den positiven Effekt einer Thrombektomie sowohl für den Myocardial blush grade (MBG-3: 88,2% vs. 60,5%), die ST-Resolution (80% vs. 37,5%) als auch auf die Mortalität (0% vs. 4,6%). Allerdings wurden infolge der restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien der Studie [*Einschlusskriterien*: STEMI <9 h nach Symptombeginn, De-novo-Stenose, Infarktassoziertes Gefäß  $\geq 2,5$  mm, angiographisch erkennbarer Verschluss thrombus, fehlender bis minimaler antegrader Fluss (TIMI-Grad 0–1) in der diagnostischen Angiographie, *Ausschlusskriterien*: akuter Myokardinfarkt oder ACVB-Operation in der Vorgeschichte, kardiogener Schock, 3-Gefäß-KHK, Hauptstammstenose, höhergradige Vitien, erfolglose PCI (fehlender antegrader Fluss oder  $>50\%$  Residualstenose), facilitated-PCI und Kontraindikation bezüglich GP-IIb/IIIa-Inhibitoren] fast 1/3 (81) der konsekutiven Infarkt-Patienten von der Studie ausgeschlossen und verblieb letztlich die Reduktion der MACE-Rate von 10,3 auf 4,5% nicht signifikant [238].

Auch erscheinen die TAPAS- und EXPIRA-Ergebnisse nicht unbedenklich auf alle verfügbaren Aspirationskatheter übertragbar [245]. So zeigte die RETAMI-Studie an 103 Patienten Vorteile für den in TAPAS und EXPIRA verwendeten EXPORT™- im Vergleich zum DIVER™-Aspirationskatheter. In der Studie fanden sich signifikante Vorteile für die mit dem EXPORT™-Katheter behandelten Patienten mit resultierendem Thrombus Score  $\leq 2$  bei 92.3% vs. 69.3% ( $p=0.0052$ ) und einem TIMI  $\geq 2$  Score bei 92.2% vs. 69.3% der Patienten nach Thrombektomie ( $p=0.0052$ ). Darüber hinaus zeigten signifikant mehr Patienten der EXPORT™-Katheter-Gruppe nach Aspirationsthrombektomie einen MBG  $\geq 2$  (88.2% vs. 69.3%  $p=0.029$ ) [239]. Interessanterweise konnte hingegen eine Studie von Vlaar et al. aus dem Jahre 2008 an 160 Patienten keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Kathetern bezüglich Effektivität, MBG und ST-Resolution belegen [240].

In unserer Analyse verglichen wir 50 prospektiv ausgewählte Patienten mit ACS und geplanter Aspirationsthrombektomie einer thrombusreichen Zielläsion (Gruppe 1) mit einer retrospektiv analysierten zweiten Gruppe mit 50 Patienten aus dem Drip&Ship Register (Gruppe 2), bei denen eine Thrombektomie geplant, aber infolge verschiedener anatomischer (z.B. gewundenem oder kalzifiziertem Zugangsweg) und interventioneller Gründe (z.B. 2 Führungsdrähte in Bifurkationsstenosen), aber nicht erfolgreich durchzuführen war. Beide Gruppen

unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer demographischen und interventionellen Charakteristika. Bei immerhin 92,0% der Patienten der Gruppe 1 war die Aspirationstherombektomie mit einem Quickcat<sup>TM</sup>-Katheter erfolgreich durchführbar. Makroskopisch sichtbare Thrombusbestandteile im gefilterten Aspirat fanden sich bei 93,5% der Patienten mit erfolgreicher Applikation des Thrombektomiekatheters. Die mittels Aspiration geschätzte Thrombusreduktion lag bei durchschnittlich 70%, mit einer Reduktion des angiographisch eingeschätzten Grades der Thrombuslast von durchschnittlich 4,3 auf 1,8. Bei 32,6% der erfolgreich thrombektomierten Patienten war angiographisch kein Residualthrombus mehr nachweisbar, so dass von einer insgesamt hohen Effizienz der durchgeführten Aspirationstherombektomie in unserer Studie ausgegangen werden kann. Nur bei 8,6% der Patienten musste der Effekt der Thrombektomie mit einem verbleibenden Thrombusgrad von 4 bzw. 5 als nicht hinreichend effizient eingeschätzt werden. Der prognostisch wichtige TIMI-Fluss Grad in der IRA der thrombektomierten Patienten verbesserte sich von 0,82 auf durchschnittlich 2,55, wobei 69,9% der behandelten Patienten postinterventionell einen wieder normalisierten TIMI-3 Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie aufzeigten.

Device-bezogene Komplikationen während der Thrombektomie waren nur bei 1 Patienten in Form einer peripheren Embolisation zu verzeichnen. Slow-flow oder no-reflow Phänomene infolge der Aspirationstherombektomie traten nicht auf. Auch Perforationen oder bedeutsame Dissektionen der IRA wurden nicht beobachtet.

Eine nachfolgende direkte Stentimplantation war letztlich in 56,6% der vorab erfolgreich thrombektomierten Patienten, jedoch nur in 36% der Patienten ohne vorausgehende Thrombektomie möglich. Thrombus-Embolisationen während der Stentapplikation bzw. Ballondilatation wurden lediglich bei 3 der thrombektomierten, jedoch 9 der nicht thrombektomierten Patienten beobachtet. Entsprechend konnte die Rate an Patienten mit vorübergehendem slow-flow/no-reflow Phänomen durch die begleitende Thrombektomie von 18 auf 6% reduziert werden. Zum Abschluss der Infarkt-PCI zeigten 90,0% Patienten der Thrombektomiegruppe gegenüber lediglich 85,2% der Vergleichsgruppe ohne Thrombektomie einen wieder normalisierten TIMI-3 Fluss im Zielgefäß sowie 59,5% versus 42,4% der auswertbaren Patienten einen wieder normalisierten Myocardial blush grade 3 im Versorgungsgebiet der infarktrelevanten

Koronararterie. Eine komplette ST-Streckenresolution 1 Stunde nach erfolgter PPCI konnte bei 53,7% Patienten mit Thrombektomie bei ST-Hebungsinfarkt konstatiert werden. Weitere 36,5% der Patienten verzeichneten eine inkomplette ST-Resolution.

Aus der signifikanten Verbesserung o.g. Surrogat-Parameter resultierte jedoch keine statistisch signifikante Reduktion der MACE-Rate im 30 Tage Follow-up. Insgesamt erlitten 6,0% der Patienten der Thrombektomie-Gruppe und 8,0% der Patienten der Gruppe ohne Thrombektomie ein MACE-Ereignis. Die Mortalität war mit 2 Todesfällen in beiden Gruppen gleich.

Insgesamt kann in unserer Untersuchung von einer hohen Effizienz der die PPCI begleitenden Thrombektomie mit hoher therapeutischer Sicherheit ausgegangen werden. Die nur ungenügende Widerspiegelung der effizienten Thrombektomie-Ergebnisse in den klinischen Endpunkten muss in der noch kleinen Anzahl von Patienten unserer Untersuchung, der insgesamt geringen Ereignisrate und dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum von nur 30 Tage begründet werden. Desweiteren erfolgte in unserer Arbeit lediglich der Vergleich zweier gematchter und nicht randomisierter Gruppen.

Letztlich kann eine abschließende Bewertung einer die PPCI begleitenden Thrombektomie endgültig erst getroffen werden, wenn insbesondere Daten zu den Langzeiteffekten über 12 Monate hinaus publiziert werden. Während die 2-Jahresdaten der TAPAS-Studie ausstehen, konnten Adlbrecht et al. in einem Langzeit-Follow-up von durchschnittlich 1.115 Tagen an einem kleinerem Patientenkollektiv von 89 Patienten mit STEMI bereits einen positiven Effekt der Thrombektomie auf das klinische Outcome zeigen. So reduzierte sich das Langzeitrisiko des kombinierten Endpunktes von Tod und kardial begründeter Re-Hospitalisation in der Thrombektomiegruppe signifikant (HR=0.69, 95%CI: 0.49-0.98,  $p = 0.036$ ). Allerdings verblieb die Inzidenz von erneuten Myokardinfarkten unverändert ( $p = 0.343$ ) und fanden sich auch keine Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Funktion [241]. Offensichtlich ist hier die entsprechende Langzeittherapie der medikamentösen Sekundärprophylaxe ausschlaggebender.

Die Task Force des American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA) reagierte bereits auf die veränderte Studienlage und veröffentlichte 2009 ein Update der Leitlinien zum Management des STEMI, in dem jetzt für die PPCI begleitende Thrombektomie eine IIa-Empfehlung ausgesprochen wurde. Von einer generellen Empfehlung zur Verwendung eines

Aspirationskatheters wurde jedoch auch weiterhin noch abgesehen, da es an Studien mangelt, die eine routinemäßige Thrombektomie mit einer selektiven Strategie vergleicht [242]. Auch die ESC hat in ihrer neusten Novelle der Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation von September 2010 der Aspirationsthrombektomie bei Myokardinfarkt mit thrombusreicher Zielläsion eine IIa-Indikation zugebilligt [193].

Nach der derzeitigen Datenlage erscheinen insbesondere Patienten mit geeigneter Koronaranatomie, einer hohen Thrombuslast der Zielläsion bzw. der IRA sowie einem kurzen ischämischen Zeitintervall zu profitieren, wohingegen STEMI-Patienten mit einem langen ischämischen Zeitintervall, kleinen Seitenästen und kleinem Infarktareal sowie geringer Thrombuslast möglicherweise keinen Benefit erfahren. Diese klinischen Aspekte könnten auch für die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien verantwortlich sein, die sich in ihren Ein- und Ausschlusskriterien und dem Zeitpunkt der Randomisierung unterscheiden. So wurden Patienten mit einem Infarktalter von 6-12 Stunden, einem Symptombeginn-PPCI-Delay zwischen 130 und 438 Minuten, mit einem Anteil von 0-38% Rescue PCI nach Lyseversagen, mit 0-100% begleitender GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Therapie sowie 40-100% Vorderwandinfarkten in die einzelnen Studien eingeschlossen [243].

Es bleibt zu beachten, dass neben dem Phänomen der periinterventionellen distalen Embolisation andere Faktoren, wie myokardiale Ödeme und Reperfusionsschäden, ausgelöst durch die Bildung freier Sauerstoff-Radikale mit resultierenden zellulären Membranschäden und nachfolgend gestörter myokardialer Kalziumhämostase, einer konstriktiv gestörten Makro- und Mikrozirkulation, bedingt durch einen kardiokardial bedingten sympathischen Reflex mit Gefäßkonstriktion, sowie lokale Veränderungen im Angiotensin-II Rezeptor-Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielen und nicht allein durch die begleitende Thrombektomie verhindert werden können [220, 221].

## 6 Zusammenfassung

Jährlich sterben weltweit mehr als 16 Millionen Menschen infolge einer Erkrankung des kardiovaskulären Systems, wobei die koronare Herzerkrankung als Manifestation der Atherosklerose an den epikardialen Herzkranzgefäßen die häufigste Morbiditäts- und Mortalitätsursache weltweit und insbesondere in den entwickelten Industrieländern darstellt. Allein in Deutschland erleiden pro Jahr ca. 280.000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt; und obwohl Deutschland bei den unter 90jährigen ein insgesamt rückläufige Infarkt-Mortalität aufzeigt, weisen in einer Analyse des Jahres 2006 die neuen Bundesländer seit 1990 einen erheblich Zuwachs der Infarkt mortalität, beispielsweise das Bundesland Mecklenburg Vorpommern mit +32,9%, auf. Somit gehört der akute Myokardinfarkt auch weiterhin zu den Krankheitsereignissen, die mit einer hohen Letalitätsrate belastet sind und einen maßgeblichen Einfluss auf die Gesundheitslage der Bevölkerung haben.

