

Aus der Abteilung Kardiologie
des Zentrums für Innere Medizin
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. C. Nienaber

**Der Einfluss einer lokalen 24-Stunden-Herzkatheterbereitschaft
auf Therapie und Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Jessica Kohlmann,
geboren am 09.06.1981 in Kronach
aus Pressig

Rostock 2012

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. F. Weber

Medizinische Klinik

EUREGIO-Klinik Nordhorn

2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. J. Brachmann

II. Medizinische Klinik

Klinikum Coburg

3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. A. Altiner

Institut für Allgemeinmedizin

Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 24.09.2012

Datum der Verteidigung: 11.12.2013

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| A. | Arteria |
| Abb. | Abbildung |
| ACC | American College of Cardiology |
| ACE-Hemmer | Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyme |
| ACS | akutes Koronarsyndrom |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AHA | American Heart Association |
| AP | Angina pectoris |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BMI | Body Mass Index |
| BMS | Bare Metal Stent |
| BNP | brain-natriuretic Peptid |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society |
| CK | Creatin-Kinase |
| CK-MB | Creatin-Kinase vom Myokardtyp |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DES | Drug Eluting Stent |
| DGK | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. |
| dl | Deziliter |
| EF | Auswurf-Fraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |

| | |
|------------|---|
| ESC | European Society of Cardiology |
| et al. | und andere |
| FWK | Frankenwaldklinik Kronach |
| FU | Follow-Up |
| GE | Gefäßkrankung |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GP-Blocker | Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten |
| h | Stunde |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| IAP | instabile Angina pectoris |
| IMC | Intermediate-Care-Station |
| IMH | intramurales Hämatom |
| i.v. | intravenous |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| KH | Krankenhaus |
| KHK | koronare Herzerkrankung |
| LCA | Left Coronary Artery |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LV | linksventrikulär, linker Ventrikel |
| mg | Milligramm |
| MI | Myokardinfarkt |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| ml | Milliliter |

| | |
|---------|--|
| mV | Millivolt |
| n | Anzahl |
| NaCl | Kochsalz |
| NCDR | National Cardiovascular Data Registry |
| ng | Nanogramm |
| NSTEMI | Non-ST-Elevation Myocardial Infarction |
| OP | Operation |
| PCI | perkutane Koronarintervention |
| PTCA | perkutane transluminelle Koronarangioplastie |
| RCA | Right Coronary Artery |
| RCX | Ramus circumflexus |
| RIVA | Ramus interventrikularis anterior |
| STEMI | ST-Elevation Myocardial Infarction |
| s.u. | siehe unten |
| Tab. | Tabelle |
| TACTICS | Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy |
| TIA | transistorische ischämische Attacke |
| TIMI | Thrombolysis In Myocardial Infarction |
| TNI | Troponin I |
| U/l | Units pro Liter |
| USA | United States of America |
| vs. | versus |
| µg | Mikrogramm |

Verzeichnis der Abbildungen

| | |
|---------|--|
| Abb. 1 | Altersverteilung im Kollektiv |
| Abb. 2 | Aufenthalt auf Intensivstation |
| Abb. 3 | Diagnosen |
| Abb. 4 | Lokalisation Infarktgebiet |
| Abb. 5 | Maximale CK-Werte in beiden Gruppen |
| Abb. 6 | Intervention in beiden Gruppen |
| Abb. 7 | Einnahme von ASS im Follow-Up |
| Abb. 8 | Einnahme von Clopidogrel im Follow-Up |
| Abb. 9 | Statineinnahme im Follow-Up |
| Abb. 10 | Tod im Follow-Up |
| Abb. 11 | Todesursache |
| Abb. 12 | PTCA im Follow-Up |
| Abb. 13 | Tod in beiden Gruppen |
| Abb. 14 | Tod nach Alter |
| Abb. 15 | Tod bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 1 |
| Abb. 16 | Tod bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 2 |
| Abb. 17 | Tod mit vs. ohne Intervention |
| Abb. 18 | Tod bei unterschiedlichen Zeiten von Schmerzbeginn bis KH-Aufnahme |
| Abb. 19 | TNI bei Aufnahme bei Überlebenden vs. Verstorbenen |
| Abb. 20 | TNI max bei Überlebenden vs. Verstorbenen |
| Abb. 21 | CK max bei Überlebenden vs. Verstorbenen |
| Abb. 22 | Ereignisse im Follow-Up in beiden Gruppen |
| Abb. 23 | Ereignisse im Follow-Up bei Männern vs. Frauen |

- Abb. 24 Ereignisse im Follow-Up bei verschiedenen Diagnosen
- Abb. 25 Ereignisse im Follow-Up bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 1
- Abb. 26 Ereignisse im Follow-Up bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 2
- Abb. 27 Ereignisse im Follow-Up mit vs. ohne PTCA
- Abb. 28 TNI bei Aufnahme mit vs. ohne Ereignis
- Abb. 29 TNI max mit vs. ohne Ereignis
- Abb. 30 CK max mit vs. ohne Ereignis
- Abb. 31 Gesamtüberleben
- Abb. 32 Ereignisfreies Überleben

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1 unabhängige Einflussgrößen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von
Todesfällen

Tabelle 2 unabhängige Einflussgrößen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von
Ereignissen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen

| | |
|--|-----------------|
| 1. Einleitung | Seite 1 |
| 2. Fragestellung | Seite 3 |
| 3. Material und Methoden | Seite 4 |
| 3.1 Methodik der Datenerhebung | Seite 4 |
| 3.1.1 Patientenkollektiv | Seite 4 |
| 3.1.2 Basidaten und Verlaufskontrolle | Seite 4 |
| 3.1.3 Klinische Parameter | Seite 5 |
| 3.1.4 Medikamentöse Therapie | Seite 5 |
| 3.1.5 Follow-Up | Seite 5 |
| 3.1.6 Fragebogen | Seite 5 |
| 3.2 Mechanismus der perkutanen Koronarintervention | Seite 6 |
| 3.2.1 Definitionen | Seite 6 |
| 3.2.2 Indikation zur Koronarangiographie und PCI | Seite 7 |
| 3.2.3 Ablauf der Intervention | Seite 9 |
| 3.2.4 Begleittherapie der PCI | Seite 10 |
| 3.2.5 Komplikationen der PCI | Seite 10 |
| 3.3 Statistik | Seite 12 |
| 4. Ergebnisse | Seite 14 |
| 4.1 Gruppenvergleiche | Seite 14 |

| | |
|---|----------|
| 4.1.1 Basisdaten | Seite 14 |
| 4.1.2 Risikofaktoren | Seite 15 |
| 4.1.3 Diagnosen | Seite 16 |
| 4.1.4 Laborwerte | Seite 18 |
| 4.1.5 Therapie | Seite 18 |
| 4.1.6 Begleitmedikation | Seite 19 |
| 4.1.7 Medikation im Follow-Up | Seite 20 |
| 4.1.8 Klinische Ereignisse im Follow-Up | Seite 22 |
| 4.2 Einflussgrößen auf Ereignis „Tod“ | Seite 24 |
| 4.2.1 Gruppenzugehörigkeit | Seite 24 |
| 4.2.2 Alter | Seite 25 |
| 4.2.3 Geschlecht | Seite 25 |
| 4.2.4 Diagnose | Seite 26 |
| 4.2.5 Therapie | Seite 27 |
| 4.2.6 Zeiten | Seite 28 |
| 4.2.7 Laborwerte | Seite 29 |
| 4.3 Einflussgrößen auf kombinierten Endpunkt „Ereignis“ | Seite 31 |
| 4.3.1 Gruppenzugehörigkeit | Seite 31 |
| 4.3.2 Alter | Seite 31 |
| 4.3.3 Geschlecht | Seite 32 |
| 4.3.4 Diagnose | Seite 32 |
| 4.3.5 Therapie | Seite 34 |
| 4.3.6 Zeiten | Seite 35 |
| 4.3.7 Laborwerte | Seite 35 |
| 4.4 Multivariate Analysen | Seite 37 |

| | |
|---|-----------------|
| 4.4.1 Tod | Seite 37 |
| 4.4.2 Ereignis | Seite 38 |
| 4.5 Überlebenszeitanalysen | Seite 39 |
| 4.5.1 Gesamtüberlebensrate | Seite 39 |
| 4.5.2 Ereignisfreies Überleben | Seite 40 |
| 5. Diskussion | Seite 41 |
| 5.1 Gruppenvergleiche | Seite 41 |
| 5.1.1 Basisdaten | Seite 41 |
| 5.1.2 Risikofaktoren | Seite 42 |
| 5.1.3 Diagnosen | Seite 43 |
| 5.1.4 Laborwerte | Seite 44 |
| 5.1.5 Therapie | Seite 46 |
| 5.1.6 Begleitmedikation | Seite 48 |
| 5.1.7 Medikation im Follow-Up | Seite 52 |
| 5.1.8 Klinische Ereignisse im Follow-Up | Seite 56 |
| 5.2 Einflussgrößen auf Ereignis „Tod“ | Seite 57 |
| 5.2.1 Begleiterkrankungen und Alter | Seite 57 |
| 5.2.2 Geschlecht | Seite 58 |
| 5.2.3 Diagnose | Seite 58 |
| 5.2.4 Therapie | Seite 59 |
| 5.2.5 Zeiten | Seite 61 |
| 5.2.6 Laborwerte | Seite 63 |
| 5.2.7 Gruppenzugehörigkeit | Seite 64 |
| 5.3 Einflussgrößen auf kombinierten Endpunkt „Ereignis“ | Seite 66 |
| 5.3.1 Alter | Seite 66 |

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 5.3.2 Geschlecht | Seite 66 |
| 5.3.3 Diagnose | Seite 67 |
| 5.3.4 Therapie | Seite 68 |
| 5.3.5 Zeiten | Seite 69 |
| 5.3.6 Laborwerte | Seite 71 |
| 5.3.7 Gruppenzugehörigkeit | Seite 72 |
| 5.4 Multivariate Analysen | Seite 73 |
| 5.4.1 Tod | Seite 73 |
| 5.4.2 Ereignis | Seite 74 |
| 5.5 Überlebenszeitanalysen | Seite 75 |
| 5.5.1 Gesamtüberlebensrate | Seite 75 |
| 5.5.2 Ereignisfreies Überleben | Seite 76 |
| 6. Zusammenfassung | Seite 77 |
| 7. Literaturverzeichnis | Seite 80 |
| 8. Thesen | Seite 96 |

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Krankheiten und deren Folgen stellen in Deutschland nach wie vor die häufigste Todesursache dar, noch vor den malignen Erkrankungen. So starb im Jahr 2008 fast jeder zweite Bundesbürger an Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit [1]. Eine weit verbreitete ungesunde Lebensweise mit Stress, Rauchen und falscher Ernährung kombiniert mit Bewegungsmangel und daraus resultierendem Übergewicht lässt für die Zukunft eine noch weiter steigende Inzidenz an arteriosklerotischen Erkrankungen erwarten. Als Konsequenz einer solchen Lebensführung resultieren unter anderem arterielle Hypertonie, erhöhte Cholesterinwerte und Diabetes mellitus Typ 2 - eindeutige Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose. Dabei handelt es sich um eine chronisch fortschreitende degenerative Erkrankung der Arterien mit produktiven Veränderungen der Gefäßwand, explizit Intima und Media. Cholesterinablagerungen in den subepithelialen Raum und damit die Oxidation der Gefäßwand werden gefördert, das Endothel durch mechanischen Stress geschädigt und bei gestörter Endothelfunktion wird die Blutgerinnung im Bereich der geschädigten Intima aktiviert [6,7].

Die koronare Herzerkrankung (KHK) bezeichnet eine Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzarterien. Bedingt durch hämodynamisch wirksame Koronarstenosen, die sich langsam progredient durch Größenzunahme der arteriosklerotischen Plaques entwickeln und den Blutfluss limitieren, kommt es zur Koronarinsuffizienz, also einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard. Die daraus resultierende Myokardischämie führt klinisch zu Angina pectoris. Zudem kann es durch eine Plaques-Ruptur oder durch die Auflagerung eines Thrombus zu einer plötzlichen, vollständigen oder teilweisen Lumeneinengung und damit zu einem Myokardinfarkt kommen. Die verschiedenen Manifestationsformen der symptomatischen KHK umfassen stabile und instabile Angina pectoris (IAP), ST-Hebungsinfarkt (ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI) und den Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (Non ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI). IAP, NSTEMI und STEMI werden zusammenfasst unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom (ACS)“ [2,7].

Die Therapie des ACS richtet sich nach einer medikamentösen Erstbehandlung mit Sauerstoff, unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin, ASS, Nitroglycerin, Betablockern und ggf. Morphin und Atropin nach EKG und Laborparametern. Bestätigt sich die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts, besteht die beste Therapie aus einer schnellstmöglichen Revaskularisation. Dabei hat sich die Koronarintervention mittlerweile als Standardverfahren in der Behandlung von Patienten mit koronarer Ein- bis Dreigefäßerkrankungen mit signifikanten Stenosen etabliert und ist für über 90% der Patienten mit ACS geeignet, um eine koronare Perfusion wieder herzustellen [2, 13].

Den Beginn der interventionellen Therapie der KHK stellte die Einführung der Ballondilatation von Andreas Grüntzig im Jahr 1977 dar. Seitdem hat sich das Verfahren immer mehr

durchgesetzt. Technische Fortschritte betreffen neben der Konstruktion und der Materialien der Führungskatheter, -drähte und Ballons natürlich vor allem die Röntgentechnologie mit Etablierung der digitalen Bildverarbeitung und filmlosen Archivierung. Ebenso wurden inzwischen ergänzende Methoden entwickelt wie Laser, Ultraschall und insbesondere die Stentimplantation [58]. Die Zahl der Patienten, die bei ACS invasiv behandelt werden, steigt ständig. Besonders bei über 80-Jährigen Patienten wird die perkutane Koronarintervention (PCI) immer häufiger erfolgreich angewendet. Auch insgesamt stieg nicht nur die Zahl der Katheteruntersuchungen, sondern auch die der Stentimplantationen [5]. Im Jahr 1996 hat die Anzahl der durchgeführten PCIs weltweit die 1-Millionen-Grenze überschritten, im Jahr 2009 wurden allein in Deutschland über 300000 PCIs durchgeführt und dabei über 270000 Stents implantiert [138]. Insgesamt hat sich die interventionelle Therapie zum Goldstandard bei ACS entwickelt.

Um eine möglichst flächendeckende Versorgung in Deutschland zu ermöglichen, bilden viele Kliniken Netzwerke aus. ACS-Patienten werden dann in das Krankenhaus gebracht, das hierfür am besten ausgestattet ist - dafür werden unter Umständen auch längere Wege in Kauf genommen. Allerdings ist belegt, dass eine möglichst schnelle Intervention zu einer besseren Prognose für den Patienten führt [5]. Aus diesem Grund ist es von großem Interesse, die Auswirkungen für den Fall zu hinterfragen, dass ein Krankenhaus vor Ort selbst einen derartigen Dienst anbieten kann. Die vorliegende Arbeit untersucht daher den Einfluss einer lokalen 24h-Herzkatheterbereitschaft in der Frankenwaldklinik Kronach auf Therapie und Prognose von Patienten mit ACS.

2. Fragestellung

Es soll der Einfluss der im Jahr 2007 in der Frankenklinik Kronach (FWK) neu etablierten lokalen 24h-Herzkatheterbereitschaft auf Therapie und Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ermittelt und bewertet werden. Dazu sind folgende Ereignisse zu erfassen: erneute Myokardinfarkte und stationären Aufnahmen wegen erneuter Angina pectoris sowie erneute perkutane transluminelle Koronarangioplastien (PTCAs), Bypass-Operationen und inzwischen eingetretene Todesfälle, wenn möglich mit der Unterscheidung zwischen kardialer und extrakardialer Ursache.

Die perkutane Koronarintervention stellt bei leitliniengerechtem Einsatz die Therapie der Wahl bei akutem Koronarsyndrom dar; im Juni 2007 wurde an der Frankenklinik Kronach (FWK) die sofortige Interventionstherapie bei akutem Koronarsyndrom mittels 24h-PCI-Bereitschaft etabliert. Vor Bestehen dieses Bereitschaftsdienstes mussten ACS-Patienten in ein Interventionszentrum - meist das Klinikum Coburg - gebracht werden, was unter Umständen zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen bis zu einem Behandlungsbeginn führte.

Konkret ergeben sich folgende Fragen:

1. Welchen Einfluss hat eine 24h-PCI-Bereitschaft vor Ort auf die Ergebnisse der Behandlung des ACS im Vergleich zu einer Weiterleitung des betroffenen Patienten in ein Interventionszentrum?
2. Wie stellt sich die Versorgungssituation von Patienten mit ACS an der FWK vor und nach Einführung der 24h-PCI-Bereitschaft dar?
3. Welche Parameter beeinflussen das Ergebnis der Behandlung von Patienten mit ACS?

3. Material und Methoden

3.1 Methodik der Datenerhebung

3.1.1 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose instabile Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI, die in der Zeit vom 01. März 2006 bis 01. März 2007 (vor Einführung der 24h-Herzkatheterbereitschaft) und in der Zeit von 01. Juni 2007 bis 30. Juni 2008 (nach Einführung der 24h-Herzkatheterbereitschaft) in der Frankenwaldklinik Kronach behandelt wurden. Als Ausschlusskriterium wurde der unbestätigte Verdacht auf ACS oder Myokardinfarkt definiert.

Je nach Datum der Behandlung wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 umfasste die Patienten deren Behandlung in den Zeitraum vom 01. März 2006 bis 01. März 2007 fiel; Koronarinterventionen waren möglich über eine assoziierte kardiologische Praxis oder nach Verlegung in das Klinikum Coburg. Gruppe 2 ergab sich aus den Behandelten in der Zeit von 01. Juni 2007 bis 30. Juni 2008; Koronarinterventionen wurden direkt in der FWK ausgeführt. Insgesamt wurden 739 Patienten untersucht, davon 42,4%, also 312 Patienten in Gruppe 1 und 57,8%, also 427 in Gruppe 2.