Die Einführung und Umsetzung innovativer Präventions-, Diagnostik- und Therapiekonzepte sind daher notwendig um die Myokardinfarkt-Mortalität weiterhin zu senken und insbesondere die Versorgung in den ländlich geprägten Versorgungsbereichen zu verbessern.

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden die unmittelbar lebensbedrohlichen akuten Manifestationsformen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt mit und ohne ST-Streckenhebung sowie der plötzliche Herztod. Unter dem Begriff der instabilen Angina pectoris (IAP) werden akute Koronarsyndrome mit typischer Klinik, aber ohne Anstieg der Myokard-Nekroseparameter bezeichnet. Es liegt damit kein wesentlicher Myokardschaden vor, die Weiterentwicklung in eine Myokardnekrose ist jedoch jederzeit möglich, weswegen die Patienten einer frühen Risikostratifizierung und Abklärung bedürfen. Das akute Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) umfasst die Patienten mit akuter Koronarischämie und serochemisch nachgewiesener Myokardnekrose, jedoch ohne ST-Strecken-Hebung im Elektrokardiogramm. Typische EKG-Veränderungen können in Form von T-Negativierungen oder ST-Streckensenkungen auftreten, jedoch auch komplett fehlen. Das akute Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung (STEMI) umfasst den typischen Myokardinfarkt mit akuter Koronarischämie und einer ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1\text{mV}$  in mindestens zwei zusammenhängenden

Extremitätenableitungen, oder  $\geq 0,2\text{mV}$  in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen, oder einen Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik. Der plötzliche Herztod (SCD) beschreibt einen plötzlich und unerwartet eingetretenen Tod kardialer Ursache. In ca. 80% ist die Erstmanifestation oder das Vorbestehen einer koronaren Herzerkrankung bzw. einer akuten Myokardischämie ursächlich verantwortlich.

Obwohl allen 3 klinischen Manifestationsformen der gleiche Pathomechanismus einer intrakoronaren Plaqueruptur bzw. -erosion zugrunde liegt und die Übergänge fließend sind, resultieren jedoch infolge der unterschiedlichen Prognose der einzelnen Krankheitsbilder unterschiedliche Behandlungsstrategien, die letztlich aber alle das gemeinsame Ziel einer Prognoseverbesserung mittels kompletter, effizienter und dauerhafter Reperfusion des Myokards und Verhinderung bzw. Reduktion einer drohenden Myokardnekrose beinhalten.

Die Therapiestrategie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (IAP oder NSTEMI) hängt entscheidend von der jeweiligen Risikostratifizierung ab. Haben die Patienten definitive Risikomerkmale müssen sie einer umgehenden invasiven Abklärung und ggf. Therapie zugeführt werden. Ergebnisse aus mehreren randomisierten Studien zeigen, dass ein frühzeitiges invasives Vorgehen bei Risikopatienten das Auftreten schwerwiegender Ereignisse wie Tod und Myokardinfarkt signifikant reduziert. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat zur Therapiestratifizierung von Patienten mit V.a. IAP/NSTEMI 3 Risikoklassen definiert, wobei die Hochrisikopatienten mit Indikation zur sofortiger („urgent“) invasiven Diagnostik und Therapie durch das Vorliegen einer persistierenden oder wiederkehrenden Angina pectoris Symptomatik oder einer hämodynamischen bzw. elektrischen Instabilität definiert sind. Patienten mit Vorliegen eines positiven Troponin-Tests, dynamischen ST- oder T-Veränderungen im EKG, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, früher Post-Infarkt-Angina, anamnestischem Myokardinfarkt oder Bypass-Operation, PCI innerhalb der letzten 6 Monate oder mittlerem bis hohem GRACE-Risk-Score zeigen bei Ausschluss der Risikofaktoren der Hochrisikopatienten die Indikation zu einer frühzeitigen invasiven Abklärung („intermediate“) innerhalb von 72 Stunden. Patienten mit negativem Troponin-Test, nur einmaliger Symptomatik und fehlenden weiteren Risikofaktoren bedürfen hingegen primär einer

nichtinterventionellen weiteren Diagnostik und Stratifizierung. Eine sofortige, schnellstmögliche, effiziente und dauerhafte Revaskularisation bedürfen die Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI), da deren Prognose entscheidend von der Dauer des Zeitintervalls bis zur erfolgreichen Reperfusion und vom erzielten TIMI-Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie abhängig ist. Hierbei wurde in einer Vielzahl von Studien der generelle Vorteil der primären perkutanen Koronarintervention (Primäre PCI, PPCI) durch ein erfahrenes interventionelles Team gegenüber einer Lysetherapie aufgezeigt. Die Wirksamkeit einer Fibrinolyse bei ST-Streckenhebungsinfarkt ist zwar bis zur 12. Stunde nach Symptombeginn belegt, jedoch strikt zeitabhängig. So besteht ein exponentieller Wirksamkeitsverlust der Lysetherapie innerhalb der ersten 2-4 Stunden, danach fällt sie linear ab. Letztlich gelingt mittels Fibrinolyse nur in 40-50% der Fälle eine effiziente Revaskularisation der IRA. Mittels Akut-PCI gelingt dies hingegen in >80% der behandelten Patienten mit einem resultierenden TIMI-3 Fluss. Die PPCI erzielt somit in randomisierten Studien gegenüber der Lysetherapie eine Reduktion der Infarktsterblichkeit um bis zu 25% und der Reinfarkthäufigkeit um >50%, bei einer gleichzeitigen Halbierung des Schlaganfallrisikos. Hierbei ist der generelle Vorteil der primären PCI gegenüber einer Lysetherapie unabhängig vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Reperfusionstherapie und nimmt mit längerem Zeitintervall nach Beschwerdebeginn noch zu. Die aktuellen Leitlinien der nationalen und internationalen kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen daher die primäre PCI bei STEMI <12 Stunden als Therapie der Wahl unter der Voraussetzung, dass ein Zeitintervall von 120 Minuten zwischen erstem Arztkontakt und PCI nicht überschritten wird und der Zeitverlust gegenüber einer möglichen Lysebehandlung maximal 90 Minuten beträgt (I/A). Alle Formen einer Lysetherapie, auch die einer prästationären Lysetherapie, werden als nachrangige Therapieoptionen eingeordnet.

Trotz der nachgewiesenen Überlegenheit der primären PCI in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes war eine flächendeckende Verfügbarkeit der PPCI zur Behandlung des Myokardinfarktes 2001 in Deutschland, wie auch in Mecklenburg-Vorpommern, nicht vorhanden, so dass ein erheblicher Anteil an Patienten mit der prognostisch ungünstigeren Fibrinolysetherapie behandelt oder überhaupt keiner Reperfusionstherapie unterzogen wurden.



Das Drip&Ship- (District of Rostock Infarct Project & Shipping Patients: DUS) Netzwerk Rostock zur interventionellen Therapie von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom wurde, als eines der ersten seiner Art in Deutschland, im Mai 2001 initiiert. Mit der Gründung dieses lokoregionalen Infarktnetzwerkes, als Zusammenschluss eines erfahrenen interventionellen Zentrums an der Universität Rostock mit sieben kooperierenden Kliniken der Primärversorgung ohne eigene Möglichkeit zur PPCI in einem Umkreis von bis zu 65 km, wurde erstmals die Möglichkeit einer umfassenden und leitliniengerechten Therapie für alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Versorgungsbereich des Netzwerkes geschaffen.

Alle im Netzwerk behandelten Patienten, sowohl mit direkter Aufnahme im Zentrum, als auch mit Transfer vom peripheren Haus zur PPCI ins interventionelle Zentrum, wurden konsekutiv von Mai 2001 bis Dezember 2005 in das prospektive DUS-Register aufgenommen und nachverfolgt. Anhand der gewonnenen Daten und unterschiedlicher Patientenkollektive wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen untersucht:

1. Ist eine flächendeckende interventionelle Versorgung von Patienten mit STEMI in einer ländlichen Region auch außerhalb von Studien logistisch und in Übereinstimmung mit den in den Leitlinien geforderten Zeitintervallen realisierbar?

2. Geht der aus dem Transport resultierende Zeitverlust bis zur interventionellen Therapie für die transferierten Infarkt-Patienten der peripheren Krankenhäusern mit einer veränderten Prognose gegenüber den Infarkt-Patienten mit direkter Aufnahme im interventionellen Zentrum einher?

3. Ist eine Transferstrategie unter Vorbehandlung mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten sicher und hat die Vorbehandlung Einfluss auf den TIMI Fluss vor PCI, das Interventionsergebnis und die Langzeitprognose?

4. Unterscheiden sich unterschiedliche Dosierungen des GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban hinsichtlich der Effizienz und Komplikationsrate.

5. Profitieren die Patienten mit ACS und thrombusbeladener Zielläsion von einer periinterventionellen Aspirations-Thrombektomie vor Ballondilatation bzw. Stentimplantation?

Zur Datenanalyse wurden 3 Patientengruppen präspezifiziert:

1. Im Gesamtkollektiv aller konsekutiv ins Drip&Ship-Register eingeschlossenen Patienten mit geplanter primärer PCI bei ST-Hebungsinfarkt wurden die Patienten mit Transfer aus einem verlegenden Krankenhaus prospektiv mit den primär im Zentrum aufgenommenen Patienten verglichen.
2. Eine Subgruppe des prospektiven Drip&Ship-Registers von 289 Patienten mit ACS (STEMI, NSTEMI, IAP) wurde bezüglich der Effizienz und Komplikationsrate unterschiedlicher Bolus-Dosierungen der PCI-Begleitmedikation mit dem GP IIB/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban (Aggrastat®) gebildet. Diese beiden Patientengruppen wurden sukzessive durch eine Änderung des Therapieregimes gebildet. Von Juli 2002 bis Dezember 2003 erfolgte die Tirofiban-Therapie nach dem niedrig dosierten RESTORE-Bolus-Schema, von Januar 2004 bis Juni 2005 nach einem Hochdosis-Bolus-Schema. Die vergleichende Datenanalyse erfolgte retrospektiv.
3. Eine Gruppe von 100 Patienten mit ACS und thrombusbeladener Zielläsion wurde bezüglich der Effizienz und Komplikationsrate einer die PCI begleitenden Aspirations-Thrombektomie evaluiert. 50 Patienten mit ACS wurden mittels einer prospektiven, multizentrischen Studie in 6 Zentren von Januar bis Juli 2007 eingeschlossen und mit einer gematchten Vergleichsgruppe ohne begleitende Thrombektomie aus dem Drip&Ship Register retrospektiv verglichen. Hierbei wurden in die Vergleichsgruppe diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen eine Aspirationsthrombektomie geplant, aber aus den verschiedensten, zumeist anatomischen oder interventionellen Gründen nicht durchführbar war.

Die Therapie im Netzwerk erfolgte nach einem einheitlichen Behandlungspfad sowohl im PCI-Zentrum, als auch in den peripheren Zuweiserkliniken. Der Verdacht auf ein ACS bestand bei anhaltender oder rezidivierender Angina pectoris Symptomatik mit einer Dauer von mindestens 20 Minuten. Mittels primären 12-Kanal-EKG erfolgte die Differenzierung in ein ACS mit und ohne ST-Streckenhebung. Patienten mit ST-Streckenhebung wurden einer sofortigen interventionellen Diagnostik und Therapie, ggf. nach Transfer ins PCI Zentrum unterzogen. Bei Patienten mit ACS ohne ST-Hebung erfolgte eine primäre Risikostratifizierung und bei entsprechendem Vorliegen von

Risikomerkmale eine interventionelle Abklärung; sofort bei Hochrisikopatienten und innerhalb von 48 Stunden bei intermediären Risiko. Alle Patienten wurden mit der in den Leitlinien gesicherten Standardtherapie von 500 mg ASS und 5.000 IE unfraktioniertem Heparin vorbehandelt. Die weitere Primärmedikation mit  $\beta$ -Blocker, Analgesie/Sedierung und Sauerstoff erfolgte nach Ermessen des jeweilig primär versorgenden Arztes. Darüber hinaus war vor Transfer ins PCI-Zentrum eine optionale Therapie mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten möglich. Die GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Therapie wurde periinterventionell belassen und postinterventionell bei Abciximab für 12 Stunden und bei Tirofiban für 24 Stunden fortgesetzt. Eine duale antithrombozytäre Therapie mit Aspirin und Clopidogrel erfolgte, nach Therapiebeginn mit einer Aufsättigungsdosis von 300 bzw. 600 mg, postinterventionell für mindestens 12 Wochen und ab 2004 für 9 Monate.