Im vorliegenden Kollektiv bestand ein mittleres Patientenalter von 72 ± 11 Jahren (Median 74), wobei sich die Altersspanne von 31 bis 98 Jahren erstreckte. Zwischen 75 und 80 Jahren war ein ausgeprägter Häufigkeitsgipfel nachzuweisen und mit 444 Patienten, also 60,1%, wurden mehr Männer als Frauen behandelt.

3.1.2 Basisdaten und Verlaufskontrolle

Die Basisdaten über Alter, Geschlecht, Wohnort, Geburtsdatum, Hausarzt, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Aufenthalt auf einer Intensivstation und die Daten über vorliegende Risikofaktoren, Diagnose, Therapie, Medikation bei Entlassung und Laborwerte während des Krankenhausaufenthaltes wurden den Patientenakten bzw. den Entlassungsbriefen der FWK entnommen.

Zur Datenerhebung für die Verlaufskontrolle wurden ab März 2009 Fragebögen (s.u.) über die aktuelle Medikation und evtl. inzwischen erfolgte Ereignisse an die Hausärzte der Patienten verschickt. Einige der Antworten kamen per Fax oder Brief zurück; in den darauffolgenden Wochen wurden diejenigen Hausärzte besucht, die die Daten entweder nicht verschicken wollten oder diese aus Zeitgründen nicht selbst aus ihren Patientenakten heraussuchen konnten.

Die Hausärzte, von denen eine Antwort ausblieb, wurden erneut per Fax oder Brief angeschrieben; schließlich wurden die verbliebenen ab April 2009 nochmals per Brief kontaktiert und schickten ihre Daten daraufhin entweder in die FWK oder direkt an die Autorin. Dann noch fehlende Informationen wurden über einen Fragebogen direkt von den Patienten

eingeholt, sodass bis Dezember 2009 insgesamt eine Antwortquote von 93,15% erreicht werden konnte. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 15,57 Monate.

3.1.3 Klinische Parameter

Daten über die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus mit oder ohne bestehende Insulinbehandlung, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Hyperlipidämie und Zustand nach Myokardinfarkt wurden den Patientenakten oder den Entlassungsbriefen der FWK entnommen.

Auch die Hauptdiagnose STEMI, NSTEMI oder instabile AP mit der Art der Therapie (also medikamentös, sofort invasiv oder im Intervall invasiv), die Zeiten zwischen Schmerzereignis und Aufnahme im Krankenhaus bzw. zwischen Krankenhausaufnahme und Therapiebeginn und die Werte für CK, CK-MB und Troponin jeweils bei Aufnahme und im Maximum stützten sich auf die Angaben in den Patientenakten oder Entlassungsbriefen.

3.1.4 Medikamentöse Therapie

Bei der Dokumentation der Begleitmedikation wurde die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Betablockern, ACE-Hemmern oder Statinen zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung erfasst und bei Clopidogrel zusätzlich die empfohlene Einnahmedauer. Außerdem wurde die Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-Blockern) wie Tirofiban (Aggrastat®) oder Abciximab (ReoPro®) während des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert.

3.1.5 Follow-Up

Durch Kontaktaufnahme mit den Hausärzten oder den Patienten selbst wurden in der Folge der Behandlung in der FWK aufgetretene Ereignisse mit dem jeweiligen Datum in Erfahrung gebracht. Diese umfassten neben erneuten Myokardinfarkten und stationären Aufnahmen wegen erneuter Angina pectoris auch erneute PTCA's, Bypass-Operationen und inzwischen eingetretene Todesfälle, wenn möglich mit der Unterscheidung zwischen kardialer und extrakardialer Ursache. Bei mehreren Ereignissen im Follow-Up wurde dabei nur das schwerwiegendste gewertet.

Zudem wurden aktuelle Medikationsdaten erhoben; im speziellen wurde die Einnahme von ASS, Clopidogrel, ACE-Hemmern, Betablockern und Statinen dokumentiert.

3.1.6 Fragebogen

Anhand des Fragebogens wurden folgende Informationen erfragt:

- Ist seit der Entlassung aus der FWK ein weiterer Myokardinfarkt aufgetreten?
 - wenn ja, Angabe von Datum
- Wurde zwischenzeitlich eine stationäre Aufnahme wegen Angina pectoris nötig?
 - wenn ja, Angabe von Datum

- Wurde zwischenzeitlich eine PTCA vorgenommen?
 - wenn ja, Angabe von Datum
- Wurde zwischenzeitlich eine Bypassoperation ausgeführt?
 - wenn ja, Angabe von Datum
- Ist der Patient zwischenzeitlich verstorben?
 - wenn ja, war die Ursache kardial?
- aktuelle Medikation

3.2 Mechanismus der perkutanen Koronarintervention

3.2.1 Definitionen

Die arterielle Versorgung des Myokards wird von zwei Koronararterien übernommen, die aus der Basis der Aorta entspringen. Die rechte Koronararterie (A. coronaria dextra, RCA) versorgt beim Normalversorgungstyp den überwiegenden Teil des rechten Ventrikels und einen kleinen Teil der Hinterwand des linken Ventrikels und gibt an der Hinterfläche des Herzens den Ramus interventricularis posterior ab. Die linke Koronararterie (A. coronaria sinistra, LCA) übernimmt beim Normalversorgungstyp 80% des gesamten Blutstroms für die Versorgung des Herzens; sie versorgt den Großteil des muskelstarken linken Ventrikels, einen kleinen Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels und den Hauptanteil des Septums und teilt sich auf in Ramus circumflexus (RCX) und Ramus interventricularis anterior (RIVA) [3, 6, 7, 2].

Genauso wie andere Arterien des Körpers können auch die Koronarien von einer Arteriosklerose betroffen sein, die klinischen Folgen sind hier aber spezifisch: die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation einer Koronarsklerose. Bedingt durch die Einengung der koronaren Strombahn kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard [2, 6, 3].

Da die Symptomatik allein keine Differenzierung des ACS erlaubt, unterscheidet man nach EKG und Biomarkern STEMI und NSTEMI voneinander und durch fehlenden laborchemischen Nachweis eines Troponin-Anstiegs die instabile Angina. Beim STEMI findet sich im EKG eine ST-Streckenhebung von 0,1 mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder von 0,2 mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen. Dagegen ist beim NSTEMI ein Troponin-Anstieg über die 99. Perzentile des Referenzbereiches ohne Anhebungen der ST-Strecken nachweisbar. Aber das EKG erlaubt nicht nur die Unterscheidung von NSTEMI und STEMI, sondern ermöglicht auch das Erkennen der Infarktlokalisierung, die Einteilung der Infarktstadien und das Erkennen von Komplikationen [3, 66].

Bei den Laborwerten sind neben Troponin T und I als Zellnekrosemarker auch die CK und CK-MB zu erheben, wobei die Troponinbestimmung in Sensitivität und Spezifität überlegen ist. Die Troponinwerte sind ca. 2-3 h nach dem Ischämieereignis erhöht, allerdings kommt dies

auch bei anderen Erkrankungen wie Myokarditis, Lungenembolie oder Niereninsuffizienz vor [3, 2]. Man spricht von instabiler Angina pectoris, wenn die Beschwerden an Intensität oder Ausprägung zunehmen oder auch in Ruhe auftreten; dabei findet sich weder eine ST-Streckenveränderung im EKG noch ein Anstieg der Biomarker.

3.2.2 Indikation zur Koronarangiographie und PCI

Die Koronarangiographie zeigt neben der Lokalisation auch das Ausmaß arteriosklerotischer Stenosen in den Herzkranzgefäßen und stellt die Grundlage der Therapieentscheidung dar, also ob für den Patienten eine PCI oder koronare Bypass-Operation geeignet ist.

Im Folgenden werden Indikationen für die Koronarangiographie zusammengefasst. Hoher Evidenzgrad (Klasse I) bedeutet dabei eine sichere Studienlage zu der Frage, ob die Therapie erfolgen sollte, diese ist nützlich und effektiv. Der mittlere Evidenzgrad der Klasse II ist eingeteilt in IIa und IIb und wird durch eine weniger umfangreiche Studienlage belegt. Bei beiden gilt demnach keine sichere Empfehlung für die Therapie; Klasse IIa bezeichnet die Therapie als angemessen, wenn der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt während bei Klasse IIb die Therapie nur als nicht unangemessen gilt, da Nutzen und Risiken ausgewogen sind [3, 10, 11]. Eine Einteilung der AP-Symptomatik erfolgt durch die Canadian Cardiovascular Society (CCS) in die Schweregrade I bis IV [8].

Der PROCAM-Score ist ein Punktesystem zur Einschätzung des individuellen KHK-Risikos, dabei werden Punkte vergeben für das Alter des Patienten, psychosoziale Faktoren, das Vorliegen einer Hyperlipidämie, eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, eines Nikotinabusus, einer Adipositas und einer familiären Arteriosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen. Ab einem Wert von >53 spricht man von Hochrisikomerkmale, das heißt diese Patienten haben ein zukünftiges Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse - wie Tod oder Myokardinfarkt - von mehr als 20% innerhalb der nächsten zehn Jahre [10, 12].

Indikationen zur Koronarangiographie sind demnach:

Evidenzklasse I:

- stabile Angina pectoris (AP) der CCS-Klasse III oder IV, ACS
 - Hochrisikomerkmale bei nicht-invasiver Vortestung
 - Hochrisikomerkmale und typische Beschwerden trotz antianginöser Medikation
 - Hochrisikomerkmale und Ischämienachweis (CCS II) trotz antianginöser Medikation
 - Zustand nach Reanimation bei plötzlichem Herztod oder maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- ungeklärte Herzinsuffizienz
- hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit und fehlender zuverlässiger Ausschluss bei nicht-invasiven Vortests

Evidenzklasse IIa und IIb:

- niedrige oder mittlere Vortest-Wahrscheinlichkeit und kein zuverlässiger Ausschluss bei nicht-invasiven Vortests
- mittlere oder hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit und keine Möglichkeit der nicht-invasiven Testung
- berufsbedingter Ausschluss

Einzelfallindikation:

- stabile AP der CCS-Klasse 1 oder 2 mit gutem Ansprechen auf Medikation und fehlender Ischämienachweis

Keine Indikation zur Koronarangiographie besteht direkt nach einer Intervention, also als Kontrolle nach Bypass-Operation oder vorausgegangener PCI, wenn nicht erneut Angina pectoris oder andere Ischämiezeichen auftreten. Ebenfalls sollte Abstand von einer Katheteruntersuchung genommen werden, wenn der Patient zu einer weiterführenden Therapie nicht bereit ist, bei fehlender therapeutischer Konsequenz und bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko größer ist als der Nutzen durch eine Diagnosesicherung.

Die Indikationen für Koronarinterventionen wurden in den letzten Jahren deutlich erweitert. So haben ACC (American College of Cardiology) und AHA (American Heart Association) 2001 neue Leitlinien veröffentlicht, die sich vor allem an den klinischen Aspekten orientieren. Demnach sind klinische Indikationen der Evidenzklasse I und II, wobei Klasse IIb gesondert gekennzeichnet wurde [13]:

Asymptomatische Patienten und Angina pectoris der CCS-Klasse I

- asymptomatische Ischämie oder milde Angina mit ≥ 1 Läsion in 1 oder 2 Koronararterien (1- oder 2-GE) mit einer hohen Erfolgswahrscheinlichkeit der PCI und niedrigem Risiko und Vorhandensein eines großen oder moderat großen poststenotischen lebensfähigen Myokardareals
- IIb: 3-GE mit Ischämienachweis

Patienten mit AP der CCS-Klassen II-IV, instabile Angina und NSTEMI

- hohe Erfolgswahrscheinlichkeit der PCI und niedriges Risiko und großes oder moderat großes poststenotisches lebensfähiges Myokardareal
- IIb: reduzierte Erfolgswahrscheinlichkeit der PCI oder kleineres poststenotisches Myokardareal oder 2- / 3-GE mit proximaler RIVA-Stenose und Diabetes mellitus oder abnormaler linksventrikulärer Funktion

Myokardinfarkt

- innerhalb der ersten 12 h oder bei persistierenden Symptomen innerhalb von 36 h oder bei kardiogenem Schock innerhalb von 18 h wenn der Patient < 75 Jahre alt ist
- bei Kontraindikationen für Lyse oder nach erfolgter ineffektiver Lyse
- erneute oder anhaltende Angina nach Lyse mit objektivem Nachweis von Ischämie oder Infarkt
- kardiogener Schock oder hämodynamische Instabilität nach Lyse
- IIb: erneute Angina nach Lyse ohne objektiven Nachweis von Ischämie oder Infarkt
- IIb: innerhalb von 48h nach Lyse an Infarkt-relevanten Läsionen

PCI nach Bypass-Operation

- Ischämiezeichen innerhalb von 30 Tagen nach Operation
- Ischämiezeichen innerhalb von 1-3 Jahren nach Operation mit erhaltener linksventrikulärer Funktion und diskreten Läsionen
- erneute Angina wegen neuen Stenosen an nativen Gefäßen
- funktionsgestörte Bypass-Gefäße nach mehr als 3 Jahren nach Operation

Nach den aktuellsten Empfehlungen der ACC ist es erwiesen, dass eine möglichst frühe invasive Strategie bei Infarkt eine bessere Prognose für den Patienten bringt. Gerade bei NSTEMI-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko wurde durch eine frühe aggressive Vorgehensweise die Ereignisrate stark gemindert, vor allem das Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt war deutlich geringer. Auch bei über 75-jährigen Patienten mit Herzinfarkt sollte bevorzugt eine Intervention angestrebt werden, denn die Sterberate kann auf diese Weise gegenüber konservativer Therapie oder Lyse merklich gesenkt werden [14, 15].

3.2.3 Ablauf der Intervention

Die Indikation zur Intervention wurde anhand der vorausgegangenen Koronarangiographie gestellt, natürlich wurden die Symptome des Patienten und der laborchemische oder EKG-Nachweis einer Ischämie in die Entscheidung mit einbezogen; gegebenenfalls erfolgte sie als Einzelfallentscheidung des Untersuchers. Nach ausführlicher Aufklärung des Patienten wurde der Eingriff in Lokalanästhesie und falls erforderlich unter leichter Sedierung mit 5-10 mg Diazepam oral durchgeführt. Der Zugang erfolgte in Seldinger-Technik in den meisten Fällen über die A. femoralis, zum Teil auch über die A. radialis oder brachialis mit Hilfe von 6F-Schleusen. Hierdurch wurde der Führungskatheter vorgeschoben, dann im jeweiligen Koronarostium platziert und über diesen der Führungsdraht bis distal der Läsion vorgeführt, bei sichtbarem Thrombus erfolgte eine Thrombussaugextraktion. Nach Vorschieben eines Ballonkatheters über den Führungsdraht bis zur okkludierten Stelle der Koronararterie ließ sich der Ballon mit einem Gemisch aus Kontrastmittel und NaCl-Lösung entfalten und komprimierte auf diese Weise den Plaque. Anschließend oder primär als sogenanntes Direct

Stenting erfolgte die Implantation eines Stents um die Lumenöffnung zu stabilisieren und eine erneute Okklusion zu verhindern, wobei nach anatomischen Kriterien Drug Eluting Stents (DES) oder Bare Metal Stents (BMS) verwendet wurden.

Nach der Intervention wurde das Ergebnis mittels Koronarangiographie unter Verwendung von Kontrastmittel dokumentiert, die Schleuse gezogen und die Gefäßwand mit einem aktiven Verschlussystem (Angio-Seal, Starclose oder Perclose) verschlossen. Die Dauer der Bettruhe orientierte sich am Mobilisierungsschema, basierend auf Infarktgröße und Klinik.

3.2.4 Begleittherapie der PCI

Da ASS beim akuten Koronarsyndrom das Risiko von Folgekomplikationen deutlich senkt, bildet es die Grundlage der antithrombozytären Therapie [3]. Alle Patienten erhielten daher initial 500 mg i.v. und ab dem Folgetag 100 mg pro Tag oral. Zur Prophylaxe einer Stentthrombose wurde ASS mit dem Thienopyridin Clopidogrel kombiniert, da diese duale Thrombozytenaggregationshemmung nach der CURE-Studie der Monotherapie überlegen ist [29]. STEMI- und NSTEMI-Patienten sollten zusätzlich zur Basismedikation eine Anfangsdosis von 300 mg Clopidogrel erhalten, vor einer Koronarangiographie sollte die Dosis auf 600 mg verdoppelt werden [86, 33]. Dementsprechend wurden zur Intervention 600 mg Clopidogrel verabreicht und nach Implantation eines Stents die Einnahme von 75 mg über zwölf Monate empfohlen. Unfraktioniertes Heparin wurde periinterventionell in einer Dosis von 5000 Einheiten als Bolus verabreicht und nach erfolgreicher Reperfusion nur bei gleichzeitiger Gabe eines GP-Blockers weitergeführt.

Bei 60 Interventionen in Gruppe 2 bestand die Begleittherapie zusätzlich aus einem GP-Blocker; drei Patienten erhielten den Wirkstoff Abciximab (ReoPro®) und 57 Tirofiban (Aggrastat®). Die Therapie mit Abciximab begann mit einer Bolusgabe (0,25 mg/kg KG), gefolgt von einer 12-stündigen Infusion (0,125 µg/kg KG/min.). Der Einsatz von Tirofiban erfolgte nach dem modifizierten RESTORE-Schema mit einem initialen Bolus von 10 µg/kg KG und danach mit 0,15 µg/kg KG/min. über 24 Stunden [17]. Zur optimalen koronaren Vasodilatation wurde bei ausreichend hohem Blutdruck routinemäßig ein Nitratpräparat intrakoronar gegeben. Für Gruppe 1 liegen keine entsprechenden Daten vor.

3.2.5 Komplikationen der PCI

Aus dem invasiven Mechanismus der Koronarangiographie und der Manipulation an arteriosklerotisch veränderten Gefäßendothelien ergibt sich ein Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen für den Patienten. Diese können grob unterteilt werden in Tod, Myokardinfarkt, Notfall-Bypass-Operation, Schlaganfall, peripher-vaskuläre Komplikationen, allergische Reaktionen und Kontrastmittelnephropathien [13].