Insgesamt wurden zwischen 2001 und 2006 1.385 Patienten mit STEMI und 1.258 Patienten mit NSTEMI in das DUS-Register eingeschlossen. Hierbei ist die Anzahl der behandelten und transferierten Patienten ein wesentlicher Indikator für die Akzeptanz der Netzwerkstrategie durch Zuweiser und Notärzte und stieg seit Gründung des Drip&Ship-Netzwerkes kontinuierlich von 194 Patienten 2001, über 395 Patienten 2002, 486 Patienten 2003, 522 Patienten 2004, 517 Patienten 2005 auf 529 ACS-Patienten in 2006 an. Geht man von etwa 400.000 Einwohnern im Einzugsbereich des Netzwerkes aus, wurden jährlich zwischen 99 und 132 ACS-Patienten pro 100.000 Einwohner behandelt, wobei die Behandlungsraten in der städtischen Zentrumsregion immer etwas oberhalb der Transferregion lagen. Der Anteil der STEMI-Patienten betrug hierbei in der Zentrumsgruppe 49,8%, in der Transfergruppe 48,1%, so dass durchschnittlich 59 STEMI/100.000 Einwohner in der Transfergruppe und 62 STEMI/100.000 Einwohner in der Zentrumsgruppe eingeschlossen und therapiert wurden. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten entsprach damit durchaus denen anderer und später gegründeter Netzwerke, beispielsweise dem renommierten ACS-Netzwerk des Lukas-Krankenhauses Neuss/Rhein-Kreis Neuss oder dem rein städtischen und somit infrastrukturell sehr gut erschlossenen Herzinfarkt-Verbund Essen. Auffällig war im Drip&Ship-Netzwerk eine Abnahme der transferierten Patienten zugunsten der direkt im PCI-Zentrum aufgenommenen Infarkte ab 2005. Neben der Verlagerung von Patienten in konkurrierende bzw. in ehemaligen Netzwerkkliniken neu entstandene

Herzkatheterlabore, sind diese Veränderungen wesentlich durch eine Veränderung der Patientenströme, d.h. einem generell veränderten Zuweisungsverhalten begründet. Wurden 2002 noch knapp 72% der Transferpatienten mit STEMI aus einem primär aufnehmenden peripheren Krankenhaus überwiesen und nur 28% direkt aus der Häuslichkeit im Zuweisungsbereich peripherer Krankenhäuser ins PCI-Zentrum transferiert, so nahm die Rate der direkt im PPCI-Zentrum angebotenen auswärtigen Patienten über 31% in 2003, 37% in 2004 auf 48% in 2005 und letztlich auf 54% im Jahr 2006 kontinuierlich zu. Dies ist insbesondere als Zeichen der zunehmend hohen Akzeptanz des ACS-Netzwerkes und der verbundenen frühinvasiven Therapiestrategie durch die primär versorgenden Notärzte einzuschätzen. Da eine primäre Aufnahme eines STEMI-Patienten in einem peripheren Haus und die damit erforderliche Organisation eines Sekundärtransportes mit einem unvermeidbaren Zeitverlust von der Erstdiagnose bis zur definitiven Revaskularisations-Therapie verbunden ist, wurde die Strategie einer direkten Verbringung von Patienten mit ACS in das PCI-Zentrum bereits in den grundlegenden Regularien der Netzwerkgründung 2001 angestrebt, ist seit 2002 in die Therapie-Leitlinien für Patienten mit STEMI der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie implementiert und ein wesentlicher Faktor um die in den Leitlinien fixierten anspruchsvollen Zeitintervalle zu realisieren. Dies ist umso bedeutsamer, da zwar in den großen Transferstudien mit Hilfe einer entsprechenden Infrastruktur und Organisation die vorgegebenen Zeitintervalle eingehalten werden konnten, große Register in den USA und Deutschland dagegen jedoch diametrale Daten aufzeigen.

Die mit unserer Behandlungs- und Zuweiserstruktur erfassten Transfer-Patienten des Drip&Ship-Netzwerkes wurden durchschnittlich 205 ( $\pm 63$  Minuten) nach Symptombeginn und 42 ( $\pm 38$ ) Minuten nach dem ersten Notarztkontakt im primär versorgenden Krankenhaus aufgenommen. Die nachfolgende Organisation und Durchführung des Patiententransfers über die notwendigen 4-65 km benötigte 56 ( $\pm 42$ ) Minuten. Addiert man das zusätzliche door-to-balloon-Intervall für Transfer-Patienten von 28 ( $\pm 24$ ) Minuten ergibt sich ein Delay von durchschnittlich 126 Minuten von der Primärdiagnose des STEMI bis zu seiner definitiven Therapie. Damit liegen die Patienten des Drip&Ship-Netzwerkes im nahen Bereich des von den Leitlinien vorgegebenen Gesamtintervalls vom ärztlichen Erstkontakt bis zur PPCI von 120 Minuten. Hierbei konnten 71% der

transferierten STEMI-Patienten innerhalb des geforderten Zeitintervalls einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Dies ist im nationalen und internationalen Vergleich bemerkenswert und unterstreicht die Effektivität und Akzeptanz des Drip&Ship-Netzwerkes. Die zunehmende Entfernung zum Überweiserkrankenhaus war hierbei bezüglich der Transferzeiten von untergeordneter Rolle, der größere Zeitverlust entstand jeweilig durch die Organisation des Sekundärtransportes. So benötigen die beiden über 60 km entfernten Transfer-Krankenhäuser 1,1 bzw. 1,2 Minuten Transferzeit pro Entfernungskilometer, die beiden am nächsten gelegenen Transfer-Häuser hingegen 2,7 und 17,5 Minuten/Kilometer ( $p=0,001$ ). Somit ist insbesondere mittels Vermeidung von Sekundärtransporten eine deutliche Reduktion der Transferintervalle zu erzielen.

Der Focus eines PCI-Hauses muss in der Einhaltung eines leitliniengerechten Door-to-Balloon- (D2B) Intervalls von 30 Minuten für angemeldete und 60 Minuten für nicht angemeldete Patienten liegen. Die im Rostocker Netzwerk erreichte D2B Zeit von  $28 \pm 22$  Minuten ist im nationalen und internationalen Vergleich als anspruchsvoll anzusehen. Hierbei fungierten zur Reduktion der D2B-Zeit im Rostocker Netzwerk folgende Werkzeuge:

1. Regelmäßige Schulungen der Notärzte und Rettungssanitäter bezüglich Infarktdiagnostik / EKG / Therapie,
2. Einrichtung einer ständig mit einem Kardiologen bzw. kardiologisch erfahrenen Arzt besetzten Infarkthotline,
3. Konsequente Voranmeldung der Infarktpatienten während des Transportes in die PPCI-Klinik durch den jeweiligen Notarzt,
4. Sofortige Einbestellung des PPCI-Teams bei angemeldeten Patienten,
5. Freihalten einer Herzkatheteranlage bei angemeldetem Infarkt-Patient,
6. Unmittelbare Verbringung des Patienten noch durch den Notarzt ins Herzkatheterlabor,
7. Feedback über Ergebnis der Koronarangiographie und der PPCI beim einweisenden Notarzt bzw. überweisenden Krankenhausarzt.

Insbesondere mittels Voranmeldung der Patienten via Telefon-Hotline konnte eine erhebliche therapeutische Zeitersparnis erzielt werden, da dieses die Grundvoraussetzung zur Einbestellung des PPCI-Teams sowie der Bereitstellung und des Freihaltens einer Herzkatheteranlage darstellt. Durch die konsequente Voranmeldung der Patienten mit Infarkt konnte im Drip&Ship-Netzwerk die

jeweilige D2B-Zeit im Tagesdienst um 12 Minuten, außerhalb des normalen Regeldienstes (Nachtdienst bzw. am Wochenende) um 38 Minuten reduziert werden.

Patienten mit ST-Hebungsinfarkt bis 24 Stunden wurden konsekutiv von Mai 2001 bis Dezember 2005 in das prospektive Drip&Ship Register eingeschlossen und 12 Monate nachverfolgt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 532 Patienten mit STEMI direkt im PCI-Zentrum der Universität Rostock (Zentrumsgruppe: ZG) aufgenommen, 490 weitere Patienten mit STEMI über das Drip&Ship Netzwerk aus einem Überweiserhaus zur primären PCI transferiert (Transfergruppe: TG).

Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich nicht relevant hinsichtlich ihrer Demographie und Komorbidität. Lediglich Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt waren häufiger in der Zentrumsgruppe vertreten. 7,8% der Patienten der Zentrumsgruppe und 7,2% der transferierten Infarkt-Patienten befanden sich im kardiogenem Schock.

Der intrahospitale Patiententransfer stellt ein potentielles Risiko für die Infarkt-Patienten dar, stehen doch während des Transports nur eingeschränkte intensivtherapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Komplikationen während des Transportes der Patienten mit STEMI zum interventionellen Zentrum waren jedoch äußerst selten. Lediglich 2 der 490 transferierten Patienten (0,4%) verstarben auf dem Weg ins interventionelle Zentrum; ein Patient infolge myogener Pumpinsuffizienz, ein zweiter infolge einer elektromechanischen Entkopplung. Bei weiteren 8 Patienten (1,6%) waren auf dem Transfer zusätzliche lebenserhaltende Intensivmaßnahmen in Form einer Defibrillation infolge Kammerflimmern bzw. einer alleinigen oder additiven Intubation/Beatmung bei Linksherzinsuffizienz notwendig. Bradykardie-assoziierte Notfallsituationen während des Transportes, welche einer akuten internen oder externen Stimulation bedürft hätten, waren nicht zu verzeichnen. Die offensichtlich hohe Sicherheit des interhospitalen Transfers von Infarktpatienten wird durch die Ergebnisse der publizierten 6 großen Transferstudien unterstrichen.

528 (99,2%) Patienten der Zentrums- und 486 (99,3%) Patienten der Transfergruppe mit STEMI wurden einer diagnostischen Koronarangiographie unterzogen; 94,8% der Patienten der Zentrumsgruppe sowie 95,1% der Patienten der Transfergruppe mittels primärer Infarkt-PCI therapiert. Bei 58,8%

der angiographierten Patienten der Zentrumsgruppe und 61% der Patienten der Transfergruppe fand sich eine koronare Eingefäßerkrankung, 41,2% bzw. 39,0% der Patienten zeigten eine Mehrgefäßerkrankung. Eine additive Therapie mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten erfolgte bei 96,3% bzw. 96,0% der Patienten; es wurden bei der primären PCI durchschnittlich pro Patient 1,3 Stenosen mit 1,2 Stents pro Stenose dilatiert. Bei 86,8% der interventionell behandelten Zentrums- und 86,0% der Transferpatienten konnte nach primärer PCI ein normalisierter TIMI 3-Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie (IRA) registriert werden. 9,1% bzw. 9,7% der Patienten zeigten nach der Infarkt-PCI einen suboptimalen TIMI 2-Fluss. Bei 4,1% der Zentrums- und 4,3% der Transfer-Patienten konnte mit einem postinterventionell resultierendem TIMI 1- bzw. TIMI 0-Fluss keine effiziente Revaskularisation der IRA erzielt werden. Ein operative Therapie erfolgte bei 16 Patienten der Zentrums- und 10 der Transfergruppe, 17 STEMI-Patienten der Zentrumsgruppe und 10 der Transfergruppe verblieben bei zumeist kleinem und sehr schmallumigen Zielgefäß ohne akute interventionelle oder operative Maßnahmen.

Entscheidend für die Bewertung des Netzwerkkonzeptes zur Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist eine Analyse der belastbaren Endpunkte. In der Bewertung einer interventionellen kardiologischen Therapiestrategie sind hier in erster Linie die MACE-Endpunkte (Tod, Re-Myokardinfarkt, ungeplante erneute Revaskularisation), sowie darüber hinaus alle Ergebnisse interessant, welche die Therapieeffizienz der Akut-Revaskularisation bezüglich der Infarktgröße beschreiben, so insbesondere die maximale CK- und CKMB-Masse, die LV-Funktion, sowie Zeichen der Herzinsuffizienz/Leistungsfähigkeit anhand des bestehenden NYHA-Stadiums. In allen diesen bedeutsamen Endpunkten fanden wir, trotz der um 47 Minuten verzögerten interventionellen Revaskularisation der Transferpatienten gegenüber den Zentrumspatienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. So waren sowohl die Frühmortalität nach 30 Tagen, die Spätmortalität nach 6 und 12 Monaten, als auch die linksventrikuläre Pumpfunktion sowie das NYHA-Stadium nach 6 bzw. 12 Monaten beider Gruppen identisch. Gleiches fanden wir für die Anzahl bedeutsamer Blutungen, Schlaganfälle sowie für die Myokardnekrose-Parameter. Hierbei registrierten wir für beide Gruppen Mortalitätswerte die denen von großen Infarktstudien entsprechen. So lag die Mortalität in unserem Netzwerk zwischen 4,7 und 4,9%

nach 30 Tagen, 6,0 bis 6,2% nach 6 Monaten sowie 7,1% in beiden Gruppen nach 12 Monaten und befindet sich damit im Bereich randomisierter Infarktstudien, die eine Mortalität um 5-10% aufzeigen. Die in unserem praxisrelevanten Netzwerk erreichten Mortalitätsraten sind jedoch deutlich besser als die von praxisnahen unselektionierten Infarkt-Registern mit einer Mortalität um 10-20%, da in diesen nach wie vor einem erheblichen Teil der Patienten keine primäre PCI angeboten wird. Daher ist in unserer Analyse davon auszugehen, dass eine moderat verzögerte frühe PPCI innerhalb der in den Leitlinien empfohlenen Zeitfenster und der konsequente Einsatz von GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten sowie einer Aspirationsthrombektomie thrombusreicher Stenosen den Nachteil eines moderaten zusätzlichen Zeitverlustes ausgleichen kann.

In einer multivariaten Analyse unserer Patienten waren nicht der Patiententransfer aus einem auswärtigem Krankenhaus, sondern das Bestehen eines kardiogenen Schocks sowie das Vorliegen der Zielläsion am linkskoronaren Hauptstammes als Prädiktor der In-Hospital-Mortalität, sowie zusätzlich eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität signifikant zu belegen. Darüber hinaus war eine PPCI unter Reanimationsbedingungen ein absoluter Prädiktor der In-Hospital-Mortalität. Da solche Patienten allerdings nur in der Zentrumsgruppe existent waren, wurden sie von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

Eine optionale Therapie mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten bereits vor Transfer erfolgte bei 242/490 der STEMI-Patienten der Transfergruppe (49,4%). 136 Patienten erhielten Abciximab, weitere 106 Tirofiban. Hierbei resultierte bei den mit dem GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten vorbehandelten STEMI-Patienten einen signifikant besserer Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie vor PPCI (Tirofiban 22,3% und Abciximab 25,6% vs. Heparin 14,7%,  $p < 0,05$ ) bei einem Infarktalter  $< 6h$ . Patienten mit Infarktalter  $> 6h$  profitierten hingegen nicht von einer Vortherapie mit dem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten. Desgleichen fand sich kein Unterschied zwischen den Patienten beider Gruppen hinsichtlich der TIMI-3 Flussrate der IRA nach abgeschlossener PCI. Es zeigten jedoch tendenziell die Patienten mit GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Vorbehandlung einen verbesserten abschließenden Myocardial blush grade (56,2 zu 52,5% der auswertbaren Patienten), eine bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (0,46 zu 0,42) sowie verringerte



Mortalität (5,6 zu 6,2%) im 6 Monats-Verlauf. Hierbei war die Strategie der GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Vorbehandlung nicht mit einer höheren Rate an Komplikationen bzw. Blutungen assoziiert (1,05 vs. 0,97%, n.s.). Eine eindeutige Empfehlung für eine generelle Vorbehandlung lässt sich somit nicht ableiten, ist nicht Bestandteil der aktuellen Leitlinien und sollte aufgrund der vorliegenden widersprüchlichen Datenlage in Studien und Registern auf Risikopatienten bzw. -konstellationen beschränkt bleiben.

In einer Substudie des Drip&Ship-Registers wurden unterschiedliche Dosen des GP IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten Tirofiban als Co-Medikation zur PPCI verglichen; 149 Patienten erhielten eine Low-dose-Bolus- (LDB) und 140 Patienten eine High-dose-Bolus-Dosierung (HDB) Tirofiban um Effizienz und Sicherheit der beiden Dosierungen zu evaluieren. Die einzelnen Patientengruppen wurden sukzessive durch eine Änderung des Therapiestandards der Abteilung rekrutiert und retrospektiv ausgewertet.

Demographie und Komorbidität der beiden Gruppen unterschieden sich lediglich darin, dass die LDB-Therapiegruppe signifikant mehr Patienten mit STEMI aufzeigte. Über 50% der Patienten beider Gruppen wurden einer primären PCI bei Vorliegen einer thrombusreichen Stenose unterzogen bzw. wiesen komplexe Stenosen auf. Der transfemorale Zugangsweg wurde bei 94,3 bzw. 95,3% der Patienten in beiden Gruppen bevorzugt. In der Regel erfolgte nach abgeschlossener primärer PCI der Gefäßverschluss der Punktionsstelle der Arteria femoralis mittels eines Verschlussystems (95,4 vs. 93,7% der Femoralis-Patienten), wobei überwiegend das Angioseal™-System zum Einsatz kam.

Als Effizienz-Endpunkte wurden solche definiert, die die antiaggregatorischen Eigenschaften der Medikation charakterisieren: Obwohl die LDB-Gruppe einen noch tendenziell besseren TIMI-Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie vor PPCI aufzeigte, wiesen die Patienten mit HDB-Behandlung gegenüber der LDB-Gruppe nach erfolgter PPCI einen signifikant besseren TIMI Fluss in der IRA auf (2,86 vs. 2,55,  $p=0,05$ ). Desgleichen fand sich in der HDB-Gruppe häufiger ein Myocardial blush grade 3 sowie ein geringerer Anstieg der infarktassoziierten Myokard-Nekroseparameter CK und CKMB nach PPCI. Darüber hinaus sahen sich die Untersucher in der LDB-Gruppe gezwungen infolge einer periinterventionellen Bail-out-Situation mit klinisch ungenügenden therapeutischen Effekts der Tirofiban-Medikation (Thrombuspersistenz, periphere Embolisation, no-reflow/slow-flow-Phänomen) während der PPCI bei 4 Patienten das

antithrombotische Therapiekonzept auf Abciximab umzustellen. Bei den Patienten der HDB-Gruppe fand sich ein solcher, im Ermessen des jeweilig behandelnden Arztes stehender Therapiewechsel nicht. Wesentliches Kriterium der Bewertung der Sicherheit einer antikoagulativen Medikation ist das Auftreten von unerwünschten Blutungen. Aktuelle Untersuchungen der letzten Jahre weisen auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blutungsereignissen und einer verschlechterten Prognose der Patienten mit Akutem Koronarsyndrom hin. Ursache dieser ungünstigeren Prognose sind neben dem sicher oft schlechteren Gesamtzustand und höheren Komorbidität der Patienten mit Blutungsereignissen insbesondere vielfältige Nebenwirkungen der erhobenen therapeutischen Maßnahmen. Blutungskomplikationen traten bei beiden Tirofiban-Dosierungen insgesamt nur selten auf, wobei Patienten mit der Hoch-Dosis-Therapie Tirofiban häufiger Minor-, jedoch eine statistisch nicht unterschiedliche Anzahl von Major-Blutungen aufzeigten. Insgesamt registrierten wir 5 Major-Blutungen bei den HDB- und 3 bei den LDB-Patienten. Hierunter fanden sich keine intrakranielle Blutungen. 3 Patienten der HDB- und 2 Patienten der LDB-Gruppe benötigten Bluttransfusionen, kein Patient verstarb infolge einer Blutungskomplikation. Bezüglich der beobachteten Organblutungen ließen sich im Vergleich tendenziell erhöhte Blutungsraten bei Frauen, älteren Patienten sowie bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz und Hypertonus feststellen. BMI und Thrombozytopenie zeigten hingegen keine vermehrte organbezogene Blutungsneigung. Bezüglich der Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle fand sich ein prozentual deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei Frauen, älteren Patienten, Patienten mit einem niedrigen BMI, mit Niereninsuffizienz sowie arteriellem Hypertonus. Die höchste Rate an Blutungskomplikationen wiesen jedoch mit 13% punktionsbedingter und 3% organbedingter Blutungskomplikationen die Patienten mit Diabetes mellitus auf. Hinsichtlich der evidenten Endpunkte Tod, akute und subakute Stentthrombose, Reinfarkt bzw. einer notwendigen akuten Revaskularisation der Zielarterie fanden sich im 30 Tage Verlauf, bei leichten Vorteilen für die HDB-Patienten, keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen.

Unsere Datenanalyse unterstützt somit verschiedene Publikationen, welche die höhere Effizienz der Hochdosis-Bolus-Therapie unterstreichen, zeigen aber darüber hinaus vermehrte Minor-Blutungskomplikationen, welche in der Literatur nicht beschrieben sind. Infolge der hohen Effizienz der HDB-Therapie ist diese in

unserer Abteilung Standard bei der Anwendung von Tirofiban in der interventionellen Therapie von Patienten mit ACS ohne ST-Streckenhebung.

Durch den zunehmenden Einsatz der interventionellen Reperfusionstrategie sind bedeutsame Verbesserungen im Management und Prognose des akuten ST-Hebungsinfarktes gelungen. Allerdings musste in 15-20% der Patienten beobachtet werden, dass nach abgeschlossener interventioneller Revaskularisation eine suboptimale epikardiale Reperfusion ohne den gewünschten normalisierten TIMI-3 Fluss, und in bis zu 40% der Patienten eine nicht adäquate myokardiale Reperfusion mit einem Myocardial blush grade <3 resultierte. Insbesondere distale Embolisationen von Thrombusmaterial der Zielläsion können hierbei zu einem sogenannten „no-reflow“ oder „slow-flow“ Phänomen in der infarktrelevanten Koronararterie führen.

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden 50 Patienten mit ACS vor primärer PCI einer thrombusreichen Zielläsion der infarktrelevanten Koronararterie einer Aspirationsthrombektomie unterzogen und retrospektiv mit 50 gematchten Patienten aus dem Drip&Ship Register verglichen, bei denen eine Thrombektomie geplant, aber infolge verschiedener anatomischer oder interventioneller Gründe nicht erfolgreich durchzuführen war.