Die kardialen ischämischen Komplikationen sind akute Gefäßverschlüsse, die durch Dissektion, Thrombusbildung oder Gefäßspasmen ausgelöst werden. Bei einer Dissektion

zwischen Media und Intima kommt es wegen der Unterspülung durch den Blutstrom zu einem „Intimaflap“, der zu einer Gefäßverlegung führen kann; das Resultat ist eine Minderperfusion nachfolgender Versorgungsareale. Hinzu kommt, dass durch die Dissektion freigelegte Wandbestandteile thrombogen wirken, sodass nach Aktivierung der Gerinnungskaskade eine Thrombusbildung erfolgt und damit die Gefäße obstruiert werden. Diese Komplikation kann durch die Implantation eines Stents verhindert werden. Die Frühform einer Gefäßdissektion ist das intramurale Hämatom (IMH), auch dieses gilt als Komplikation der PCI, vor allem nach vorangegangener Lyse. Im Verlauf ist auch ein Fortschreiten möglich; Einteilung und Behandlung des IMH entsprechen denen der Dissektion.

Eine Thrombusbildung ist auch ohne Dissektion eines Gefäßes möglich, da schon durch eine alleinige unkomplizierte Dilatation Endothel und glatte Muskelzellen der Media zerstört und damit proliferative Prozesse in Gang gesetzt werden können, die wiederum zu erhöhter Thrombogenität führen. Durch den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern und Heparin lässt sich dieses Risiko minimieren [18, 19, 20, 24, 25].

In ca. 4% der Fälle tritt nach PCI ein Koronarspasmus auf, der spontan auftreten oder mechanisch induziert sein kann und sich klinisch als AP äußert. Dieses Phänomen kommt nach Stentimplantation gehäuft vor und kann mit einer Gefäßüberdehnung durch den Stent erklärt werden, der die elastischen Rückstellkräfte blockiert. Es ist durch den Einsatz von Nitraten leicht zu therapieren [21].

Ähnliches passiert beim „No-Reflow-Phänomen“, das bei ca. 2% aller Koronarinterventionen auftritt. Hier besteht das Problem darin, dass der Blutfluss im zunächst okkludierten Gefäß nach Wiedereröffnung immer noch behindert ist; der Patient verspürt pectanginöse Beschwerden nach initialer Besserung. Man schreibt dies einem mikrovaskulären Defekt nach Ischämie zu, was einerseits zu einer schlechteren Heilung der Myokardnarbe führt als auch die spätere Ausbildung von Kollateralen hemmt. Durch die Applikation eines GP-Blockers vor der Intervention kann das Risiko des Auftretens vermindert werden. Kommt es doch dazu, kann durch Gabe von Calciumkanalblockern oder Adenosin eine Verbesserung erreicht werden [147, 148].

Eine ebenfalls seltene, aber schwerwiegende Komplikation der PCI ist die Koronarperforation. Sie wird oft durch den Führungsdraht verursacht, teilweise auch bei der Verwendung großer Ballons aber auch bei neuen Verfahren wie Thrombektomie oder Laserangioplastie. Die koronare Perforation geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher, kann aber mit Stent-Grafts (Stent mit integrierter Kunststoffmembran) oder Perfusionsballons, teilweise in Kombination mit einer Operation, behoben werden [22, 23].

Auch Koronarembolien können als Komplikation vorkommen. Bei einer PCI bei akutem Myokardinfarkt werden dabei vor allem thrombotische Embolien beobachtet, während bei elektiver Intervention auch arteriosklerotische Embolien möglich sind. Als therapeutische Option bietet es sich an, den Embolus kathetertechnisch zu zerkleinern oder durch Dilatation

hämodynamisch unwirksam zu machen. Zudem können bei frischen Thrombembolien GP-Blocker eingesetzt werden [8, 149].

Als peripher-vaskuläre Komplikationen können Hämatome am Punktionsort, arterio-venöse Fisteln, arterielle Verschlüsse am Punktionsort oder ein persistierendes Aneurysma spurium auftreten, für alle besteht eine Abhängigkeit vom Grad der Antikoagulation [26, 13]. Außerdem muss an Probleme wie allergische oder vagale Reaktionen, Arrhythmien, Aortendissektionen und cerebrovaskuläre Ereignisse gedacht werden, die im Rahmen einer Koronarangiographie auftreten können.

Insgesamt ist fest zu halten, dass nicht nur die Inzidenz einer signifikanten lokalen Gefäßkomplikation nach Herzkatheteruntersuchung gering ist, auch schwere Komplikationen sind seit Optimierung der Stentimplantation selten geworden (Myokardinfarkt 0,4%, Tod 1,4%, Koronarchirurgie 1,9%) [27, 44].

3.3 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während als Streumaße die Standardabweichungen und Quartile gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

In der multivariaten Analyse wurden die Parameter hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf die Mortalität bzw. den Ereigniseintritt durch die Cox-Regression überprüft. Dabei wurden die Parameter in die Analyse aufgenommen, die in der Survivalanalyse als signifikant identifiziert wurden oder bei denen sich ein deutlicher Trend zeigte. Die Überlebenszeitanalysen zur Ermittlung der Gesamtüberlebensrate sowie der ereignisfreien Überlebensrate wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände Boxplots verwendet. Während in den

Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen. Sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuzchen aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von Balkendiagrammen dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Gruppenvergleiche

4.1.1 Basisdaten

Gruppe 1 bestand aus 312 Patienten, die im Zeitraum von 01. März 2006 bis 01. März 2007 in der FWK mit instabiler Angina pectoris, STEMI oder NSTEMI behandelt wurden - also vor Einführung der 24h-PCI-Bereitschaft am 01. Juni 2007. Vom 01. Juni 2007 bis 30. Juni 2008 - also nach Einführung der 24h-PCI-Bereitschaft - wurden 427 Patienten mit den entsprechenden Diagnosen behandelt, sie bildeten Gruppe 2. Insgesamt wurden also 739 Patienten untersucht, davon 42,4% in Gruppe 1 und 57,8% in Gruppe 2.

Im vorliegenden Kollektiv bestand ein mittleres Patientenalter von 72 ± 11 Jahren (Median 74), wobei sich die Altersspanne von 31 bis 98 Jahren erstreckte. Das Durchschnittsalter in Gruppe 1 lag bei 73 ± 11 Jahren, in Gruppe 2 bei 71 ± 12 Jahren. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,07$).

Von den 739 Patienten waren 444 männlich, das entspricht einem Prozentsatz von 60,1%. Somit bildeten die Männer deutlich die Mehrheit der Behandelten. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in beiden Gruppen signifikant ($p \leq 0,05$), aber absolut gesehen nur gering unterschiedlich: in Gruppe 1 lag sie bei 8,7 Tagen, in Gruppe 2 bei 8,6 Tagen.

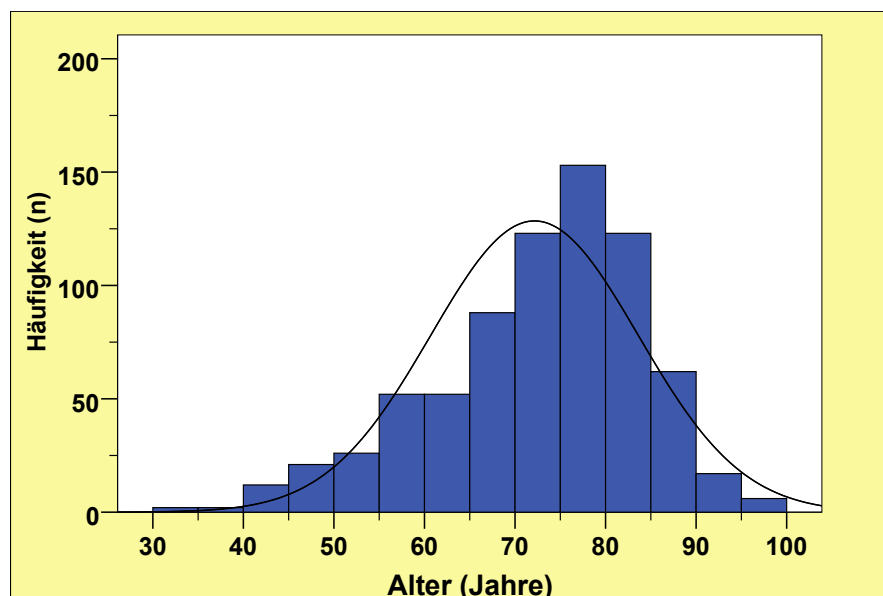


Abb. 1: Altersverteilung im Kollektiv

Ab Mai 2007 wurde die Intensivstation in der FWK aufgeteilt in eine eigentliche Intensivstation mit der Möglichkeit zur umfassenden intensivmedizinischen Betreuung und eine sogenannte Intermediate-Care-Station (IMC), die als Bindeglied zwischen Intensiv- und Normalstation fungierte. Auf der IMC wurden Patienten betreut, die nicht invasiv beatmet werden mussten, sonst entsprach das Spektrum weitgehend dem der Intensivstation. Der Aufenthalt in beiden Stationen wurde als Zeit intensivmedizinischer Betreuung zusammengefasst.

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, lag der Anteil der intensivpflichtigen Patienten in Gruppe 1 bei 59,1%, wohingegen er mit insgesamt 56,0% in Gruppe 2 signifikant niedriger war ($p \leq 0,05$).

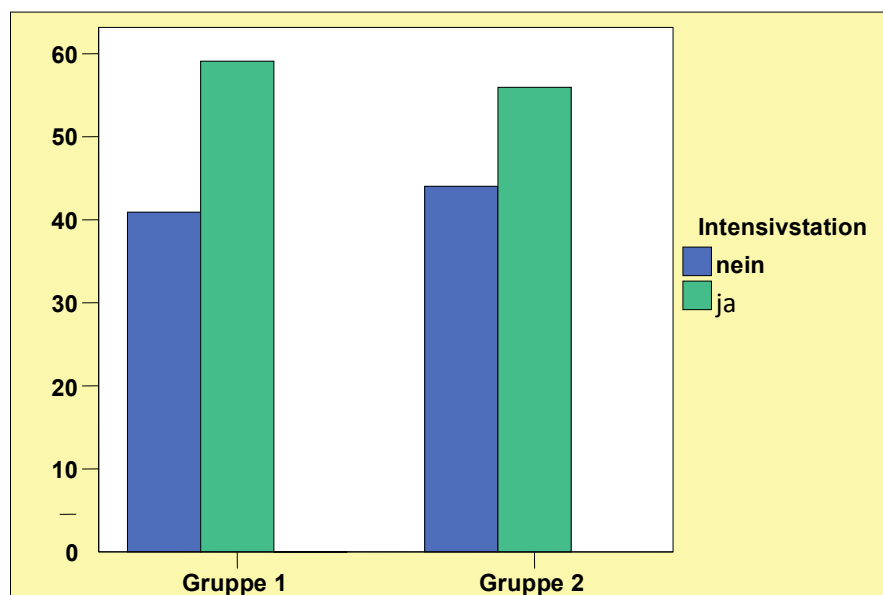


Abb. 2: Aufenthalt auf Intensivstation

4.1.2 Risikofaktoren

Diabetes mellitus

Zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 wurde in der Studie nicht unterschieden, diese wurden bei der Auswertung zusammengefasst. In Gruppe 1 waren 188 Patienten, also 60,3% Diabetiker, dagegen traf dies in Gruppe 2 auf 209 Patienten, also 48,9% zu. Dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$). In Gruppe 1 war der Anteil derjenigen, die mit Insulin behandelt wurden weniger hoch - der Prozentsatz lag hier bei 12,8%, also 24 von 188 Patienten. In Gruppe 2 lag der Anteil mit 17,2% oder 36 von 209 Patienten deutlich höher. Im Gesamtkollektiv lag damit der Prozentsatz an Diabetikern bei 53,7% oder 397 Personen, mit Insulin behandelt wurden 15,1%, also 60 von 397 Personen.

Im Verlauf kam es bei den Diabetikern mit 19,1% etwas häufiger zu Todesfällen im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus, bei denen 17,5% verstarben. Auch Ereignisse - also erneute Myokardinfarkte und stationären Aufnahmen wegen erneuter Angina pectoris sowie erneute perkutane transluminelle Koronarangioplastien (PTCAs), Bypass-Operationen und inzwischen eingetretene Todesfälle - traten bei Diabetikern mit 56,2% etwas häufiger auf als bei Nicht-Diabetikern mit 50,9%; die Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,05$). Von den insulinpflichtigen Diabetikern starb mit 28,3% im Vergleich zu 17,5% ein etwas größerer Anteil und erlitt auch mit 61,7% im Vergleich zu 55,0% bei den Patienten ohne insulinpflichtigen Diabetes mellitus häufiger ein Ereignis. Diese Unterschiede waren ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

Niereninsuffizienz

Unter Niereninsuffizienz sind sowohl dialysepflichtige Patienten als auch Patienten im Stadium der kompensierten Retention zusammengefasst, eine genaue Stadieneinteilung wurde außer Acht gelassen. Dabei ergab sich ein Anteil von 70 und damit 22,4% an niereninsuffizienten Patienten in Gruppe 1 und ein etwas höherer Anteil von 99 in Gruppe 2, was 23,2% entspricht. Dies ist mit $p = 0,86$ nicht signifikant.

Im gesamten Kollektiv betrug der Prozentsatz derer mit Niereninsuffizienz 22,9%, also waren 169 von insgesamt 739 Personen betroffen. Während der Nachbeobachtungszeit starben mit 33,7% signifikant mehr Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu 13,9% bei den Nierengesunden. Zudem erlitten mit 62,1% auch signifikant mehr niereninsuffiziente Patienten ein Ereignis im Vergleich zu den Patienten mit normaler Nierenfunktion mit 51,2% ($p \leq 0,05$).

Hypertonie

In Gruppe 1 waren 273 von 312, also 87,5% und in Gruppe 2 mit 362 von 427 84,8% der Patienten Hypertoniker. Der Unterschied ist mit $p = 0,34$ nicht signifikant. Damit lag der Prozentsatz im Gesamtkollektiv mit 85,9% oder 635 von 739 Patienten auch auf hohem Niveau.

Hyperlipidämie

Ebenfalls hoch war die Zahl der Patienten mit Hyperlipidämie; mit 237, also 76,0% unterschied sich Gruppe 1 nur marginal von Gruppe 2 mit 76,1% und 325 Personen. Der Unterschied ist mit $p = 1,0$ nicht signifikant. Im Gesamtkollektiv waren 562 Patienten betroffen, was einem Anteil von 76,0% entspricht.

Zustand nach Myokardinfarkt

Für einen erheblichen Anteil der Patienten ließ sich aus den Patientenakten ein abgelaufener Myokardinfarkt eruieren: in Gruppe 1 ergab sich ein Prozentsatz von 22,1% oder 69 Patienten, in Gruppe 2 waren es 25,1% oder 107 Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,38$). Die Zahl im Gesamtkollektiv lag bei 176, also 23,8%.

4.1.3 Diagnosen

Alle 739 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden in der FWK mit instabiler AP, STEMI oder NSTEMI behandelt. Wie in Abbildung 3 ersichtlich, litt der Großteil des Kollektivs unter instabiler AP: in Gruppe 1 betraf dies 137 Patienten, also 44,1% und in Gruppe 2 52,7%, also 224 Patienten. Der Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Einen STEMI erlitten in Gruppe 1 18,0% oder 56 Personen, in Gruppe 2 waren es mit 19,1% oder 81 etwas mehr. Auch dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Mit der Diagnose NSTEMI wurden in Gruppe 1 118 Patienten behandelt, was einem Prozentsatz von 37,9% entspricht; in Gruppe 2 waren es 120 Patienten, was 28,2% entspricht. Auch dies ist signifikant ($p \leq 0,05$).

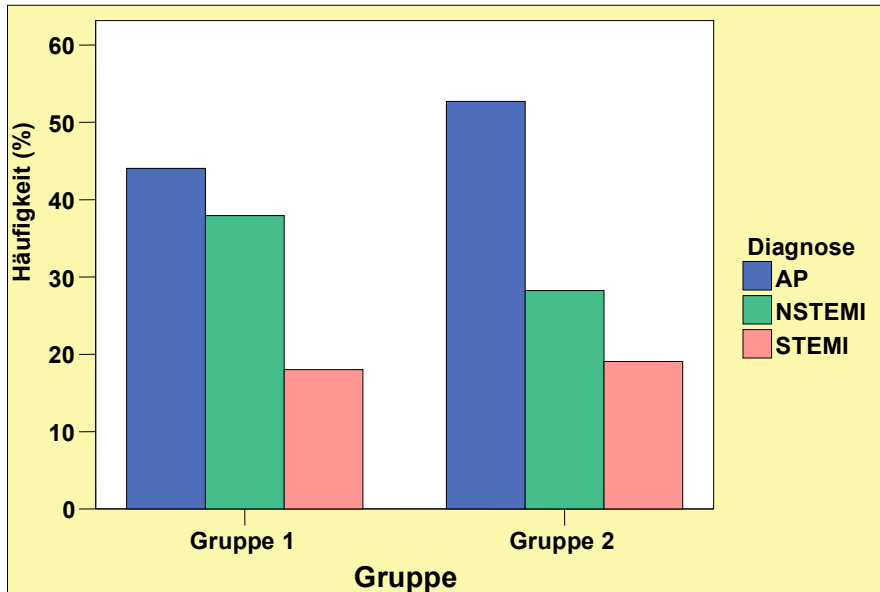


Abb. 3: Diagnosen

Von 739 Patienten konnte bei 125 eine eindeutige Lokalisation des Infarktgebietes anhand der Koronarangiographie-Befunde ausgemacht werden. Bei 12 Patienten war eine Zuordnung des Infarktes zu einem Gefäß nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Koronarangiographie keine Stenose mehr nachweisbar war. Bei den übrigen 602 lagen keine Daten vor.

Es fiel auf, dass die lokalisierbaren Infarkte vorwiegend das Versorgungsgebiet der LCA, also RIVA und RCX betrafen: 55,0% der Patienten erlitten einen Infarkt im Bereich des RIVA, 42,0% im Bereich des RCX. Nur bei 3,0% der Patienten befand sich das Infarktgebiet im Versorgungsareal der RCA.

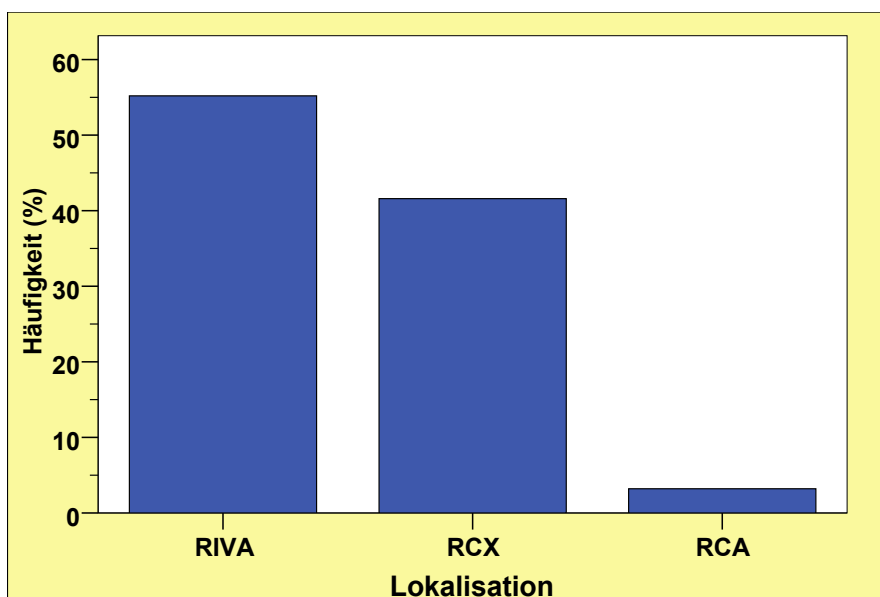


Abb. 4: Lokalisation Infarktgebiet

4.1.4 Laborwerte

Die Werte von CK, CK-MB und Troponin I bei Aufnahme in die FWK und deren Maxima während der Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurden dokumentiert. Dabei ergaben sich folgende Werte: Troponin I erreichte bei Aufnahme in Gruppe 1 durchschnittlich 2,4 ng/ml mit einem Minimum von 0,2 und einem Maximum von 80 ng/ml. In Gruppe 2 war der Troponin I-Mittelwert bei Aufnahme 1,71 ng/ml mit einer Spanne von 0,4 bis 40 ng/ml. Dieser Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant. Der Troponin I-Maximalwert während des Krankenhausaufenthaltes In Gruppe 1 war im Durchschnitt 6,2 ng/ml, in Gruppe 2 durchschnittlich 7,42 ng/ml. Dies ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Der Durchschnittswert der CK bei Aufnahme lag in Gruppe 1 bei 209 U/l mit einem Minimum von 21 und einem Maximum von 5457 U/l. Die CK bei Aufnahme in Gruppe 2 lag im Mittel bei 219 U/l mit einer Spanne zwischen 7 und 14662 U/l. Auch dies ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, lag der CK-Maximalwert in Gruppe 1 zwischen 25 und 16393 U/l, durchschnittlich bei 386 U/l. Die CK in Gruppe 2 erreichte im Maximum Werte zwischen 9 und 14865 U/l, durchschnittlich 471 U/l. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die CK-MB wurde vor Einführung der 24h-Herzkatheterbereitschaft nicht standardmäßig bestimmt, daher fehlen diese Werte für Gruppe 1. In Gruppe 2 erreichte die CK-MB bei Aufnahme Werte zwischen 1 und 1086 U/l, im Mittel 29 U/l. Der Maximalwert während des Krankenhausaufenthaltes lag bei 71 U/l, mit einer Spanne von 0 bis 1243 U/l.

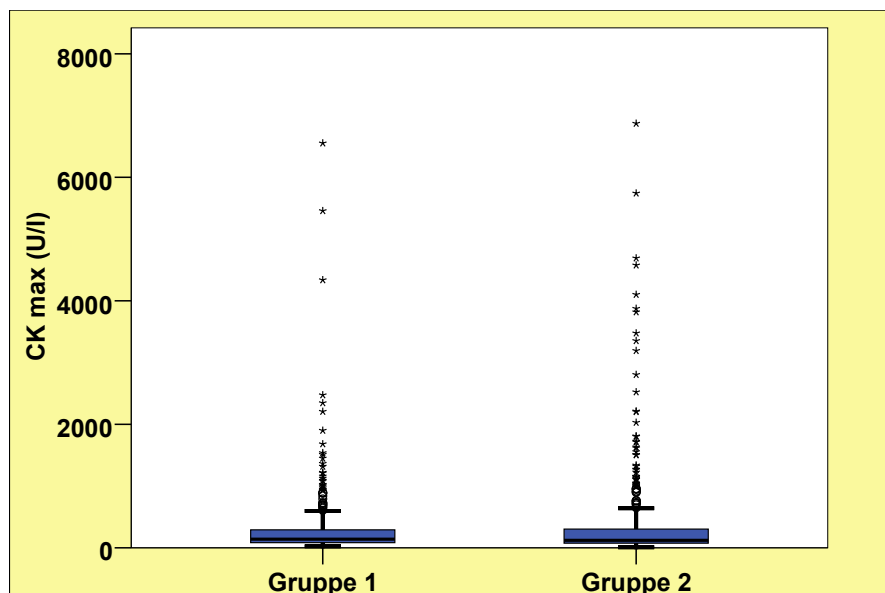


Abb. 5: Maximale CK-Werte in beiden Gruppen

4.1.5 Therapie

Bei der Akuttherapie im Krankenhaus wurde unterschieden zwischen medikamentös-konservativer Therapie, Lysetherapie, Bypass-Operation und sofort oder im Intervall - also

innerhalb der ersten 72h nach Krankenhausaufnahme - durchgeführter invasiver Therapie im Sinne einer perkutanen Koronarintervention.

Wie in Abbildung 6 ersichtlich, wurden in Gruppe 1 insgesamt 42,9% der Patienten nicht-invasiv behandelt, davon 5,4% mit Lyse. In Gruppe 2 wurden 14,5% der Patienten konservativ behandelt, 0,7% davon mit Lyse. Die Unterschiede sind signifikant ($p \leq 0,05$).

Eine Bypass-Operation bekam in beiden Gruppen nur jeweils ein Patient, was einem Prozentsatz von 0,3% in Gruppe 1 und 0,2% in Gruppe 2 entspricht. Hierfür wurden beide Patienten in ein Zentrum für Herz-Thorax-Chirurgie verlegt. Dies ist nicht signifikant ($p > 0,05$). In Gruppe 1 konnten 103, also 33,0% der Patienten sofort invasiv behandelt werden, in Gruppe 2 waren es 217 Personen, und damit 50,8%. Dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Auch einer invasiven Therapie im Intervall wurden in Gruppe 2 mehr Patienten zugeführt: insgesamt wurden 148 Personen oder 34,7% in Gruppe 2 auf diese Weise behandelt, in Gruppe 1 waren es nur 75 Patienten oder 24,0%. Auch dies ist signifikant ($p \leq 0,05$).

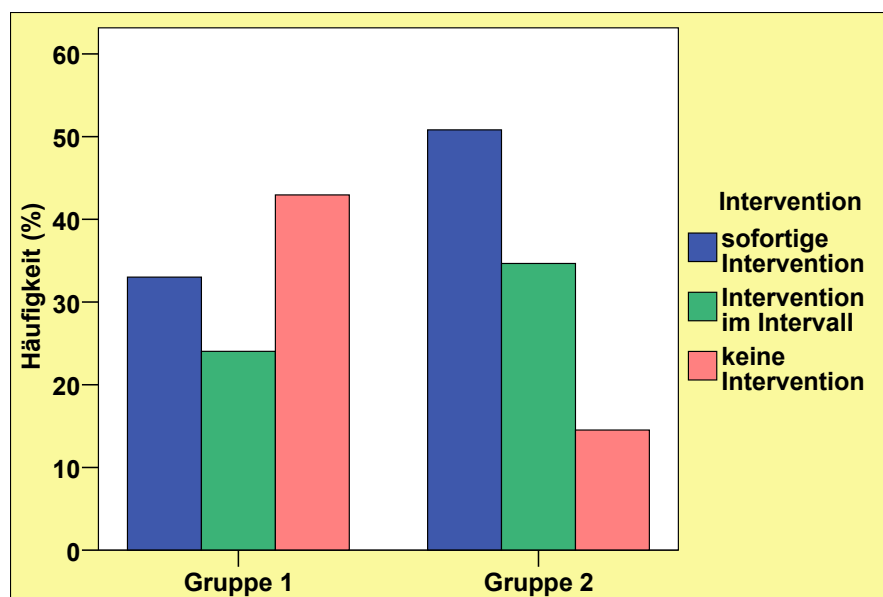


Abb. 6: Intervention in beiden Gruppen

4.1.6 Begleitmedikation

Als Begleitmedikation wurde die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Betablockern, ACE-Hemmern und Statinen während des Klinikaufenthaltes und zum Zeitpunkt der Entlassung erfasst und bei Clopidogrel zusätzlich die empfohlene Einnahmedauer. Der Thrombozytenaggregationshemmer ASS wurde mit 100 mg pro Tag bei Entlassung in beiden Gruppen als Standard eingesetzt.

Auch Clopidogrel hemmt die Thrombozytenaggregation und sollte nach Stentimplantation in einer Dosierung von 75 mg täglich gegeben werden. Die Dauer der Einnahme ist abhängig von der Art des implantierten Stents, nach ACS mit Stentimplantation wird jedoch generell

eine Einnahmedauer von 12 Monate empfohlen [3, 33, 35, 36, 143]. Auch Clopidogrel fand daher in beiden Gruppen bei Entlassung standardmäßig Verwendung. Die Einnahmedauer betrug in Gruppe 1 durchschnittlich 6,8 Monate, mit einem Minimum von einem und einem Maximum von 24 Monaten. In Gruppe 2 wurde Clopidogrel im Durchschnitt 8,3 Monate verordnet, die Spanne lag hier zwischen einem und 12 Monaten. Dieser Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

Nach einem ACS wird für alle Patienten ohne Kontraindikationen die Gabe eines Betablockers empfohlen [37, 38]. So lag auch hier die Zahl der bei Entlassung mit Betablockern Behandelten hoch: in Gruppe 1 waren es 85,9% und in Gruppe 2 83,4%, was einem Durchschnittswert von 84,4% über alle 739 Patienten der Studie hinweg ergibt. Mit $p > 0,05$ ist dies nicht signifikant.

ACE-Hemmern wirken antiischämisch und kardioprotektiv. Daher sind sie beim ACS indiziert [39, 40, 41]. In Gruppe 1 erhielten 78,3% der Patienten bei Entlassung einen ACE-Hemmer, in Gruppe 2 waren es 71,7%, was im Durchschnitt einen Anteil von 74,4% ergibt. Dieser Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

Die Wirkstoffklasse der Statine trägt zur vaskulären Protektion bei, denn sie sind in der Lage, arteriosklerotische Plaques zu stabilisieren oder sogar zu reduzieren [42, 43]. Entsprechend bekamen in Gruppe 1 77,2% und in Gruppe 2 78,0% der Patienten bei Entlassung Statine. Dies entspricht einer durchschnittlichen Gabe an 77,7% aller Behandelten und ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Außer den genannten Wirkstoffen wurde die Gabe von GP-Blockern wie Tirofiban (Aggrastat®) oder Abciximab (ReoPro®) während des Krankenhausaufenthaltes erfasst. Sie bewirken eine starke Thrombozytenaggregationshemmung [17, 34]. In Gruppe 1 wurde nur Tirofiban eingesetzt. Laut Patientenakten wurde eine Anwendung bei 28 Patienten, also 9,0% dokumentiert. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass in Gruppe 1 ein Teil der ACS-Patienten in ein Interventionszentrum - meist das Klinikum Coburg - gebracht wurde und Informationen über einen dortigen Einsatz von GP-Blockern nicht zur Verfügung standen. In Gruppe 2 wurden beide GP-Blocker eingesetzt: Tirofiban bei 100 und Abciximab bei 5 Patienten, was einen Anteil von 23,4% und 1,2% ergibt. Der Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

4.1.7 Medikation im Follow-Up

In der Folge der Behandlung in der FWK wurde über die Hausärzte oder die Patienten selbst deren aktuelle Medikation ermittelt. Dabei wurde wie schon bei der Begleitmedikation während des Klinikaufenthaltes die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Betablockern, ACE-Hemmern und Statinen im Follow-Up dokumentiert. Wie Abbildung 7 zu entnehmen ist, nahmen im Follow-Up in Gruppe 1 noch 53,4% ASS ein, in Gruppe 2 waren es 62,5%. Der

Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant. Dies ergibt einen Prozentsatz von 58,6% über das Gesamtkollektiv hinweg.

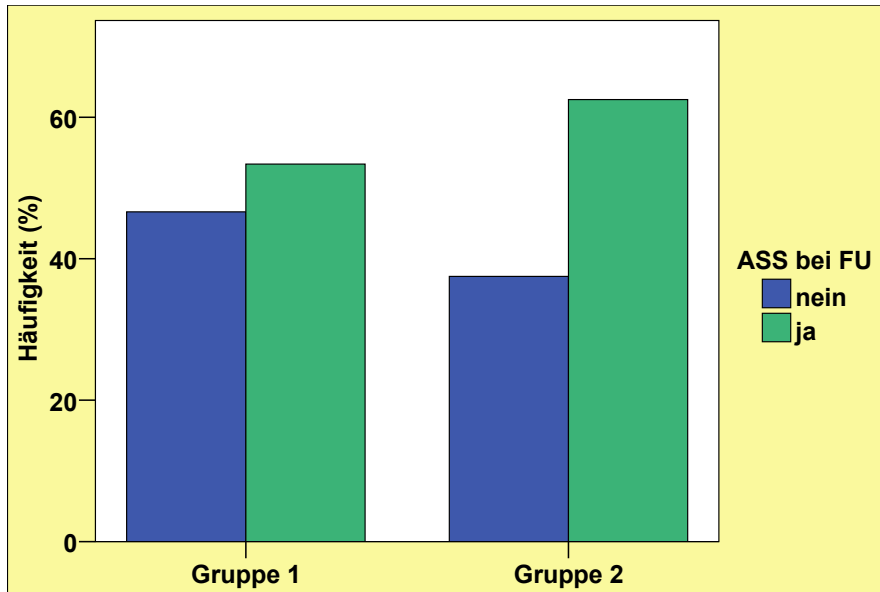


Abb. 7: Einnahme von ASS im Follow-Up

In der Nachbeobachtung wurde auch die Einnahme von Clopidogrel erfasst, allerdings ohne die zugehörige noch ausstehende Einnahmedauer. Abbildung 8 zeigt die Häufigkeiten, mit denen Clopidogrel im Follow-Up eingenommen wurde: in Gruppe 1 war Clopidogrel noch bei 18,0% Teil der Medikation, in Gruppe 2 noch bei 30,6%. Die Unterschiede sind signifikant ($p \leq 0,05$), es ergibt sich damit ein Durchschnitt von 25,3% über alle Patienten hinweg.

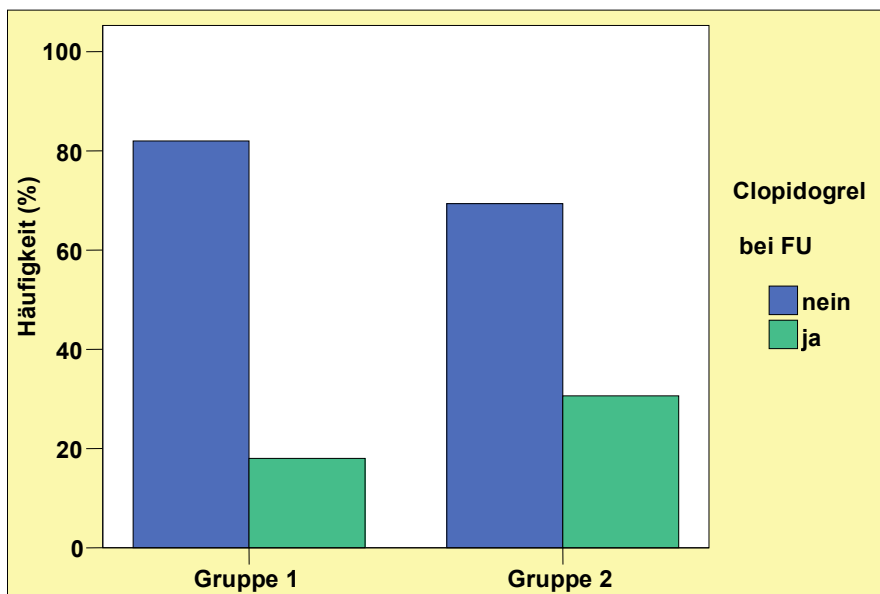


Abb. 8: Einnahme von Clopidogrel im Follow-Up

Im Vergleich mit den anderen Wirkstoffklassen, waren es Betablocker, die im Follow-Up noch von den meisten Patienten eingenommen wurden: 63,0% der Patienten in Gruppe 1 und 67,2% in Gruppe 2, was einem Gesamtsatz von 65,4% entspricht. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Immerhin noch 49,8% der Patienten aus Gruppe 1 und 57,0% aus Gruppe 2 bekamen im Verlauf ACE-Hemmer, dies sind 54,0% des gesamten Patientenkollektivs. Dies ist mit $p = 0,06$ grenzwertig signifikant.

Auch Statine standen in der Nachbeobachtungszeit noch bei einer hohen Zahl an Patienten auf dem Medikationsplan. Abbildung 9 ist zu entnehmen, dass 52,7% aus Gruppe 1 und 65,6% aus Gruppe 2 Statine einnahmen, mit $p \leq 0,05$ ist dieser Unterschied signifikant. Über alle Behandelten hinweg macht dies einen Gesamtanteil von 60,1% aus.