Bei 92,0% der Patienten war der Aspirationskatheter erfolgreich applizierbar, die Aspirationsthrombektomie durchführbar und das Device unkompliziert wieder zurückzuführen. Bei 4 weiteren Patienten die Applikation des Thrombektomiekatheters infolge einer gewundenen Anatomie des Zugangsgefäßes bzw. einer nicht möglichen Passage der Zielläsion nicht durchführbar. Makroskopisch sichtbare Thrombusbestandteile im gefilterten Aspirat fanden sich bei 93,5% der erfolgreich mit dem Aspirationskatheter behandelten Patienten. Die angiographisch geschätzte Thrombusreduktion lag bei durchschnittlich 70%; der Grad der Thrombuslast in der Zielläsion wurde von durchschnittlich 4,3 auf 1,8 signifikant reduziert ( $p=0,02$ ). Bei immerhin 32,6% der erfolgreich thrombektomierten Patienten war nach jeweiliger Einschätzung des Untersuchers angiographisch kein Residualthrombus mehr nachweisbar. Bei nur 4 (8,6%) der Patienten musste mit einem resultierenden Thrombusgrad von 4 bzw. 5 die Thrombektomie als nicht hinreichend effizient eingeschätzt werden. Der durchschnittliche TIMI-Fluss Grad der erfolgreich aspirierten Patienten

verbesserte sich von 0,82 auf durchschnittlich 2,55. Einen wieder normalisierten TIMI-3 Fluss in der IRA zeigten nach Aspirationsthrombektomie 69,9% der behandelten Patienten auf. Lediglich 1 Patient erlitt infolge der Anwendung des Aspirationskatheters eine Komplikation in Form einer peripheren Koronarembolie. Bei immerhin 26/46 (56,6%) der erfolgreich thrombektomierten, aber keinem Patient mit nicht erfolgreicher Thrombektomie (beide Gruppe 1) und nur 18/50 (36%) der Patienten ohne vorausgehende Thrombektomie (Gruppe 2) konnte eine direkte Stentimplantation ohne vorhergehende Ballondilatation der Zielläsion erfolgen. Abschließend zeigten 90,0% Patienten der Thrombektomiegruppe gegenüber lediglich 85,2% der Vergleichsgruppe ohne Thrombektomie einen wieder normalisierten TIMI-3 Fluss im Zielgefäß, 59,5% versus 42,4% der auswertbaren Patienten einen wieder normalisierten Myocardial blush grade 3 in der infarktrelevanten Koronararterie.

Aus der signifikanten Verbesserung der o.g. Surrogat-Parameter resultierte jedoch keine statistisch signifikante Reduktion der MACE-Rate im 30-Tage Verlauf. Insgesamt erlitten 6,0% der Patienten der Thrombektomie-Gruppe und 8,0% der Patienten der Gruppe ohne Thrombektomie ein MACE-Ereignis. Die Mortalität war mit 2 Todesfällen in beiden Gruppen gleich.

Insgesamt kann in unserer Untersuchung somit von einer hohen Effizienz der die PPCI begleitenden Thrombektomie mit hoher therapeutischer Sicherheit ausgegangen werden. Die nur ungenügende Widerspiegelung der effizienten Thrombektomie-Ergebnisse in den klinischen Endpunkten muss in der noch kleinen Anzahl von Patienten unserer Untersuchung, der insgesamt geringen Ereignisrate und dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum von nur 30 Tage begründet werden. Nach der derzeitigen Datenlage erscheinen insbesondere Patienten mit geeigneter Koronaranatomie, einer hohen Thrombuslast der Zielläsion sowie einem kurzen ischämischen Zeitintervall von einer PPCI begleitenden Thrombektomie zu profitieren, wohingegen STEMI-Patienten mit einem langen ischämischen Zeitintervall, kleinen Seitenästen und kleinem Infarktareal sowie geringer Thrombuslast möglicherweise keinen Benefit erfahren.

## 7 Schlussfolgerungen

Durch den zunehmenden Einsatz der interventionellen Reperfusionstrategie sind in den letzten Jahren bedeutsame Verbesserungen im Management und Prognose des akuten ST-Hebungsinfarktes (STEMI) gelungen. Dementsprechend wurde die primäre perkutane koronare Intervention (PPCI) innerhalb von 120 min nach erstem Arztkontakt in den nationalen und internationalen Leitlinien die Therapie der Wahl, um das ischämische Myokard schnell, effizient und dauerhaft zu reperfundieren.

Ziel unserer Arbeit war es im Rahmen eines Netzwerkverbundes eines erfahrenen interventionellen Zentrums mit Überweisungskliniken ohne PPCI-Möglichkeit die frühinterventionelle Therapie für alle Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im ländlichen Versorgungsgebietes des Netzwerkes zu realisieren.

Im Rahmen unserer Datenanalyse konnten folgende Schlussfolgerungen erhoben werden:

1. Eine flächendeckende interventionelle Versorgung von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt ist im Rahmen einer strukturierten Netzwerkstrategie auch in einer ländlichen Region und außerhalb von Studien logistisch und in Übereinstimmung mit den in den Leitlinien geforderten Zeitintervallen realisierbar.
2. Hierbei kann für die Patienten mit Transfer im Netzwerk im Vergleich zu Patienten mit primärer Aufnahme im PCI Zentrum trotz einer um 47 Minuten verzögerten definitiven Revaskularisation eine vergleichbare Versorgungsqualität ohne Unterschiede in allen prognoserelevanten Endpunkten wie zum Beispiel der Kurz- und Langzeitmortalität gewährleistet werden.
3. Die Bildung von Netzwerken unter Einbindung erfahrener interventioneller Zentren mit hoher Expertise, sowie einer im Netzwerk gewährleistete frühinterventionelle Therapie für alle ACS-Patienten unter Einhaltung der in den Leitlinien vorgegebenen Zeitintervalle für Patienten mit STEMI bzw. der Risikostratifizierung für Patienten mit ACS ohne St-Hebung, erscheint

also bedeutsamer als eine Gründung neuer Herzkatheterstandorte mit unklarer Expertise.

4. Eine Vorbehandlung der transferierten STEMI-Patienten mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten ist sicher und erhöht nicht die Komplikations- bzw. Blutungsraten der Patienten. Die GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten-Vorbehandlung resultiert in einem verbesserten TIMI-3 Fluss in der infarktrelevanten Koronararterie vor PCI bei einem Infarktalter <6 Stunden; zeigt jedoch nur eine tendenzielle und nicht statistisch signifikante Verbesserung der relevanten Endpunkte des abschließenden Myocardial blush grade, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Mortalität. Die Vorbehandlung sollte deswegen nur ausgewählten Hochrisikopatienten mit frischem Infarkt und längerem Transferintervall vorbehalten sein.
5. Eine die primäre PCI begleitende Hochdosis-Bolus-Therapie Tirofiban ist der Niedrig-Bolus-Dosis hinsichtlich ihrer Effizienz, resultierend in verbesserten angiographischen Endpunkten wie TIMI-3 Flussrate und Myocardial blush grade sowie einer geringeren Myokardnekrose überlegen, führt jedoch zu einem Anstieg von Minor-Blutungsereignissen. Somit ist bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko die höhere Bolus-Dosierung Tirofiban zu favorisieren.
6. Eine die PPCI begleitende Aspirationsthrombektomie thrombusreicher Zielläsionen ist in einem hohem Prozentsatz der Patienten erfolgreich durchführbar, sicher und effizient und resultiert in einem verbesserten TIMI-3 Fluss und Myocardial blush grade nach PCI, sowie zu einer signifikant höheren Rate an Möglichkeit zum direktem Stenting der Zielläsion. Ein Einfluss auf die prognoserelevanten MACE-Endpunkte konnte in unserer Analyse einer nur kleinen Patientengruppe mit lediglich 30 Tage Verlauf nicht nachgewiesen werden. Nach der derzeitigen Datenlage erscheinen insbesondere Patienten mit geeigneter Koronaranatomie, einer hohen Thrombuslast der Zielläsion bzw. der IRA sowie einem kurzen ischämischen Zeitintervall von einer begleitenden Thrombektomie zu profitieren.

## Abstrakt

**Hintergrund:** Durch den zunehmenden Einsatz der interventionellen Reperfusionstrategie sind in den letzten Jahren bedeutsame Verbesserungen im Management und Prognose des Akuten Koronarsyndroms gelungen, jedoch war eine flächendeckende Versorgung der Patienten in ländlichen Versorgungsgebieten bislang nicht realisiert. Wir initiierten daher um das Zentrum an der Universität Rostock ein Netzwerk von 8 Kliniken um eine solche frühinterventionelle Therapie für alle Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im Versorgungsgebiet des Netzwerkes zu realisieren.

**Zielstellung:** Ziel der Studie war es zu prüfen, ob 1. das Konzept eines lokalen Netzwerkes eine frühinterventionelle Therapie für alle ACS-Patienten im Netzwerk innerhalb der vorgegebenen Zeitintervalle ermöglicht, 2. ob die im Netzwerk transferierten Patienten durch die verspätete Reperfusion nach Transfer einen Nachteil gegenüber primär im Zentrum aufgenommenen Patienten erleiden, ob 3. die Transferpatienten von einer GP I Ib/IIIa Ra-Vorbehandlung profitieren und 4. ob die behandelten Patienten von einer die PPCI begleitenden Thrombektomie profitieren

**Methoden:** Mehr als 2.000 Patienten wurden prospektiv in unserer Register aufgenommen und in Subgruppen bezüglich o.g. Fragestellungen (1024 Patienten mit STEMI, 242 und 289 Patienten mit GP I Ib/IIIa Rezeptor Antagonisten und 100 Patienten mit Thrombektomie) analysiert.

**Ergebnisse:** Innerhalb des Netzwerkes wurden mehr als 70% der STEMI-Patienten innerhalb der geforderten anspruchsvollen Zeitintervalle therapiert. Hierbei unterschieden sich die im Netzwerk transferierten Patienten in allen wesentlichen prognostischen Endpunkten nicht von den Patienten mit primärer Aufnahme im PCI-Zentrum. Die Vortherapie mit einem GP I Ib/IIIa Antagonisten führte zu einem verbesserten TIMI Fluss in der IRA bereits vor PCI, hatte jedoch keine prognostische Bedeutung. Die periinterventionelle Durchführung einer Aspirationsthrombektomie verbessert tendenziell TIMI-Fluss und MBG sowie reduziert die Infarktgröße. In unserem kleinen Patientengut konnte jedoch kein Einfluss auf die Prognose der Patienten aufgezeigt werden.

**Schlußfolgerung:** Die Durchsetzung einer Netzwerkstrategie zur Behandlung von ACS Patienten in ländlichen Versorgungsgebieten ist sinnvoll und garantiert den in einem strukturierten Netzwerk transferierten Patienten eine vergleichbare Prognose wie Patienten mit primärer Aufnahme in einem PCI-Zentrum. Eine GP I Ib/IIIa RA-Vortherapie sowie eine Aspirationsthrombektomie sollte derzeit insbesondere bei Risikopatienten mit längerem Transfer bzw. hoher Thrombuslast eingesetzt werden.