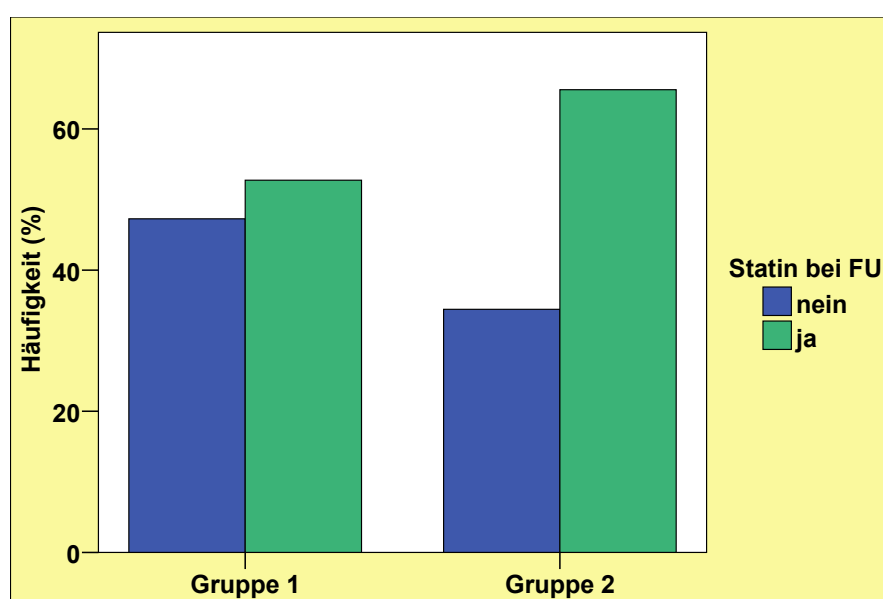


Abb. 9 : Statineinnahme im Follow-Up

4.1.8 Klinische Ereignisse im Follow-Up

Bei der Nachbeobachtung wurde nicht nur die aktuelle Medikation in Erfahrung gebracht, sondern auch klinische Ereignisse wie erneute Myokardinfarkte oder inzwischen eingetretene Todesfälle, wenn möglich mit der Unterscheidung zwischen kardialer und extrakardialer Ursache. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob nach Entlassung aus der FWK stationäre Aufnahmen wegen erneuter Angina pectoris nötig waren und ob Bypass-Operationen oder erneute PTCA durchgeführt wurden. Bei mehreren Ereignissen im Follow-Up wurde nur das schwerwiegendste gewertet.

Myokardinfarkt

Bei einem Infarkt wurde im Follow-Up nicht zwischen STEMI und NSTEMI unterschieden. In Gruppe 1 erlitten 20 Patienten oder 6,4% einen erneuten Myokardinfarkt, während es in Gruppe 2 mit 26 Patienten 6,1% waren. Damit ergibt sich mit 46 von 739 ein Anteil von 6,2% aller Behandelten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tod

In Gruppe 1 sind während der Nachbeobachtungszeit 70 von 312 Patienten verstorben, das sind 22,4%. Dagegen waren es in Gruppe 2 nur 66 von 427 Behandelten und damit 15,5%. Insgesamt ergibt sich aus 136 Verstorbenen von einer Gesamtzahl von 739 eine Quote von 18,4%. Dies ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

Dabei konnte nur von 102 Patienten die Todesursache ermittelt werden, bei den übrigen 34 blieb sie unklar. Wie Abbildung 11 zu entnehmen ist, starben die Patienten der Gruppe 1 in 62,3% der Fälle aus kardialer Ursache, während in Gruppe 2 nur 36,4% deshalb verstarben. Auch dieser Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

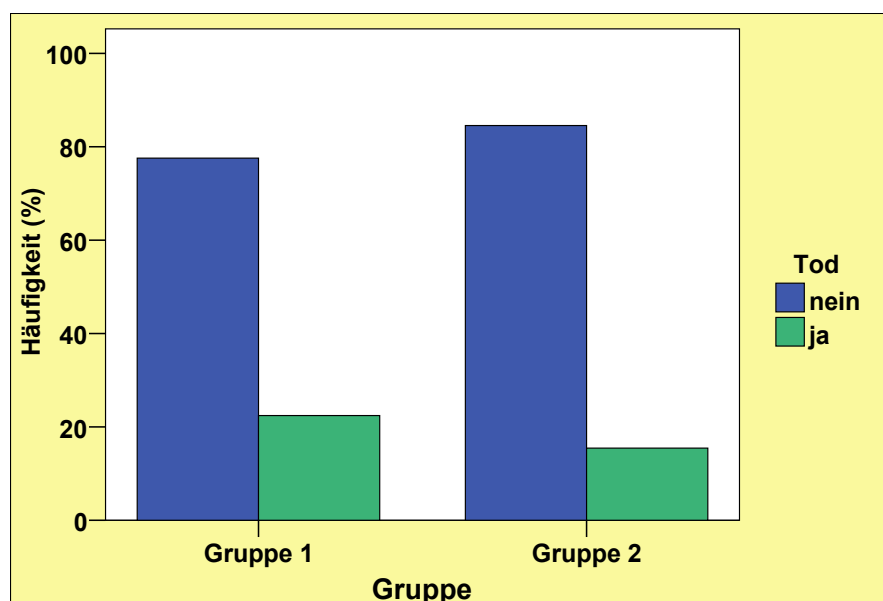


Abb. 10: Tod im Follow-Up

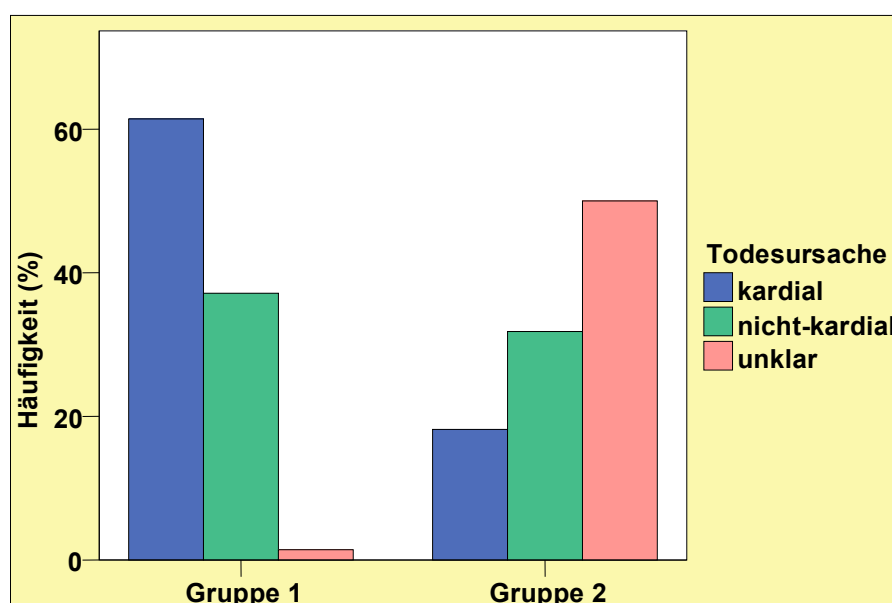


Abb. 11: Todesursache

Stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP, Bypass-Operation und PTCA

Eine stationäre Aufnahme wegen erneuter Angina pectoris im Nachbeobachtungszeitraum war bei 23,4% der Patienten aus Gruppe 1 nötig, in Gruppe 2 war dies bei 27,9% der Fall. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Eine Bypass-Operation benötigten jeweils 26 Patienten aus beiden Gruppen, was in Gruppe 1 einen Anteil von 8,3% ergibt und in Gruppe 2 6,1%; auch dies ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Wie in Abbildung 12 dargestellt, wurde eine PTCA bei 16 Patienten oder 5,1% von Gruppe 1 und bei 44 Behandelten oder 10,3% aus Gruppe 2 durchgeführt. Mit $p \leq 0,05$ ist dieser Unterschied signifikant.

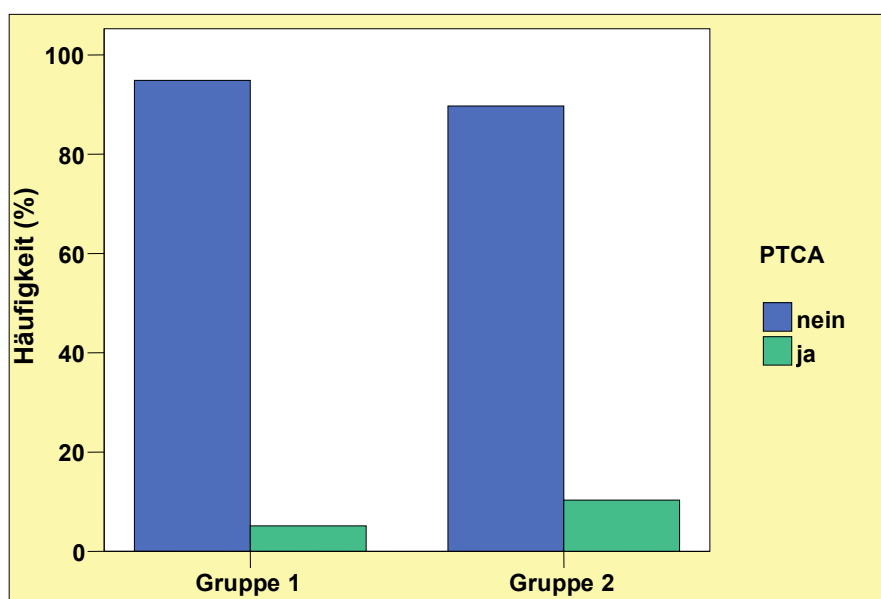


Abb. 12: PTCA im Follow-Up

4.2 Einflussgrößen auf Ereignis „Tod“

Aufgabe der Studie war es, den Einfluss verschiedener Parameter auf das Ereignis „Tod“ aufzeigen. Dafür wurde neben der Zugehörigkeit zu Gruppe 1 oder 2 auch das Alter der Patienten, deren Geschlecht und Diagnose und die Art Ihrer Therapie untersucht. Zudem wurde die Zeit zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme ins Krankenhaus und von Aufnahme bis zu einer ggf. erfolgten Intervention analysiert ebenso wie die Werte der CK bei Aufnahme und im Maximum.

4.2.1 Gruppenzugehörigkeit

Während des Follow-Up starben insgesamt 136 Menschen. In Abbildung 13 wird die Verteilung dargestellt: in Gruppe 1 waren es 70 Patienten oder 22,4%, in Gruppe 2 66 Patienten oder 15,5%. Der Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

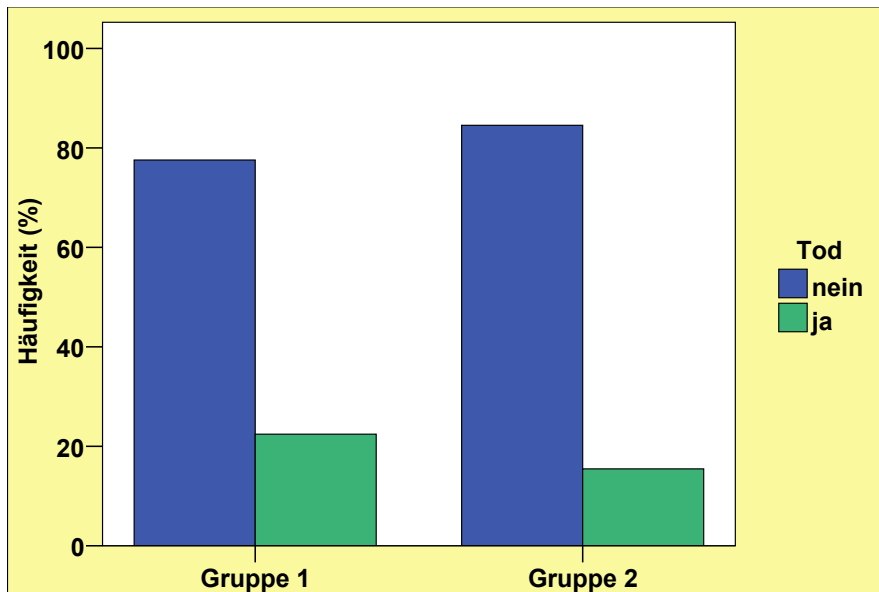


Abb. 13: Tod in beiden Gruppen

4.2.2 Alter

Das Durchschnittsalter der Verstorbenen lag bei 78,5 Jahren, wobei der jüngste Patient mit 41 und der älteste mit 98 Jahren starb. Bei den Behandelten, die zum Zeitpunkt des Follow-Up noch lebten, lag das durchschnittliche Alter bei 70,6 Jahren. Der Jüngste war dabei 31, der Älteste 96 Jahre alt. Der Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

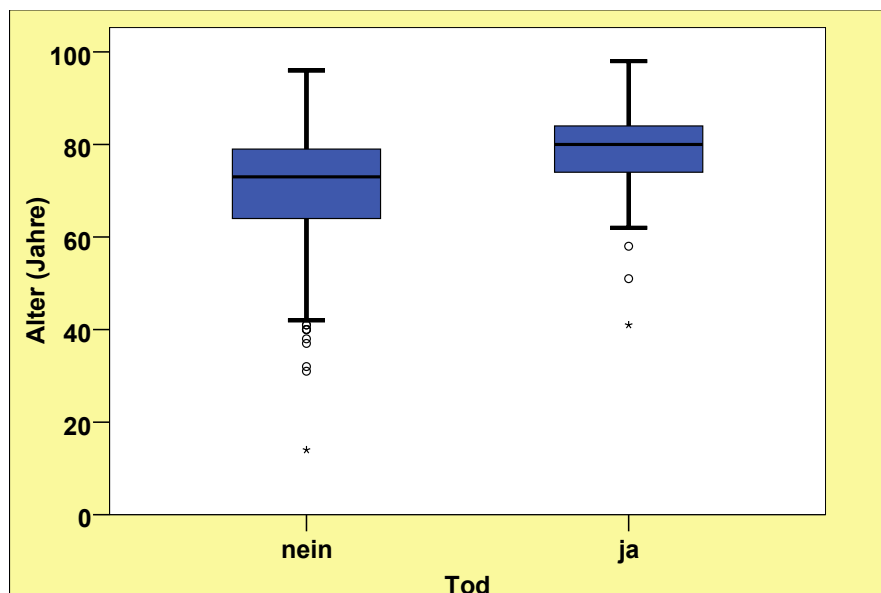


Abb. 14: Tod nach Alter

4.2.3 Geschlecht

Unter allen 739 Patienten des Kollektivs waren 295, also 39,9% weiblich und damit 444 oder 60,1% männlich. Betrachtet man die Geschlechterverteilung beim Ereignis Tod, ergibt sich

folgendes Bild: 20,3% aller Frauen starben, dies entspricht einer Zahl von 60. Von den Männern starben 76, das sind 17,1%. Insgesamt verstarb damit ein geringerer Prozentsatz der Männer, über alle 136 Verstorbenen hinweg waren die Männer aber mit 55,9% leicht in der Überzahl. Dieser Unterschied ist mit $p > 0,05$ nicht signifikant.

4.2.4 Diagnose

Von den 361 Patienten mit instabiler Angina pectoris starben 32, also 8,9%; unter den 238 NSTEMI-Patienten waren es 65. Dies entspricht einem Anteil von 27,3% und liegt damit knapp über dem Anteil der verstorbenen STEMI-Patienten mit 27,0%, also 37 von 137.

Betrachtet man die Verstorbenen innerhalb der Gruppen getrennt, so fällt auf, dass es sich dabei in Gruppe 1 um 69 Patienten handelte. Wie Abbildung 15 zeigt, waren 12 davon vorher in der FWK wegen instabiler AP behandelt worden, 39 Patienten hatten einen NSTEMI und 18 einen STEMI erlitten. Für die instabile Angina pectoris entspricht dies einem Prozentsatz von 8,8%, für den NSTEMI einem Prozentsatz von 33,1% und für den STEMI von 32,1%. Diese Unterschiede sind signifikant ($p \leq 0,05$).

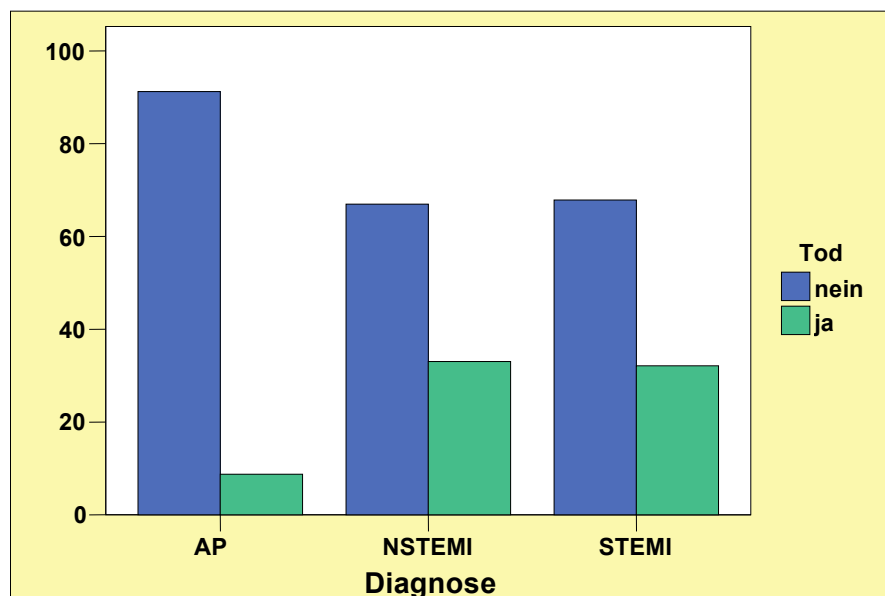


Abb. 15: Tod bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 1

In Gruppe 2 verstarben demgegenüber im Verlauf 65 der zuvor Behandelten; von ihnen waren 20 mit instabiler AP in die FWK gekommen, bei 26 wurde ein NSTEMI und bei 19 ein STEMI diagnostiziert. Abbildung 16 ist zu entnehmen, dass sich ein Anteil von 8,9% Todesfälle bei instabiler AP, 21,7% bei einem NSTEMI und 23,5% bei einem STEMI ergibt. Auch diese Unterschiede sind signifikant ($p \leq 0,05$).