## 8 Literatur

1. The Principal Investigators of the MONICA Project. (1987) WHO-MONICA Project: geographic variation in mortality from cardiovascular diseases-baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality. *World Health Stat.Q*; 40: 171-184.
2. Guyton JR (2002) Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows. *Circulation* 106:1308–1309.
3. Stryer HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92:1355–1374.
4. Bruckenberg E. Herzbericht 2007, ISBN 978-3-00-025373-7.
5. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. (1999) Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2 S72-78.
6. Bericht des Statistischen Bundesamtes: Todesursachenstatistik 2003.
7. Hamm CW, et al. (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung, *Kardiologie* 93:72–90 (2004) DOI 10.1007/s00392-004-1064-2Z.
8. Kalusche D, Büttner HJ. Klinik der koronaren Herzerkrankung II: Akute Koronarsyndrome in Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Besthorn HP (2004) *Herzkrankheiten*, S 497-529, 5. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
9. Braunwald E. Antman EM. In: Braunwald E, ed. (1997/2002) *Heart Disease: A Textbook in Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders.
10. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343:311–322.
11. Davies MJ (2000) The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 83:361–366.
12. Tousoulis D, Davies GJ, Crake T, Toutouzas PC (2002) Vasomotion and nitric oxide bioactivity in diseased coronary arteries. *Heart* 87: 320–321.
13. Libby P, Aikawa M (2003) Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 91 (Suppl 4A):4B– 8B.
14. Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135–1143.
15. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR; for the GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators (2002) Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 106:974–980.
16. Dellborg M, Andersen K (1997) Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 80:35E–39E.



17. Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM (1995) Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 25:1286–1292.
18. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint P, Simoons ML (2001) Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 22:1997–2006.
19. Holmvang L, Dellborg AK et al (1999) Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 83:667–674.
20. Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Jonasson T, Ringqvist I, Fellenius C, Wallentin L (1995) The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a pre-discharge exercise test after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 16:888–893.
21. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, Sparrow J, Wicks M, Hubbard W, Thomas R, Sutton GC, Hendry G, Purcell H, Fox K (1996) Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 75:222–228.
22. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Wallentin L (2002) ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 23:41–49.
23. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA et al for the PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators (2001) Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. *J Am Coll Cardiol* 38:64–71.
24. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ (1999) Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707–713.
25. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Lamgenbrink L, White HD (1999) Troponin concentrations for risk stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 354: 1757–1762.
26. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, Ottani F, White HD, Armstrong PW, Ohman EM, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ (2002) The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 39:22–29.
27. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm CW, Jørgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, Löfdahl P (1991) S-Troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatin kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 37/8:1405–1411.
28. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al (2000) It's time for a change to troponin standard. *Circulation* 102:1216–1220.
29. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial infarction redefined—a consensus document

- of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 21:1502–1513.
30. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23:1809–1840.
  31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 102:1193–1209.
  32. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D (1998) Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with metaanalysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 81: 1405–1410.
  33. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA et al. (2000) Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 140:917–927.
  34. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Braunwald E, et al. (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335:1342–1349.
  35. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT (1995) Value of myoglo-bin, troponin T and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 92:3401–3407.
  36. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, Rusticali F, Jaffe AS (1997) Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 95:2053–2059.
  37. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146–150.
  38. James SK, Lindahl B, Siegbahn A (2003) N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 108:275–281.
  39. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ et al (1991) Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83:902–912.
  40. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) study group (1997) Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term anti-thrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 29:43–48.
  41. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group (1996) Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in un-stable coronary artery disease. *Circulation* 93:1651–1657.
  42. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L (1997) Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 96:2578– 2585.
  43. McCord J, Nowack RM, McCullough PA et al (2001) Ninety minutes exclusion of acute myocardial infarction using quantitative point of care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 104:1483–1488.

44. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E (2000) Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 36:1812–1817.
45. Wu AH, Abbas SA, Green S, Pearsall L, Dhakam S, Azar R, Onoroski M, Senaie A, McKay RG, Waters D (1995) Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 76:970–972.
46. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T (1997) 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* 337:1648–1653.
47. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Lauer MS (2002) Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 346:2047–2052.
48. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA (2000) Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 102:211–217.
49. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer B-E, Schultheiss H-P (1997) Cardiac Troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 30:1354–1359.
50. Missov E, Calzolari C, Pau B (1997) Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 96:2953–2958.
51. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 95:163–168.
52. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN (1996) Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 144:537–547.
53. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L (2000) Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Dis-ease. *N Engl J Med* 343:1139–1147.
54. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L (1997) Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 96:4204–4210.
55. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E (2001) The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345:1014–1021.
56. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B (2002) N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 40:437–445.
57. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, Di-Battiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E (2003) Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 41:1264–1272.

58. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E (2002) Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 105:1760–1763.
59. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. (1996) Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*; 276:811-5.
60. Antman EM, Cohen M, McCabe C, et al. (2002) Enoxiparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*; 23:308-14.
61. Yusuf S, Metha SR, Chrolavicius S, et al. (2006) Comparison of fondaparinux and enoxiparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*; 354: 1464-76.
62. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, et al (1996) Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 348:771–775.
63. TIMI Study Group (1985) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 312:932–936.
64. Antman EM (2008) ST-elevation myocardial infarction: Management in Braunwalds heart disease, eight edition, Saunders Elsevier: 1242.
65. Bonnefoy E, Steg PG, Cabaud S, et al. (2005) Is primary angioplasty more effective than prehospital fibrinolysis in diabetics with acute myocardial infarction? Data from the CAPTIM randomised clinical trial. *Eur Heart J* Apr. 19.
66. Hamm CW, Arntz HR, Bode C, et al. (2004) Leitlinien Akutes Koronarsyndrom Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93:324–341.
67. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. (2000) Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med*; 343: 385-391.
68. Keeley EC, Boura JA, Grines CL, et al. (2003) Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*; 361:13-20.
69. Boersma E, et al. (2006) The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. Apr; 27(7):779-88.
70. Stenstrand U, Lindbäck J, Wallentin L, et al. (2006) Long term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs. prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction; *JAMA*; 296: 1749-1756.
71. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ (2000) Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 283:2686–2692.
72. Steg PG, Bonnefoy E, Chaubaud S et al. (2003) Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation*; 108: 2851-2856.
73. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. (2002) Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Comparison of Angioplasty and Prehospital

- Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. *Lancet*; 360: 825-829.
74. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. for the DANAMI-2 Investigators (2003) The danish multicentre randomized trial on thrombolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *New Engl J Med*; 8: 349-356.
  75. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. (2003) 'PRAGUE' Study Group Investigators Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J*; 24: 94-104.
  76. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al. (2000) Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*; 21: 823-831.
  77. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. (2002) Clinical practice of primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction in Germany: results from the MITRA and MIR registries. *Z Kardiol*; 91 Suppl 3: 64-71.
  78. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. (2004) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *Circulation*; 110:588-636.
  79. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schühlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A (2005) Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jun 15; 293(23):2865-72.
  80. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C, Hauf GF, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J (2001) Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of >12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Invasive Cardiol*. May; 13(5):367-72.
  81. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A (2003) Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation*; 108(9):1084-8.
  82. Vermeer F, Ophuis AJ, Berg EJ, et al. (1999) Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PCI, and primary PCI in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PCI facilities: a safety and feasibility study. *Heart*; 82: 426-431.
  83. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. (1999) A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol*; 34: 1954-1962.
  84. ASSENT4-PCI-Investigators (2006) Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-

- segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 367(9510):569-78.
85. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. for the ADMIRAL investigators (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*; 344: 1895-1903.
  86. Antonucci D, Migliorini A, Parodi G, et al. (2004) Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicentre, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation*; 109(14): 1704-6.
  87. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C (2008) Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*; 372(9638):537-46.
  88. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. (2008) Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction (FINESSE). *N Engl J Med*; 358:2205-2217.
  89. Verheugt FW (2001) GP IIb/IIIa blockers with and without thrombolytic agent in prehospital treatment of acute myocardial infarction. *Thromb Res*; Sep 30;103 Suppl 1: 113-6. Review.
  90. Dudek D, Siudak Z, Janzon M, et al. (2008) European registry on patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for mechanical reperfusion with a special focus on early administration of abciximab-EUROTRANSFER Registry. *Am Heart J*; 156(6):1147-54.
  91. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. (2007) Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*; 28(13):1598-660.
  92. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al for the TACTICS investigators (2001) Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344:1879-1887.
  93. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al (2002) Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 360:743-751.
  94. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Théroux P, White HD, Topol EJ (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 23:1441-1448.
  95. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT et al. (2002) Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention (CREDO). *JAMA*; 288: 2411-2420.
  96. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. (2001) The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: Effects of clopidogrel in addition of aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation. *N Engl J Med*; 345: 494-502.

97. Patti G, Colonna G, Pasceri V et al. (2005) Randomized trial of high loading dose clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation*; 111.
98. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L; ALBION Trial Investigators (2006) A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*; 48(5):931-8.
99. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators (1998) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*; 338(21):1488-97.
100. Gibson CM, Dotani MI, Murphy SA, Marble SJ, Dauterman KW, Michaels AD, Dodge JT Jr; RESTORE Investigators (2002) Correlates of coronary blood flow before and after percutaneous coronary intervention and their relationship to angiographic and clinical outcomes in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Am Heart J*; 144(1):130-5.
101. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Wan Y, Aggarwal A, Kabbani SS, DiBattiste PM (2002) Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban. *Am J Cardiol*. 2002 Dec 15; 90(12):1421-3.
102. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R (2003) Preliminary experience with a high bolus dose of tirofiban during percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(1):28-33.
103. Gawaz M (1999) Antithrombozytäre Substanzen in Gawaz M. Das Blutplättchen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
104. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, et al. (1995) Reduction in sudden death and coronary mortality in myocardial infarction after rehabilitation. 15 year follow-up. *Eur Heart J*; 16: 1839-44.
105. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. (2003) Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003 Oct 7; 108(14):1682-7.
106. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13; 110(2):227-39.
107. Yusuf S, Lessem J, Jha O et al (1993) Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 11 (Suppl): S61-73.
108. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J (1999) Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318:1730-1737.
109. Karthikeyan G, et al. (2006) Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet*. 2006 Mar 11; 367(9513):812.

110. Fonarow GC, et al. (2006) Beta-blockers for the post-myocardial infarction patient: current clinical evidence and practical considerations. *Rev Cardiovasc Med*. 2006 Winter; 7(1):1-9. Review.
111. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343:1115–1122.
112. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G (1997) Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 96:4239–4245.
113. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 355:1575–1581.
114. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20; 342(3):145-53.
115. Fox KM et al. (2003); EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6; 362 (9386):782-8.
116. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M (2003) Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3; 348 (14):1309-21.
117. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hal W, et al. (2002) Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883.
118. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R (2004) Safety of a high bolus dose of tirofiban in patients undergoing coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Feb; 61(2):179-84.
119. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R (2004) Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 1; 94(1):35-9.
120. Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, Larsen RL, Mantell RM, Dillard P, Davidian M, Zhang D, Cantor WJ, Sketch MH Jr, Ohman EM, Zidar JP, Gretler D, DiBattiste PM, Tcheng JE, Califf RM, Harrington RA (2002) Randomized COMparison of platelet inhibition with abciximab, tiRoFiban and eptifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatide. *Circulation* 2002 Sep 17;106(12):1470-6.
121. Hoppe UC et al. (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94:488–509.



122. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R (2000) Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*; 101(18):2154-2159.
123. Van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F (1998) Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*; 97:2302-2306.
124. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB (2002) Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*; 39:591-597.
125. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuffi AG, De Vita M, Garramone B, Giannico F, Niccoli G, Biondi-Zoccai GG, Schiavoni G, Mongiardo R, Crea F (2005) Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 19; 46(2):371-6.
126. Pershad A, Hoelzinger D, Patel S, et al. (2006) Pronto catheter thrombectomy in acute ST-segment myocardial infarction: a case series. *J Invasive Cardiol*. 2006 Jun; 18(6):E191-4.
127. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Belloni F et al. (2006) A pilot study with a new, rapid-exchange, thrombus-aspirating device in patients with thrombus-containing lesions: The Diver C.E. study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Jun; 67 (6):887-93.
128. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F (2008) Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7; 358 (6):557-67.
129. De Luca G, Suryapranata H, Chiariello M, et al. (2006) Aspiration thrombectomy and primary percutaneous coronary intervention. *Heart*; 92:867-869.
130. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, et al. (2006) Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol*; 48:1552-1559.
131. Killip T, Kimball JT (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience of 250 patients. *Am J Cardiol*; 20: 457-464.
132. Falk E, Shah PK, Fuster V (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation*; 92: 657-71.
133. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesbro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992 January 23; 326(4): 242-50.
134. Davies MJ, Thomas AC. Plaque, et al. (1985) Fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *British Heart Journal* 1985 April; 53(4):363-73.
135. De Wood MA, Spores J, Notske R et al. (1980) Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980 October 16; 303(16): 897-902.
136. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB (1977) The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs. duration

- of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977 November; 56(5): 786-94.
137. The GUSTO Investigators (1993). An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 September 2; 329(10): 673-82.
  138. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J et al. (1995) More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID investigators. *Circulation* 1995 June 1; 91(11): 2725-32.
  139. Bode C, Smalling RW, Berg G et al. (1996) Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase and front loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996 September 1; 94(5): 891-8.
  140. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ et al. (1998) Risk of intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1998 October 15; 129(8): 597-604.
  141. Grines CL, Browne KF, Marco J et al. (1993) A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993 March 11; 328(10): 680-4.
  142. The Gusto IIb angioplasty substudy investigators (1997) A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activators for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 June 5; 336(23): 1621-8.
  143. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H (1993) A comparison of immediate coronary angioplasty with intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 March 11; 328(10): 680-4.
  144. Llevadot J, Giugliano RP, McCabe CH et al. (2000) Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (TIMI Trials) *Am J Cardiol* 2000 June 15;85: 1409-13.
  145. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. (1997) Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997 December 17; 278(23): 2093-8.
  146. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. (2010) Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010, 31. 943-957.
  147. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT et al (2000); Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283:2941-7.
  148. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Jr et al. (1999) Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: Results from the global use of strategies to open arteries in acute coronary syndromes (GUSTO-IIb) Trial. *Circulation* 1999 July 6; 100(1): 14-20.
  149. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC et al. (1998) Importance of a time to reperfusion for 30 day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998 November; 32(5): 1312-9.

150. Nallamothu, Bates ER, et al. (2003) Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol.* 2003 Oct 1; 92(7):824-6.
151. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. (2006) Strategies for reducing Door-to-Balloon-Time in acute myocardial infarction. *NEJM* 2006; 355(22):2308-20.
152. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. (2005) ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for PCI: *Circulation.* 2005, 113:156-175.
153. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G (2003) Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003 October 14; 108(15): 1809-14.
154. Betriu A, Masotti M, et al. (2005) Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by PCI versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005 1; 92: 824-6.
155. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM ACUITY Investigators (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006 Nov 23; 355 (21):2203-16.
156. Stone A, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. for the HORIZONS-AMI Trial Investigators (2008) Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230.
157. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. (2000) Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis; results from the pooled data of MITRA and MIR. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2064-2071.
158. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. for the stent primary angioplasty in myocardial infarction group (2002) Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-966.
159. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. for the enhanced myocardial efficacy and recovery by aspiration of liberated debris (EMERALD) investigators (2005) distal microcirculatory protection during PCI in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063-1072.
160. GUSTO Angiographic Investigators (1993) The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both, on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-22.
161. Antman EM, Giugliano RP, Gibson M, et al. (1999) For the TIMI 14 investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: Results of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; 99:2720-32.
162. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. (1999) Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23; 341 (26):1949-56.
163. O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, et al. (1994) Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (the Primary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol.* 1994 Apr 1;73(9):627-34.

164. GUSTO III Investigators (1997) A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *N Engl J Med.* 1997 Oct 16; 337(16):1118-23.
165. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. for the ASSENT-2 Investigators (1999) 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 (ASSENT-2).* *Lancet.* 1999 Aug 28; 354(9180):716-22.
166. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM, et al. (1996) Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996 Jul 1; 78 (1):1-8.
167. ASSENT-3 Investigators (2001) Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen* *Lancet.* 2001 Aug 25; 358(9282):605-13.
168. Topol EJ; et al. for the GUSTO V Investigators (2001) 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 Jun 16; 357 (9272):1905-14.
169. Van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F (1998) Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group.* *Circulation* 1998; 97: 2302-2306
170. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER, et al. (2004) Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15; 94 (6):772-4.
171. Betriu A, Masotti M, et al. (2005) Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1; 95 (1):100-1. Review
172. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL et al. (2002) A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study (Air PAMI Study Group) *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 5; 39(11):1713-9.
173. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, Groch L, Zelizko M, Budesinsky T, Aschermann M; PRAGUE Study Group Investigators (2007) Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J.* 2007 Mar; 28(6):679-84. Epub 2007 Feb 13.
174. Nallamothu BK, Bates HR, Herrin J, et al. for the NRMI investigators (2005) times to treatment in transfer patients undergoing primary PCI in the United states: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-767.

175. Bengel J, Koch U (2007) Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften. Springer Verlag Berlin 2007, S. 218.
176. Schweizer Gesundheitsobservatorium 2007, S. 28, 8.3.11.
177. Häufigkeit des akuten Myokardinfarktes,  
[http://www.obsandaten.ch/indikatoren/8\\_3\\_11/2004/d/8311.pdf](http://www.obsandaten.ch/indikatoren/8_3_11/2004/d/8311.pdf).
178. Gesundheitsbericht des Bundes 2008, <http://www.gbe-bund.de/gbe10>The Atlas of heart disease and stroke, WHO 2004.
179. Haude M. Ergebnisse der Herzinfarkt- Versorgung im Rhein-Kreis Neuss 2008, Vortrag 2009.
180. Budde Th. Herzinfarktverbund Essen – Modelprojekt einer integrativen Versorgung von Patienten mit Herzinfarkt. Vortrag 2006.
181. Zeymer U, Gitt AK, Senges J (2005) Akuter ST-Strecken-Hebungsinfarkt. Aktuelle Versorgungssituation in Deutschland. Herz 2005;30:241–3.
182. Herzinfarktnetzwerke in ländlichen Regionen. 73. DGK-Jahrestagung in Mannheim, Leistungsschau der modernen Herzmedizin. 2007. In Herz 32, Nr. 3, 255.
183. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. (2006) Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA. 2006 Apr 5;295(13):1531-8. Epub 2006 Mar 13.
184. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. (2005) Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1397–405.
185. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J J, Dirschinger J, Schricke U, Schwaiger M, Markward C, Schömig A; (2003) Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from the STOPAMI 1 and 2 trials): Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2003 Feb 1; 91(3):341-3.
186. Schühlen H, et al. (2003) Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2003, Vortrag.
187. Van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H, Grip L, Veen G, Bär FW, van den Brand MJ, Simoons ML, Verheugt FW (1999) Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1528-32.
188. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ (2000) Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. J Am Coll Cardiol. 2000 Nov 1; 36(5):1489-96.
189. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, Gibson CM, Braunwald E (2000) ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. Am J Cardiol. 2000 Feb 1; 85(3):299-304.
190. Dong L, Zhang F, Shu X (2010) Early administration of small-molecule

- glycoprotein IIb/IIIa inhibitors before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010 Jun;15(2):135-44.
191. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR et al. (2009) Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Oct; 2(10):931-3.
  192. Wijns W. et al for the task force of myocardial revascularization on the ESC and EACTS. Guidelines on myocardial revascularization. (2010) *Eur Heart J.* 2010 Oct; 31(20):2501-55. Epub 2010 Aug 29.
  193. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. (2003) Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345–53.
  194. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. (2001) A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001; 358: 1571–5.
  195. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. (2008) Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 102: 6–11.
  196. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER (2002) Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction. A report from the Second national Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1389–94.
  197. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr (2004) Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109: 494–9.
  198. Becker RC, Burns M, Gore JM, Spencer FA, Ball SP, French W, Lambrew C, Bowlby L, Hilbe J, Rogers WJ (1998) Early assessment and inhospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: A nationwide perspective of current clinical practice. *Am Heart J* 1998; 135: 786–96.
  199. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Ottervanger JP, Zijlstra F, Suryapranata H (2004) Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation* 2004; 109: 958–61.
  200. Hochman JS, Slepper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH, for the SHOCK Investigators (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625–34.
  201. Kelm M, Strauer BC (2005) Das akute Koronarsyndrom. Instabile Angina pectoris - Herzinfarkt. *Internist* 2005; 46: 265-274.
  202. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King

- SB, Moliterno DJ, Topol EJ (2010) Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010 Jan; 31(1):35-49.
203. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. (2005) For the task force of PCI of the European Society of Cardiology Guidelines for percutaneous interventions. *Eur Heart J* 2005; 138: 804-847.
204. Kabbani SS, DiBattiste PM (2003) Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlations with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban. *Am J Cardiol* 2003; 91: 334-336.
205. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al. (2001) Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-1894.
206. Bolognese L, Falsini G, Liistro F et al. (2006) Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high risk acute coronary syndromes treated with PCI. The EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 522-528.
207. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC et al. (2000) Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptafibatid, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. PURSUIT investigators. *Circulation* 2000; 101: 751-757.
208. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, et al for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators (2004) A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350:232-23.
209. Boersma E, Akkerhuis KM, Thérroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML (1999) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999 Nov 16; 100(20):2045-8. Review.
210. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, Slingerland RJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. (2004) Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1187-93.
211. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R (2004) The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7; 44(1):14-9.
212. Valgimigli M, Percoco G, Cicchitelli G, Ferrari F, Barbieri D, Ansani L, Guardigli G, Parrinello G, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Bettini A, Campo G, Ferrari R (2004) High-dose bolus tirofiban and sirolimus eluting stent versus abciximab and bare metal stent in acute myocardial infarction (STRATEGY) study-protocol design and demography of the first 100 patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004 May; 18(3):225-30.
213. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, Pinnow EE, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Weissman NJ, Lindsay J, Fuchs S (2003) Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary

- interventions. *Am J Cardiol.* 2003 Oct 15;92(8):930-5.
214. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. (2007) Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1742-1751. OASIS 5, *NEJM* 354: 1464.
  215. Berge PG, Winter UJ, Hoffmann M, et al. (1993) Local vascular complications in heart catheter studies. *Z Kardiol.* 1993 Jul;82(7):449-56.
  216. Eggeling T, Osterhues HH, Pöhler E, Kochs M, Hombach V. (1994) Effect of a pressure dressing on angiologic complications after diagnostic coronary angiography. *Z Kardiol.* 1994 Sep; 83(9):623-5.
  217. Petersen JL, Mahefey KW, Hasselblad V, et al. (2004) Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxiparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
  218. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. (2009) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909-2945.
  219. Bonderman D, Teml A, Jakowitsch J, et al. (2002) Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque. *Blood* 99:2794-2800.
  220. Adlbrecht C, Bonderman D, Plass C, et al. (2007) Active endothelin is an important vasoconstrictor in acute coronary thrombi. *Thromb Haemost* 97:642-649.
  221. Eeckhout E, Kern MJ, et al. (2001) The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J.* 2001; 22:729-739.
  222. Napodano et al. (2005) mündliche Mitteilung, TCT 2005.
  223. Mamas MA, Fraser D, Fath-Ordoubadi F. (2008) The role of thrombectomy and distal protection devices during percutaneous coronary interventions. *EuroIntervention* 4:115-123.
  224. Fokkema ML, Vlaar PJ, Svilaas T, et al. (2009) Incidence and clinical consequences of distal embolization on the coronary angiogram after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 30:908-915.
  225. Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. (2007) Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 99:442-445.
  226. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. (2000) Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:1202-1209.
  227. Ohtani T, Ueda Y, Shimizu M, et al. (2005) Association between cardiac troponin T elevation and angiographic morphology of culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 150:227-233.
  228. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, et al. (2002) Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 90:216-221.