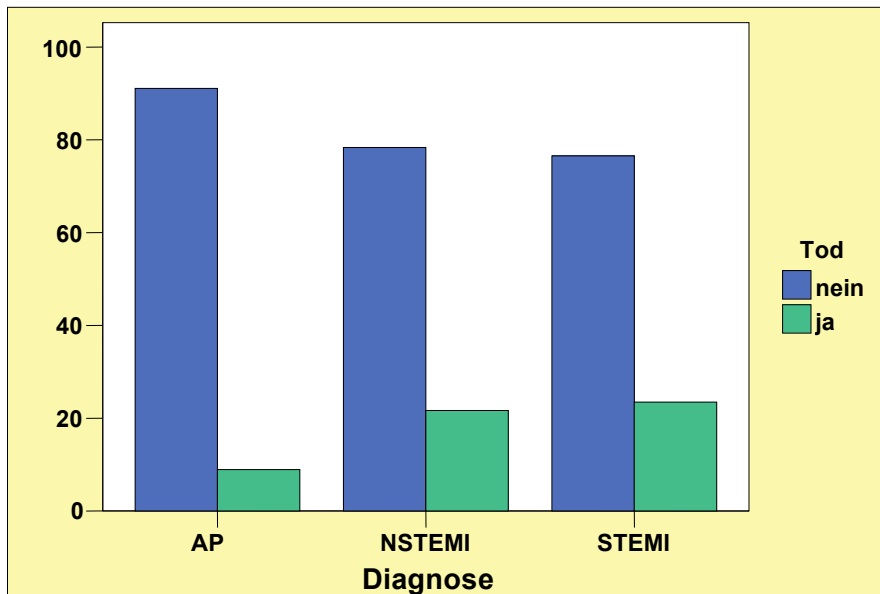


Abb. 16: Tod bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 2

4.2.5 Therapie

Therapieoptionen waren neben einer medikamentösen Therapie eine sofort oder im Intervall durchgeführte angiographische Intervention oder eine Bypass-Operation.

Eine nicht-invasive Behandlung, also eine Lyse oder ein rein medikamentös-konservativer Ansatz, kam bei 42,9% der Patienten in Gruppe 1 und bei 14,5% der Patienten in Gruppe 2 zum Einsatz. In beiden Gruppen zusammen bekamen 20 Patienten, also 2,7% eine Lysetherapie, von ihnen verstarben vier. Dies ergibt einen Anteil von 20,0% aller mit Lyse behandelten Patienten. Der Unterschied zu den Verstorbenen ohne Lysetherapie ist mit $p > 0,05$ nicht signifikant. Von den rein medikamentös-konservativ mit Heparin-gabe Behandelten starben 15,4%.

Bei den Patienten mit sofortiger Intervention verstarben 40 von 320 im Follow-Up. Dies entspricht einem Prozentsatz von 12,5% und liegt somit auf fast dem gleichen Niveau wie bei einer Intervention im Intervall mit 12,1% - hier starben 27 von 223 Behandelten. Im Vergleich dazu lag der Anteil der Verstorbenen ohne interventionelle Therapie mit 69 von 196 Patienten oder 35,2% deutlich höher. Dieser Unterschied ist mit $p \leq 0,05$ signifikant. Zu beachten ist, dass hierbei alle 137 konservativ Behandelten betrachtet wurden, also unabhängig von der Differenzierung in Lyse oder rein medikamentös-konservative Therapie. Die Verteilung ist in Abbildung 17 dargestellt.

Da nur zwei Patienten eine Bypass-Operation erhielten und im Verlauf keiner von ihnen verstorben ist, ist eine valide Statistik nicht berechenbar. Dementsprechend wurde diese Option von den Beobachtungen ausgenommen.

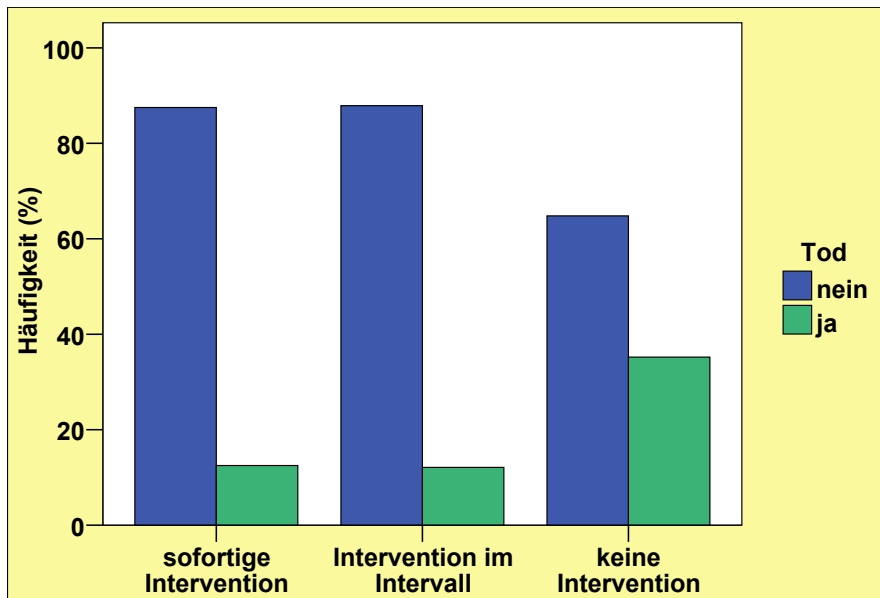


Abb. 17: Tod mit vs. ohne Intervention

4.2.6 Zeiten

Bei der Ermittlung der Zeit zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme in die FWK wurden teilweise sehr hohe Werte beobachtet. Dies ist darauf zurück zu führen, dass manche Patienten erst mit großer Verzögerung ins Krankenhaus gingen, da sich die AP zwischenzeitlich spontan besserte.

Auf diese Weise ergab sich eine Spanne von 0 bis 504 Stunden mit einem Mittelwert von 64h in Gruppe 1. In Gruppe 2 lag der Mittelwert bei 13 Stunden mit einer Bandbreite von 0 bis 240 Stunden. Bezieht man das Ereignis Tod im Follow-Up in diese Betrachtungen ein, so fällt auf, dass bei den verstorbenen Patienten im Durchschnitt eine Zeit von 35 Stunden verging bis zu deren Eintreffen im Krankenhaus. Bei denjenigen, die in der Folge des Erstereignisses nicht verstarben, lag die durchschnittliche Zeit bei 49 Stunden. Dieser Unterschied ist als Trend vorhanden ($p = 0,064$).

Die Zeit zwischen Aufnahme in die FWK und Beginn einer invasiven Therapie - die sogenannte door-to-balloon-Zeit - war für die Patienten retrospektiv nicht ausreichend valide zu erfassen.

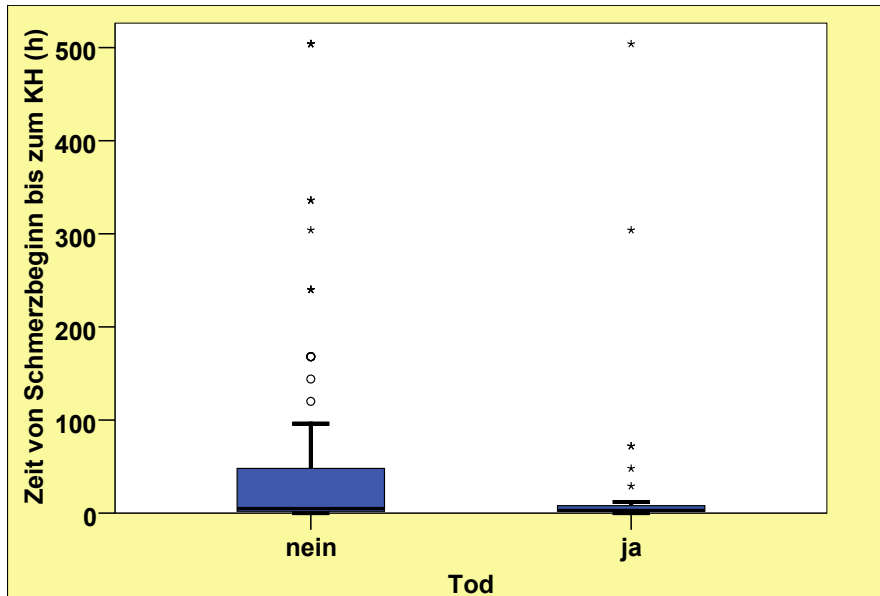


Abb. 18: Tod bei unterschiedlichen Zeiten von Schmerzbeginn bis KH-Aufnahme

4.2.7 Laborwerte

Die Troponin I-Werte erreichten bei Aufnahme für diejenigen Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit verstarben, durchschnittlich 5,36 ng/ml mit einem Minimum von 0,03 ng/ml und einem Maximum von 80 ng/ml. Dagegen waren die Aufnahmewerte von Troponin I (TNI) bei den Überlebenden nur durchschnittlich 1,31 ng/ml mit minimal 0,02 ng/ml und maximal 43,85 ng/ml - dies ist signifikant ($p \leq 0,05$). Die Angaben sind graphisch in Abbildung 19 dargestellt.

Bei den Troponin I-Maximalwerten zeigte sich ein ebenso deutliches Bild, dargestellt in Abbildung 20: bei den Patienten, die im Follow-Up verstarben, lagen die Werte zwischen 0,04 ng/ml und 80 ng/ml und damit durchschnittlich bei 12,6 ng/ml. Für die Patienten, die die Nachbeobachtungszeit überlebten, konnten Maximalwerte zwischen 0,02 ng/ml und 309 ng/ml, im Durchschnitt 5,52 ng/ml ermitteln werden. Dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Werte der CK bei Aufnahme in die FWK lagen für die im Follow-Up Verstorbenen und die Überlebenden eng beieinander. Bei Aufnahme waren die CK-Werte der Verstorbenen mit einer Spanne von 7 bis 3464 U/l im Durchschnitt 216 U/l. Demgegenüber erreichten sie bei denjenigen, die überlebten, Werte zwischen 15 und 14662 U/l und einen Mittelwert von 214 U/l. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Wie aus Abbildung 21 ersichtlich, ergab sich bei den aussagekräftigeren CK-Maximalwerten eine deutlichere Tendenz: hier hatten die Verstorbenen durchschnittliche Werte von 509 U/l, wohingegen diejenigen ohne Todesfall in der Nachbeobachtung im Mittel nur 415 U/l erreichten. Dies ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

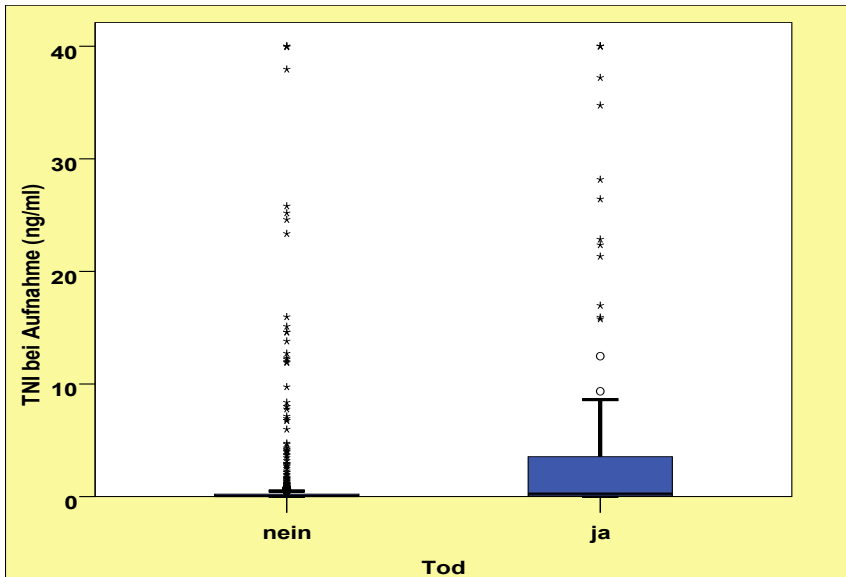


Abb. 19: TNI bei Aufnahme bei Überlebenden vs. Verstorbenen

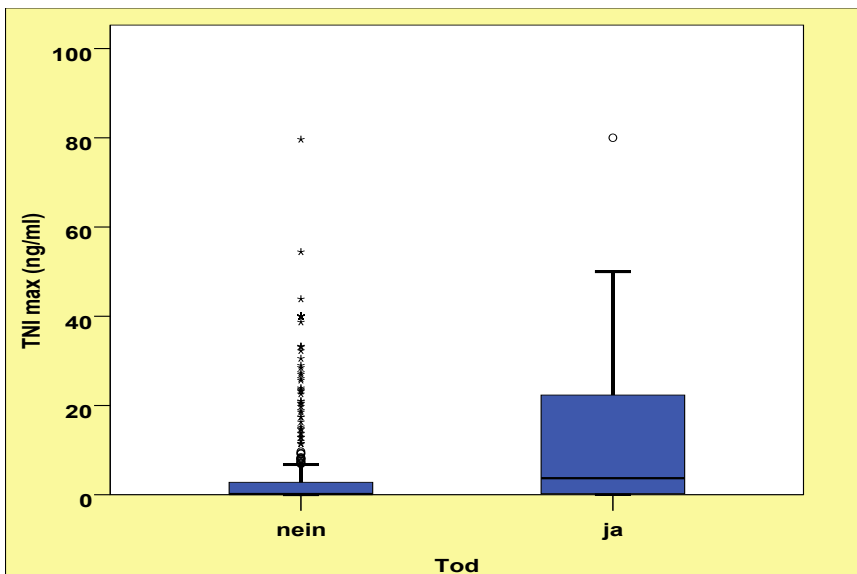


Abb. 20: TNI max bei Überlebenden vs. Verstorbenen

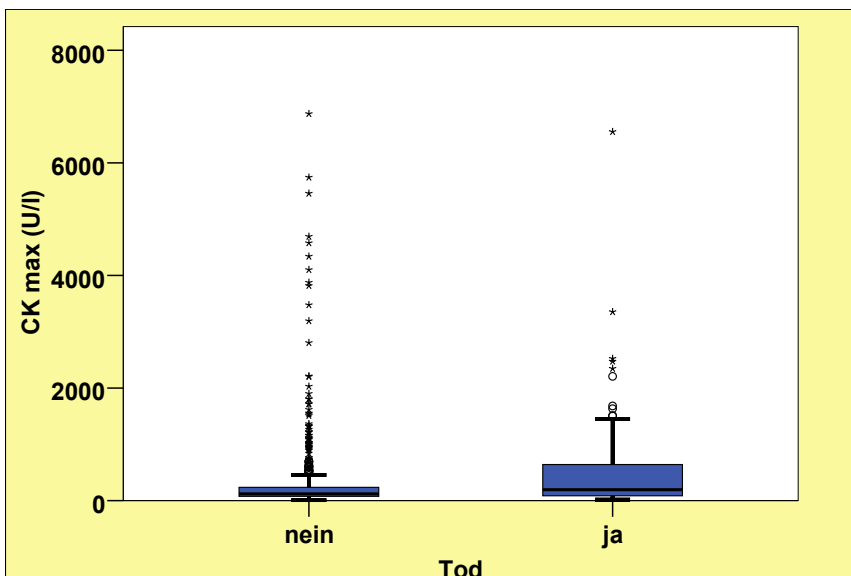


Abb. 21: CK max bei Überlebenden vs. Verstorbenen

4.3 Einflussgrößen auf kombinierten Endpunkt „Ereignis“

Ziel der vorliegenden Studie war, Einflussgrößen auf den kombinierten Endpunkt „Ereignis“ in der Nachbeobachtungszeit einer Behandlung in der FWK zu erfassen. Diese waren neben erneuten Myokardinfarkten und stationären Aufnahmen wegen erneuter Angina pectoris auch erneute PTCA's, Bypass-Operationen und inzwischen eingetretene Todesfälle, wenn möglich mit der Unterscheidung zwischen kardialer und extrakardialer Ursache. Bei mehreren Ereignissen im Follow-Up wurde nur das schwerwiegendste gewertet.

Neben der Gruppenzugehörigkeit wurde auch Patientenalter, Geschlecht, Diagnose und Therapieart analysiert. Außerdem wurde die Zeit zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme ins Krankenhaus und von Aufnahme bis zu einer erfolgten Intervention untersucht, ebenso wie die initialen und maximalen Werte der CK.

4.3.1 Gruppenzugehörigkeit

Wie Abbildung 22 zeigt, erlitten in Gruppe 1 58,0% der Patienten im Follow-Up ein Ereignis, in Gruppe 2 waren es 50,6%. Dies ergibt einen Durchschnittswert von 53,7%. Demnach hatten mehr als die Hälfte aller Patienten im Follow-Up ein Ereignis. Mit $p = 0,052$ ist dieser Unterschied als Trend vorhanden.

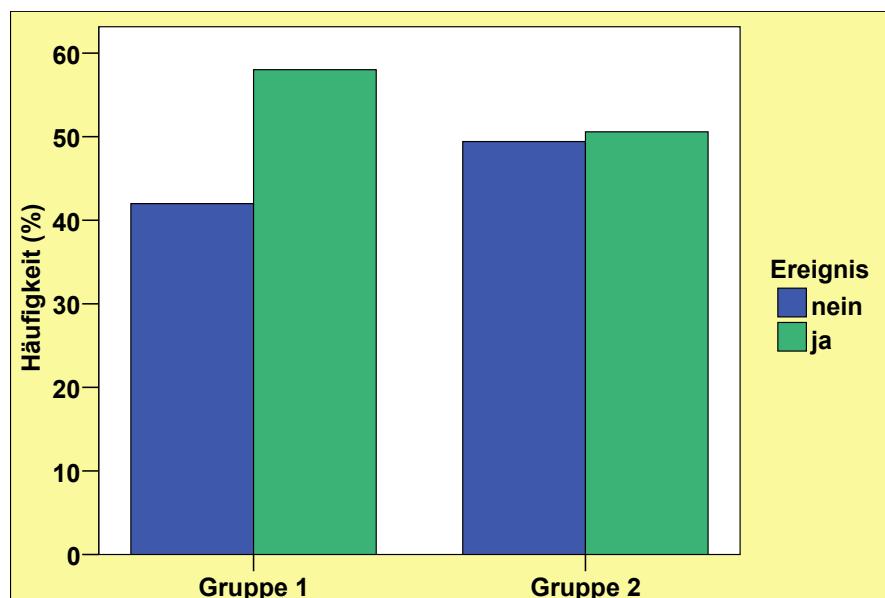


Abb. 22: Ereignisse im Follow-Up in beiden Gruppen

4.3.2 Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Ereignis in der Nachbeobachtungszeit lag bei 73 Jahren und damit etwas über dem Alter derjenigen, die kein Ereignis hatten – diese waren durchschnittlich 72 Jahre alt. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Der jüngste Behandelte mit Ereignis während der Nachbeobachtung war 41, der älteste 98 Jahre alt.