229. Henriques JPS, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AWJ, Hoorntje JCA, and Suryapranata H (2002) Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction *Eur Heart J*; 23(14): 1112-1117 doi:10.1053 / euhj.2001:3035.
230. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, Michalis LK, Serruys PW (2007) Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. 2007 Aug 14; 50(7):573-83.
231. Kaltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, et al. (2006) Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 114:40-47.
232. Beran G, Lang I, Schreiber W, et al. (2002) Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 105:2355-2360.
233. Lefevre T, Garcia E, Reimers B, et al. (2005) X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol* 46:246-252.
234. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. (2008) Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 29:2989-3001.
235. Burzotta F, Testa L, Giannico F, et al. (2008) Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 123:313-321.
236. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. (2009) Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 371:1915-1920.
237. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. (2009) Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 53:309-315.
238. Sardella G, Mancone M, Nguyen BL, et al. (2008) The effect of thrombectomy on myocardial blush in primary angioplasty: the Randomized Evaluation of Thrombus Aspiration by two thrombectomy devices in acute Myocardial Infarction (RETAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jan 1; 71(1):84-91.
239. Vlaar PJ, Svilaas T, Vogelzang M, et al. (2008) A comparison of 2 thrombus aspiration devices with histopathological analysis of retrieved material in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1:258-264.
240. Adlbrecht C, Distelmaier K, Bonderman D, et al. (2010) Long-term outcome after thrombectomy in acute myocardial infarction. *Eur J Clin*

Invest 2010 Jan 22.

241. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. (2009) Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120: 2271-2306.
242. De Vita M, Burzotta F, Biondi-Zoccai GGL, Lefevre T, Dudek D, Antoniucci A, Orrego PS, De Luca L, Kaltoft A, Sardella G, Zijlstra F, Isshiki T, Crea F (2009) Individual patient-data meta-analysis comparing clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention with or without prior thrombectomy. ATTEMPT study: A pooled Analysis of Trials on Thrombectomy in acute Myocardial infarction based on individual PatientT data. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 243-247.
243. Zeymer Gitt AK, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O, Bauer T, Mark B, Zahn R, Gottwik M, Senges J (2006) Acute COronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J.* 2006 Nov; 27(22):2661-6. Epub 2006 Oct 16.
244. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994 Jan 8; 308(6921):81-106.
245. Distelmaier K, Lang IM (2010) Thrombektomie bei STEMI: klinische Implikationen? *Wiener Medizinische Wochenschrift Skriptum* 2/2010, Springer-Verlag GmbH

## 9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Differentialdiagnose des Akuten Koronarsyndrom
Tabelle 2:	Vergleich der pharmakologischen und Substanz-Eigenschaften der GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Abciximab und Tirofiban
Tabelle 3:	Teilnehmende Zentren an der QuickCat™ -Thrombektomie Postmarket-Studie
Tabelle 4:	Dosierungsschema für Abciximab
Tabelle 5:	Dosierungsschemata für Tirofiban
Tabelle 6:	NYHA-Stadien Klassifikation
Tabelle 7:	TIMI Klassifikation
Tabelle 8:	MBG-Klassifikation
Tabelle 9:	Klassifikation der Blutungskomplikationen nach TIMI-Kriterien
Tabelle 10:	Thrombus Grade Klassifikation
Tabelle 11:	Killip Klassifikation
Tabelle 12:	Demographische Daten und Ko-Morbidität von 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk
Tabelle 13:	Demographische Daten und Komorbidität von 289 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Therapie mit Tirofiban als High-dose Bolus-Gruppe (HDB) oder Low-dose Bolus-Gruppe (LDB)
Tabelle 14:	Teilnehmende Zentren und eingeschlossene Patienten mit Thrombektomie der QuickCat™ Post-Market-Studie
Tabelle 15:	Demographische Daten und Ko-Morbidität von 50 Patienten mit ACS und Aspirations-Thrombektomie sowie des gematchten Vergleichskollektivs von 50 Patienten ohne Thrombektomie aus dem Drip&Ship Register
Tabelle 16:	Patienteneinschluss ins Drip&Ship Register ab Juni 2001
Tabelle 17:	Transportwege von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt aus der Peripherie ins PCI-Zentrum von 2002 bis 2006
Tabelle 18:	Diagnostische und therapeutische Zeitintervalle von 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk
Tabelle 19:	Entfernung der im Netzwerk verlegenden Krankenhäuser und für den Transfer von Patienten mit STEMI zur primären PCI benötigtes Zeitintervall
Tabelle 20:	Transport/PCI-Zeitintervall für transferierte Patienten im Drip&Ship Netzwerk
Tabelle 21:	Zeitintervall Erstkontakt-erfolgreiche PCI für transferierte Patienten im Drip&Ship Netzwerk
Tabelle 22:	Revaskularisationsmaßnahmen, primäre PCI mit additiver Therapie und akuten Ergebnissen bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt im Drip&Ship Netzwerk

- Tabelle 23: Einfluß der Vortherapie mit den GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten Tirofiban und Abciximab vor Transfer im Netzwerk auf die Patency in der IRA vor PCI
- Tabelle 24: Einfluss einer Vortherapie mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten auf koronaren Fluss, PCI-Ergebnis und Prognose von transferierten Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk
- Tabelle 25: Infarktgröße anhand von Myokard-Nekrose und LV-EF, Mortalität im Kurz- und Langzeit-FU sowie Komplikationshäufigkeit bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk
- Tabelle 26: 12-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von PCI-Erfolg und Komplikationsrate bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk
- Tabelle 27: Ergebnisse der initialen Koronarangiographie, Ziel-Läsion und PCI bei 289 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und begleitender High-dose-Bolus (HDB) oder Low-dose-Bolus (LDB) Therapie Tirofiban
- Tabelle 28: Kardiovaskulär-relevante Krankenhaus Medikation bei 289 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk mit begleitender Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB) Therapie Tirofiban
- Tabelle 29: Effizienz-Endpunkte bei 189 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB)-Therapie Tirofiban
- Tabelle 30: Komplikations-/Blutungs-Endpunkte bei 189 Patienten mit ACS und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk und Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB)-Therapie Tirofiban
- Tabelle 31: Organ- und Punktionsstellen-bezogen Blutungshäufigkeit von 289 ACS Patienten mit primärer PCI unter begleitender Therapie mit Tirofiban
- Tabelle 32: Baseline: Koronarangiographie-Ergebnis, Thrombuslast und TIMI-Fluss im Zielgefäß vor primärer PCI bei 100 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Culprit-lesion mit oder ohne Aspirations-Thrombektomie
- Tabelle 33: Erfolgsrate des Aspirations-Thrombektomie-Katheters bei 50 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Culprit-lesion
- Tabelle 34: Thrombuslast und TIMI Fluss im Zielgefäß nach erfolgreicher Aspirations-Thrombektomie bei 46 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion
- Tabelle 35: Primäre PCI, Begleitmedikation und postprozedurales Ergebnis bei 100 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion mit und ohne Aspirations-Thrombektomie

Tabelle 36:	Aspirations-Katheter und PCI-bedingte Komplikationen bei primärer PCI von 108 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion mit und ohne Aspirations-Thrombektomie
Tabelle 37:	ST-Strecken-Resolution nach primärer PCI eines ST-Strecken-Hebungsinfarktes mit und ohne begleitender Aspirations-Thrombektomie bei 100 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion
Tabelle 38:	MACE Rate nach primärer PCI von 100 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und thrombusreicher Zielläsion mit und ohne Aspirations-Thrombektomie im 30 Tage Follow-up
Tabelle 39:	Endpunkte in Abhängigkeit von der Präsentation von 50 Patienten mit Aspirationsthrombektomie bei primärer PCI eines ACS (STEMI vs. NSTEMI)
Tabelle 40:	Anzahl der transferierten Patienten, Transport-Entfernung, Transportkomplikationen und Zeitintervalle von 6 randomisierten Studien einer intra- oder prähospitalen Lysetherapie vs. PPCI nach Transfer
Tabelle 41:	Im Drip&Ship-ACS-Netzwerk von 2002 bis 2006 behandelte PPCI-Patienten pro 100.000 Einwohner, getrennt nach Transfer- und Zentrumsgruppe
Tabelle 42:	Anteil der im Netzwerk behandelten Patienten mit STEMI pro geschätzter Anzahl möglicher Infarkt-Hospitalisierungen
Tabelle 43:	CADILLAC-Risikoscore mit 7 Risikofaktoren
Tabelle 44:	Gerinnungsaktivierung und Outcome bei Patienten mit IAP sowie akutem MI

## 10 Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Altersabhängige KHK-Sterbefälle je 100 000 Einwohner in Deutschland für Männer und Frauen 1990 und 2003
- Abbildung 2: Braunwald Klassifikation der instabilen Angina pectoris
- Abbildung 3: Einheitlicher Behandlungspfad zur Behandlung von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im Drip&Ship Netzwerk
- Abbildung 4: Patienteneinschluss ins Drip&Ship Register ab 2001.
- Abbildung 5: Reduktion der door-to-balloon-Zeit bzw. Erstkontakt-PCI-Zeit durch Voranmeldung der STEMI-Patienten und direkten Transport ins PCI-Zentrum
- Abbildung 6: 12-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von PCI-Erfolg und Komplikationsrate
- Abbildung 7: Blutungs-Endpunkte in Abhängigkeit von Hochdosis-Bolus (HDB) oder niedrig Dosis-Bolus (LDB)-Therapie Tirofiban
- Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Kurzzeit-Mortalität und der TIMI-3 Fluss-Rate in der infarktrelevanten Koronararterie nach Fibrinolyse- oder PPCI-Therapie in verschiedenen Studien
- Abbildung 9: 30 Tage MI-Mortalität und adjustierte Odds ratio in Abhängigkeit vom Präsentationszeitpunkt und PCI-Delay einer Metanalyse von 22 Studie mit 6763 Patienten mit Vergleich von PPCI und Fibrinolyse bei akutem ST-Hebungsinfarkt
- Abbildung 10: Teilnehmende Zentren am Drip&Ship-Netzwerk Rostock mit Verkehrsanbindung und Transportwegen nach seiner Gründung 2001
- Abbildung 11: 30 Tage-Mortalität bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk mit und ohne Transfer
- Abbildung 12: 360 Tage-Mortalität bei 1.022 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI im Drip&Ship Netzwerk mit und ohne Transfer

**Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Habilitationsschrift selbständig abgefasst und dabei keine fremden, nicht erwähnten Hilfen verwendet habe.

Rostock, den 10.11.2010

Henrik Schneider

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit resultiert aus mehreren Jahren der wissenschaftlichen Arbeit und über 2 Jahren Niederschrift.

An dieser Stelle möchte ich Gelegenheit nehmen, all denen Dank zu sagen, die mich auf diesem Weg begleitet und mich stets inhaltlich, aber auch moralisch unterstützt haben.

Mein spezieller Dank gilt meinen wissenschaftlichen Lehrern, Herrn Prof. C. A. Nienaber und Herrn Prof. H. Ince, die mir bei der Auswahl des Themas behilflich waren, mir Zeit zur Bearbeitung einräumten und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Dank gebührt aber auch meinen Promovenden, speziell Frau Dr. Lilija Paranskaja und Frau Dörte Puskeiler, die mir bei der Datenerfassung und Analyse behilflich waren.

Den größten Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hat aber sicher meine Familie und speziell meine Frau Marion, die mir über Jahre die Freiräume gab, die ich für meine umfangreiche Arbeit benötigte und mir jederzeit einen sicheren Rückhalt bot. Danke...

Letztlich möchte ich noch meinen Eltern danken, die mir den Weg zur Medizin vorlebten und ebneten und sich ganz besonders den Abschluss dieser Arbeit gewünscht haben.