4.3.3 Geschlecht

Bei der Beurteilung des Einflusses des Geschlechts auf die Ereignisrate fiel auf, dass bei den Frauen der Anteil mit Ereignis im Follow-Up bei 49,2% lag. Wie Abbildung 23 zu entnehmen ist, erlitten bei den Männern dagegen 56,8% während der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis. Dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

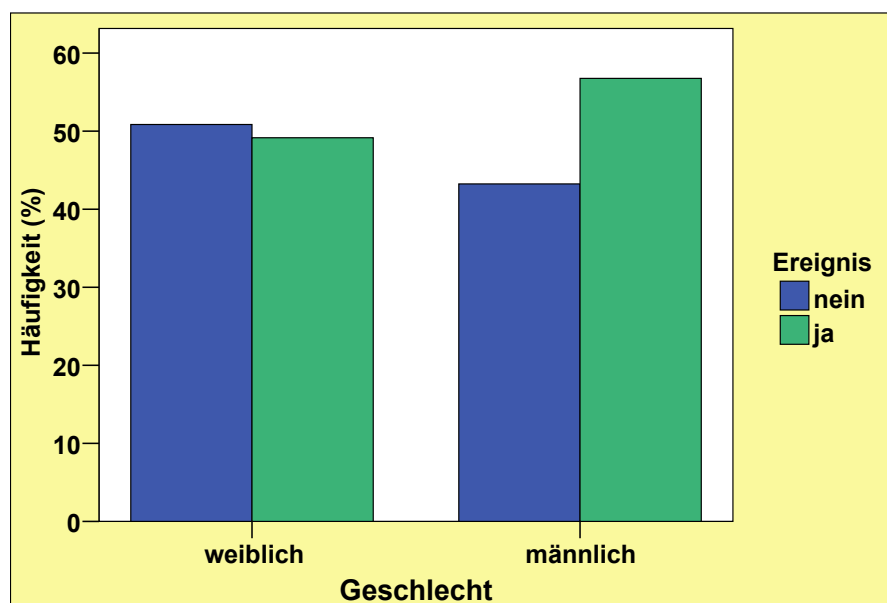


Abb. 23: Ereignisse im Follow-Up bei Männern vs. Frauen

4.3.4 Diagnose

Der Einfluss der Diagnose bei der Erstbehandlung auf das Auftreten eines Ereignisses im Follow-Up war groß, wie die Häufigkeitsverteilung in Abbildung 24 zeigt. Betrachtet wurde auch hier die Ereignisrate nach instabiler Angina pectoris, STEMI und NSTEMI. Wurden die Patienten wegen IAP in der FWK behandelt, war die Ereignisrate in der Nachbeobachtung 44,0%. Demgegenüber lag der Anteil bei den NSTEMI-Patienten bei 60,9% und unter den Behandelten mit STEMI erlitten sogar 66,4% in der Folge ein Ereignis. Diese Unterschiede sind mit $p \leq 0,05$ jeweils signifikant. Insgesamt traten über alle Patienten hinweg 395 Ereignisse auf.

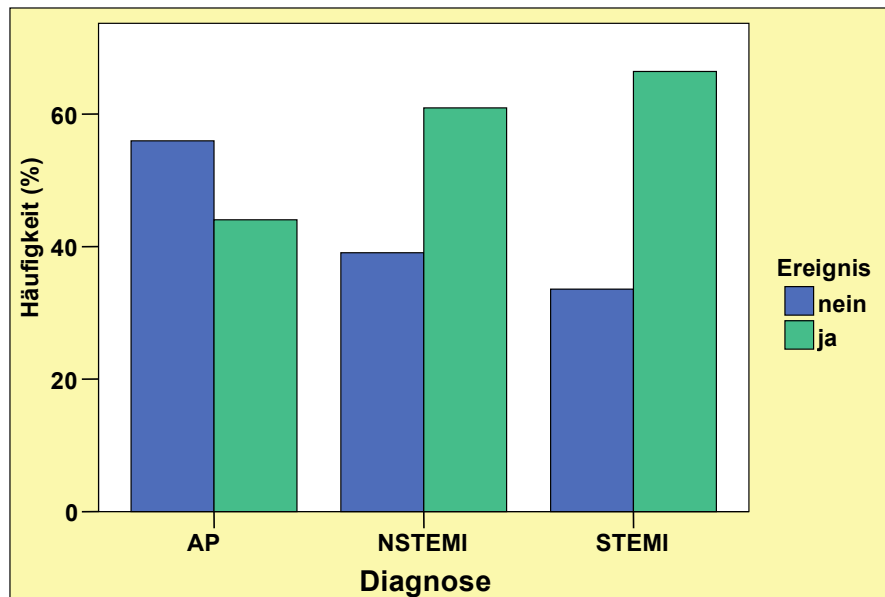


Abb. 24: Ereignisse im Follow-Up bei verschiedenen Diagnosen

Betrachtet man das Auftreten eines Ereignisses im Follow-Up für beide Gruppen getrennt, ergeben sich in Gruppe 1 62 Patienten oder 45,3% von denjenigen, die primär mit instabiler AP in der FWK waren. Wie Abbildung 25 zeigt, erlitten 78 Patienten oder 66,1% im Verlauf ein Ereignis, wenn sie initial mit der Diagnose NSTEMI behandelt wurden. Erfolgte die primäre Aufnahme wegen eines STEMI, hatten sogar 40 Patienten oder 71,4% im Follow-Up ein Ereignis.

In Gruppe 2 fällt auf, dass bei 97 oder 43,3% der wegen IAP Behandelten in der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis auftrat, dies ist Abbildung 26 zu entnehmen. Hatten die Patienten primär einen NSTEMI, ergab sich bei 67 oder 55,8% von ihnen später ein Ereignis, bei den STEMI-Patienten waren es 51 oder 63,0%. Auch diese Unterschiede sind signifikant ($p \leq 0,05$).

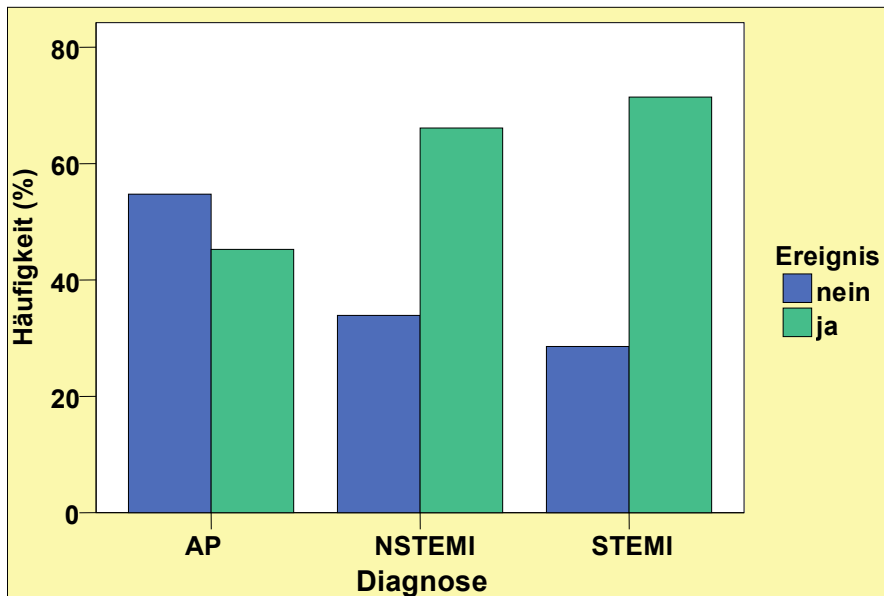


Abb. 25: Ereignisse im Follow-Up bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 1

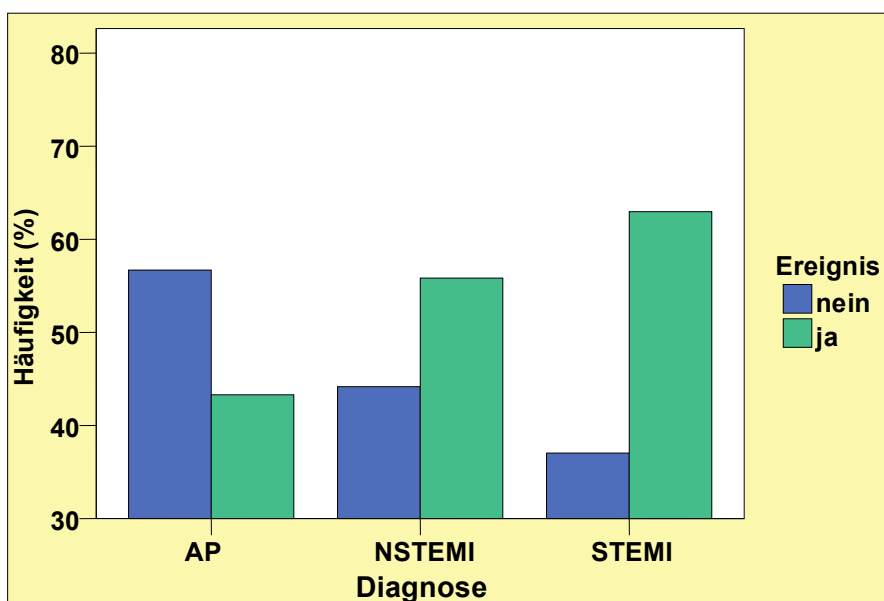


Abb. 26: Ereignisse im Follow-Up bei verschiedenen Diagnosen – Gruppe 2

4.3.5 Therapie

Außer einer konservativen Behandlung bestand die Option einer sofortigen Intervention oder einer im Intervall - also innerhalb der ersten 72h nach Krankenhausaufnahme - oder einer Bypass-Operation. Die Verteilung wird in Abbildung 27 dargestellt. Von den 196 Patienten des Gesamtkollektivs, die ohne Intervention behandelt wurden, hatten 105 während der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis, also 53,6%.

Eine sofortige PCI wurde bei 320 Patienten der Studie durchgeführt. Von ihnen erlitten im Verlauf 189 ein Ereignis, das sind 59,1%. Eine Intervention im Intervall erhielten 223

Patienten. Von ihnen wiesen 46,2%, also 103, während der Nachbeobachtung ein Ereignis auf. Nachdem nur zwei Patienten eine initiale Bypass-Operation bekommen hatten und beide in der Nachbeobachtungszeit ein erneutes Ereignis aufgewiesen hatten, lag hier der Anteil bei 100%. Da bei derart wenigen Patienten mit einer Behandlungsoption keine valide Statistik zu erheben ist, wurde diese von weiteren Analysen ausgeschlossen.

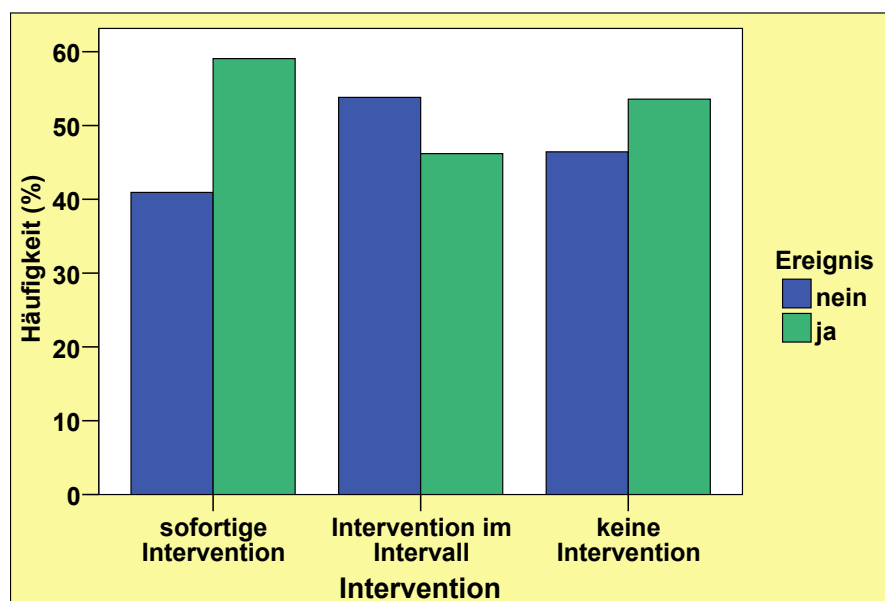


Abb. 27: Ereignisse im Follow-Up mit vs. ohne PTCA

4.3.6 Zeiten

Bei der Dokumentation der Zeit zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme in die FWK fielen wiederum sehr hohe Werte von bis zu 504 Stunden auf. Dies kann damit erklärt werden, dass viele Patienten erst verzögert ein Krankenhaus aufsuchten. Daher ergab sich bei den Patienten mit Ereignis im Follow-Up ein Durchschnittswert von 45 Stunden bis zu einer Aufnahme. Bei denjenigen ohne Ereignis waren es im Schnitt sogar 48 Stunden. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Wie erwähnt waren die door-to-balloon-Zeiten retrospektiv nicht ausreichend valide erfassbar, daher wird auf deren Darstellung verzichtet.

4.3.7 Laborwerte

Die Troponin I-Werte (TNI) bei Aufnahme erreichten für die Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis erlitten, durchschnittlich 3,09 ng/ml mit einer Spanne von 0,03 ng/ml bis 80 ng/ml. Bei denjenigen ohne Ereignis lagen sie dagegen nur bei durchschnittlich 0,81 ng/ml, dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$). Die Angaben sind Abbildung 28 zu entnehmen.

Bei den Troponin I-Maximalwerten zeigte sich ebenfalls ein deutliches Bild, die Darstellung erfolgt in Abbildung 29. Bei den Patienten mit Ereignis im Follow-Up lagen die Werte zwischen

0,04 ng/ml und 80 ng/ml mit einem Durchschnitt von 8,92 ng/ml. Dagegen erreichten die Troponin I-Werte bei denjenigen ohne Ereignis durchschnittlich 4,48 ng/ml mit minimal 0,02 ng/ml und maximal 309 ng/ml. Dies ist signifikant ($p \leq 0,05$).

Die Werte der CK bei Krankenhausaufnahme ergaben keine verwertbaren Ergebnisse, weshalb das Augenmerk auf die Maximalwerte der CK während des Aufenthaltes in der FWK gelegt wurde. Diese sind in Abbildung 30 dargestellt. Dabei zeichnete sich ein deutliches Bild ab: bei denjenigen Patienten, die im Follow-Up ein Ereignis erlitten, lagen die maximalen CK-Werte bei durchschnittlich 459 U/l. Dagegen erreichten die CK-Maximalwerte für die Behandelten ohne Ereignis in der Nachbeobachtungszeit im Mittel nur 402 U/l. Dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$).

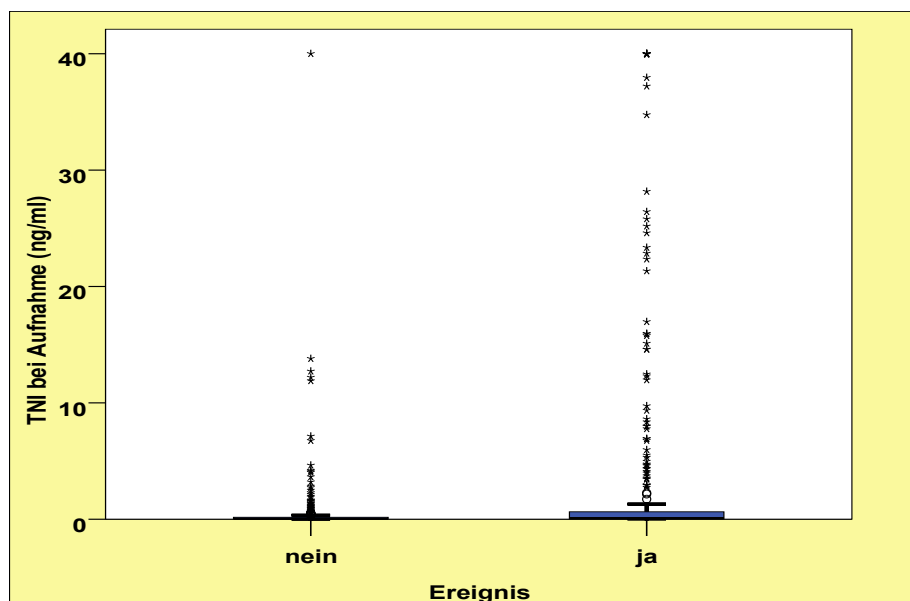


Abb. 28: TNI bei Aufnahme mit vs. ohne Ereignis

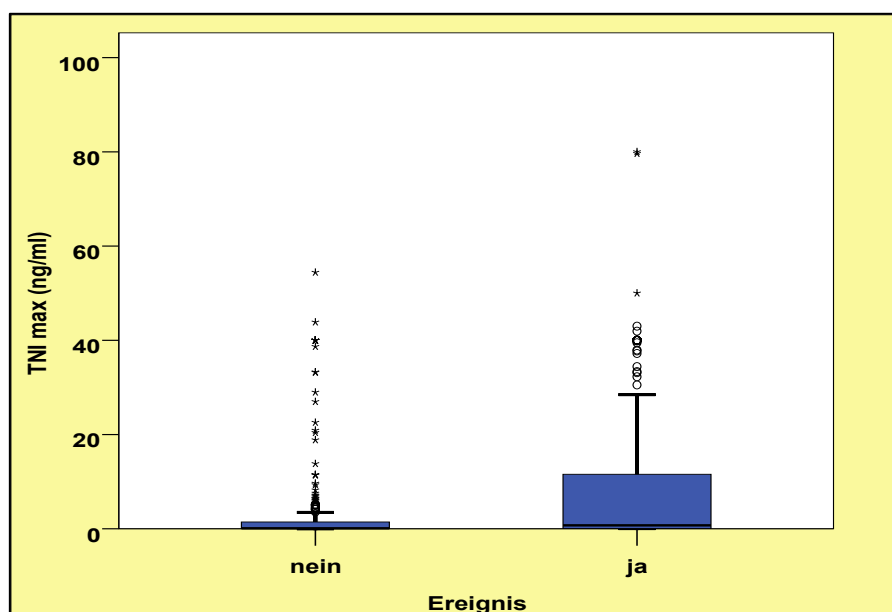


Abb. 29: TNI max mit vs. ohne Ereignis

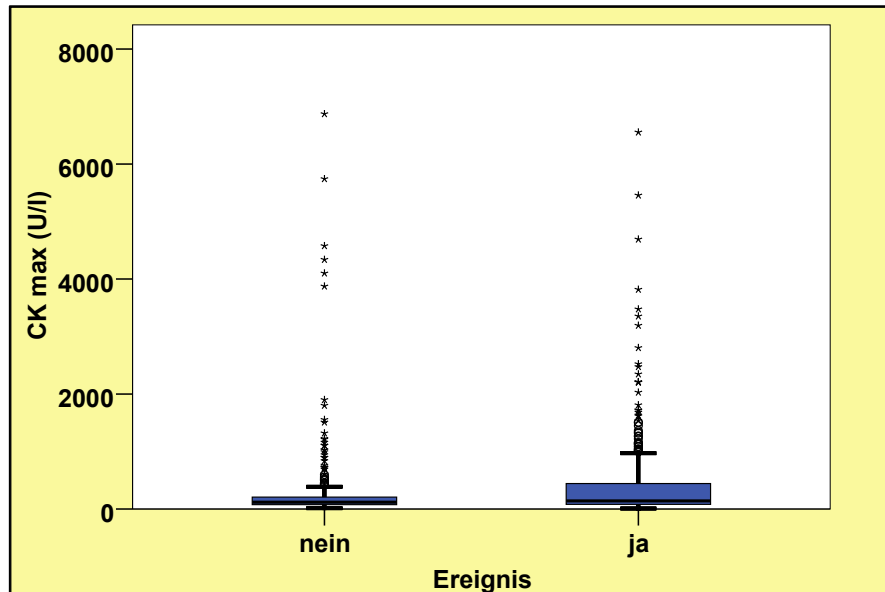


Abb. 30: CK max mit vs. ohne Ereignis

4.4 Multivariate Analysen

Für die zwei Parameter „Tod“ und „Ereignis“ wurde jeweils eine Cox-Regression durchgeführt. Dafür wurden die Parameter ausgewählt, die in den univariaten Analysen aus Kapitel 4.2 und 4.3 einen signifikanten Einfluss ($p \leq 0,05$) aufwiesen oder zumindest einen deutlichen Trend zeigten. Diese wurden in der multivariaten Analyse hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf die Mortalität bzw. den Ereignis-Eintritt überprüft.

4.4.1 Tod

Da 74 Datensätze unvollständig waren, konnten für die Zielgröße „Tod“ nur 665 von 739 Patienten eingeschlossen werden. Die univariaten Analysen erbrachten ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten der Gruppe 1, ältere Patienten, für Patienten mit der Diagnose NSTEMI oder STEMI, für konservativ Behandelte und für Patienten mit CK-Maximalwerten über 500 U/l. Diese wurden in die Betrachtungen der multivariaten Analyse einbezogen, zusätzlich wurde aus grundsätzlichen Erwägungen das Geschlecht berücksichtigt.

Nach multivariater Analyse verblieben sofortige Intervention, Alter, STEMI und NSTEMI als unabhängige Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Todesfällen. Dabei fiel auf, dass das Risiko zu sterben mit einer sofortigen Intervention um den Faktor 0,558 sinkt im Vergleich zu einer konservativen Therapie.

Das Todesrisiko liegt höher, je älter ein Patient ist - dabei erhöht sich das Risiko pro Jahr um den Faktor 1,073. Erleidet ein Patient einen STEMI, lag das Risiko zu sterben um den Faktor 3,440 höher als bei einem Patient mit IAP. Auch bei einem NSTEMI lag das Sterberisiko

höher als bei Patienten mit IAP, hier um den Faktor 2,076. Die entsprechenden Angaben sind in Tabelle 1 dargestellt.

| | Wald | df | Signifikanz | Exp(B) | 95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B) | |
|------------------------|--------|----|-------------|--------|-----------------------------------|-------|
| | | | | | Untere | Obere |
| NSTEMI | 10,102 | 1 | 0,001 | 2,076 | 1,323 | 3,258 |
| STEMI | 20,316 | 1 | 0,000 | 3,440 | 2,010 | 5,886 |
| Geschlecht | 2,058 | 1 | 0,151 | 1,325 | 0,902 | 1,948 |
| Gruppe 1 | 0,557 | 1 | 0,456 | 1,160 | 0,786 | 1,712 |
| Alter | 37,405 | 1 | 0,000 | 1,073 | 1,049 | 1,097 |
| CK max | 0,170 | 1 | 0,680 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| sofortige Intervention | 6,560 | 1 | 0,010 | 0,558 | 0,357 | 0,872 |

Tabelle 1: unabhängige Einflussgrößen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Todesfällen

4.4.2 Ereignis

Für die Zielgröße „Ereignis“ – also während der Nachbeobachtungszeit eingetretene Todesfälle, erneute Myokardinfarkte oder stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP sowie erneute PTCA's oder Bypass-Operationen – wurden 650 von 739 Patienten einbezogen. Hierfür ergaben die univariaten Analysen ein signifikant erhöhtes Risiko für männliches Geschlecht, Diagnose NSTEMI oder STEMI sowie für Patienten mit sofortiger invasiver Behandlung und CK-Maximalwerten über 450 U/l. Das Risiko für Patienten in Gruppe 1 und für ältere Patienten zeigte einen Trend an.

Nach multivariater Analyse zeigten sich Alter, STEMI und NSTEMI als unabhängige Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses im Follow-Up.

Dabei steigt das Ereignis-Risiko mit höherem Alter eines Patienten pro Jahr um den Faktor 1,013. Mit der Diagnose STEMI ist das Risiko für ein Folgeereignis während der Nachbeobachtungszeit gegenüber Patienten mit IAP um den Faktor 1,744 erhöht. Auch mit der Diagnose NSTEMI liegt das Risiko für ein Folgeereignis im Vergleich zu der Diagnose IAP höher - hierbei um den Faktor 1,509. Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Angaben.

| | Wald | df | Signifikanz | Exp(B) | 95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B) | |
|----------------|--------|----|-------------|--------|-----------------------------------|-------|
| | | | | | Untere | Obere |
| NSTEMI | 10,492 | 1 | 0,001 | 1,509 | 1,177 | 1,936 |
| STEMI | 12,698 | 1 | 0,000 | 1,744 | 1,284 | 2,368 |
| Geschlecht | 2,900 | 1 | 0,089 | 1,226 | 0,970 | 1,550 |
| Gruppe 1 | 1,220 | 1 | 0,269 | 1,138 | 0,904 | 1,433 |
| Alter | 5,468 | 1 | 0,019 | 1,013 | 1,002 | 1,023 |
| CK max | 0,042 | 1 | 0,837 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| sofort invasiv | 3,469 | 1 | 0,063 | 1,256 | 0,988 | 1,596 |

Tabelle 2: unabhängige Einflussgrößen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Ereignissen

4.5 Überlebenszeitanalysen

Die Ermittlung der Gesamtüberlebensrate sowie der ereignisfreien Überlebensrate erfolgte durch eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode. Dabei erfolgte die Darstellung der Zeit bis zum Eintritt der zwei Parameter „Tod“ oder „Ereignis“ über die Zeit.

4.5.1 Gesamtüberlebensrate

Insgesamt verstarben im vorliegenden Kollektiv 136 Patienten, also 18,4%. Bei 102 konnte die Todesursache ermittelt werden: 55 verstarben aus kardialer, 47 aus nicht-kardialer Ursache. Die aus der Kaplan-Meier-Analyse eruierte 1-Jahres-Überlebensrate betrug im Gesamtkollektiv 85,4%, die allgemeine 3-Jahres-Überlebensrate 79,1%. Diese Angaben stellt Abbildung 31 dar.

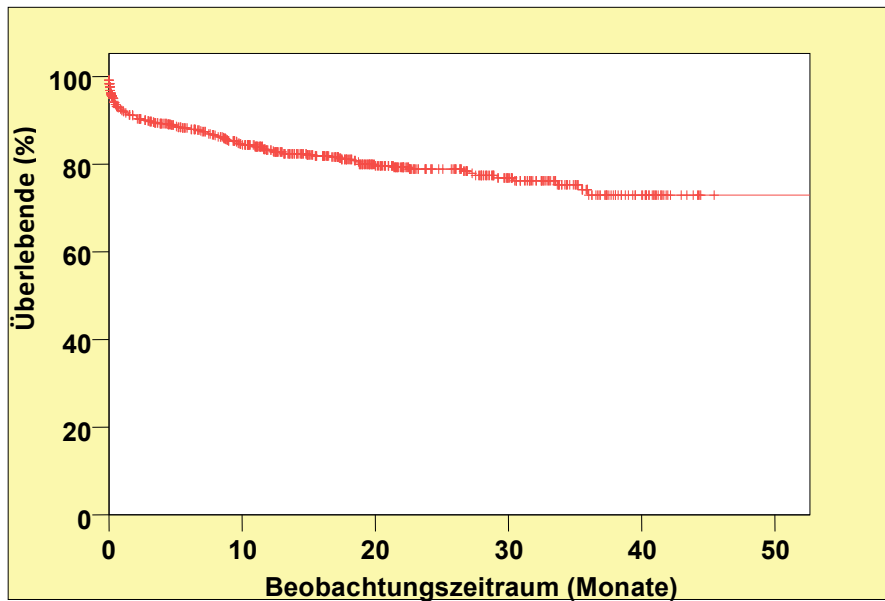


Abb. 31: Gesamtüberleben

4.5.2 Ereignisfreies Überleben

Im Follow-Up traten insgesamt 397 Ereignisse auf im Sinne von erneuten Myokardinfarkten, stationären Aufnahmen wegen erneuter AP, erneute PTCA's, Bypass-Operationen oder inzwischen eingetretene Todesfälle. Dies entspricht einer Ereignisrate von 53,7%.

Die 1-Jahres-Ereignisrate kann aus der Kaplan-Meier-Analyse berechnet werden und betrug im vorliegenden Kollektiv 40,4% - somit war die Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr ohne Ereignis zu bleiben 59,6%. Die Wahrscheinlichkeit, nach 3 Jahren ereignisfrei zu sein, betrug 39,1% und damit lag die 3-Jahres-Ereignisrate bei 60,9%. Die Angaben zum ereignisfreien Überleben sind Abbildung 32 zu entnehmen.

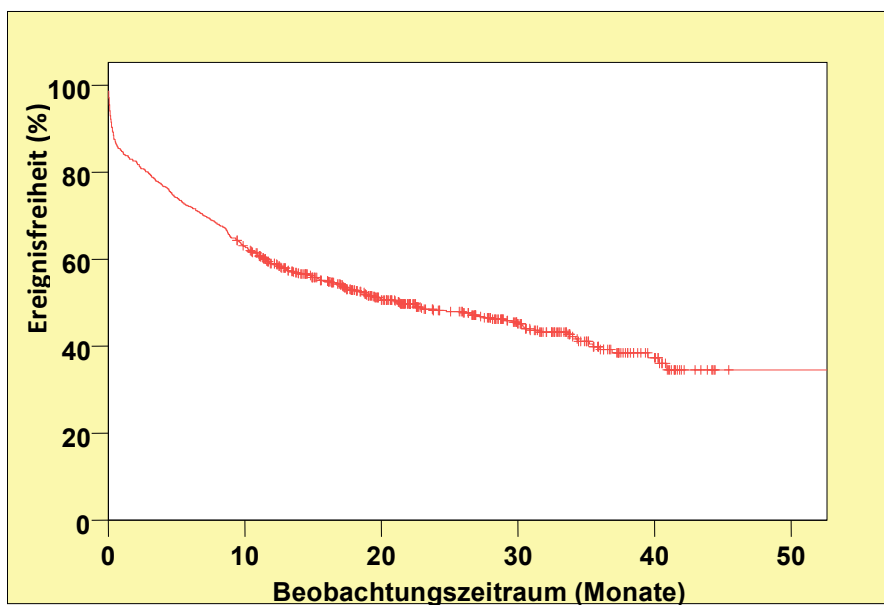


Abb. 32: Ereignisfreies Überleben

5. Diskussion

Die vorliegende Studie analysiert den Einfluss einer lokalen 24h-Herzkatheterbereitschaft in der Frankenklinik Kronach (FWK) auf die Therapie und die Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Die Patienten der Gruppe 1 wurden im Zeitraum von 01. März 2006 bis 01. März 2007 in der FWK mit instabiler Angina pectoris, STEMI oder NSTEMI behandelt. Es handelte sich dabei um insgesamt 312 Patienten. Notwendige Koronarinterventionen waren möglich über eine assoziierte kardiologische Praxis oder nach Verlegung in das Klinikum Coburg. Gruppe 2 wurde von 427 Patienten mit den entsprechenden Diagnosen gebildet. Diese Patienten wurden vom 01. Juni 2007 bis 30. Juni 2008 in der FWK behandelt. Koronarinterventionen konnten hierbei direkt in der FWK, 24h pro Tag und 365 Tage pro Jahr durchgeführt werden. Das gesamte Studienkollektiv setzte sich aus 739 Patienten zusammen, von denen bei 689 Nachbeobachtungsdaten erhoben werden konnten. Bis zum Ende der Datenerhebung konnte eine Antwortquote von 93,15% erreicht werden. Für die übrigen Patienten sind keine Verlaufsdaten vorhanden.

5.1 Gruppenvergleiche

5.1.1 Basisdaten

Im Jahr 2002 veröffentlichte das American College of Cardiology ein großes Datenregister (National Cardiovascular Data Registry, ACC-NCDR), das sich aus Daten von 139 Kliniken aus den Jahren 1998 bis 2000 zusammensetzte. In die Analyse gingen über 100.000 Patienten ein, die sich einer PCI unterzogen. Mit einem durchschnittlichen Alter von 72 Jahren unterscheidet sich das untersuchte Kollektiv deutlich von dem des ACC-NCDR, denn das Durchschnittsalter war dabei 64 Jahre und 66% waren Männer [44]. In unserer Studie liegt der Männeranteil mit 60,1% etwas niedriger. Mercado et al. fanden in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 mit 79,0% einen noch höheren Männeranteil und ein geringeres Durchschnittsalter von 59 Jahren [47].

In Bezug auf den Aufenthalt auf einer Intensivstation sind die Anteile der Patienten in beiden Gruppen nahezu ausgeglichen. In Gruppe 1 wurden 59,1% der Patienten intensivmedizinisch betreut, in Gruppe 2 waren es 56,0%. Dies verwundert nicht, wenn man bedenkt, dass eine Intensivüberwachung bei ACS Pflicht ist und nur bei stabilen Patienten auf eine Überwachung verzichtet werden kann. Die Tatsache, dass eine Intensivüberwachung nicht bei allen Patienten des Kollektivs durchgeführt wurde, kann zum einen damit erklärt werden, dass in Gruppe 1 bei vielen Patienten eine Koronarintervention nicht in der FWK durchgeführt wurde und sie deshalb auch nicht dort überwacht wurden - nach Rückverlegung in die FWK konnten diese Patienten dann auf Normalstation behandelt werden. Zum anderen konnte in Gruppe 2 zum Beispiel bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne initiale Troponin-Erhöhung auf eine Überwachung verzichtet werden.

5.1.2 Risikofaktoren

Im vorliegenden Patientenkollektiv fanden sich als häufigste KHK-assoziierte Risikofaktoren neben der arteriellen Hypertonie (87,5% in Gruppe 1, 84,8% in Gruppe 2) und Hyperlipidämie (76,0% in Gruppe 1, 76,1% in Gruppe 2) auch Diabetes mellitus (60,3% in Gruppe 1, 48,9% in Gruppe 2) und Niereninsuffizienz (22,4% in Gruppe 1, 23,2% in Gruppe 2). Einen in der Vergangenheit abgelaufenen Myokardinfarkt hatten 22,1% der Patienten in Gruppe 1 und 25,1% in Gruppe 2.

Ab Werten von 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch spricht man definitionsgemäß von arterieller Hypertonie. Die Prävalenz bei über 65-Jährigen liegt in den westlichen Industrieländern bei 50-60% [9]. Da nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt in der Vergangenheit das Risiko für das Auftreten eines erneuten ischämischen Ereignisses erhöht ist, wurde auch der Parameter „Zustand nach Myokardinfarkt“ als Risikofaktor in die Beobachtungen einbezogen [31]. Für die arterielle Hypertonie und bereits erlittene Myokardinfarkte decken sich die Ergebnisse unserer Studie weitgehend mit denen der ACC-NCDR.

Dagegen liegt die Prävalenz von Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu den Daten der ACC-NCDR deutlich höher: diese beziffern die Häufigkeit auf 26,0%, in beiden Gruppen unserer Studie war sie mit durchschnittlich 53,7% mehr als doppelt so hoch. Dies kann zum einen mit dem höheren Durchschnittsalter erklärt werden. Zum anderen muss man beachten, dass die Daten der ACC-NCDR im Jahr 2000 erhoben wurden, also schon vor fast 10 Jahren. Nachdem sich die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 in den letzten 30 Jahren verdoppelt hat, ist es nur logisch, dass in neueren Studien ein höherer Anteil an Diabetikern gefunden wird [48]. Auch Mercado et al. beschrieben in ihren Untersuchungen von 2001 und 2002 einen niedrigeren Anteil an Diabetikern; dagegen lag bei White et al. im Jahr 2004 der Diabetikeranteil mit 70,0% noch höher als im vorliegenden Patientengut [44, 45, 47]. Für Diabetiker konnte in der vorliegenden Studie eine etwas höhere Rate an Todesfällen und Ereignissen im Follow-Up eruiert werden, und der Eintritt von Tod oder Ereignis war bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ebenso etwas häufiger als bei Patienten ohne diese Diagnose. Dies deckt sich mit den Daten der ACC-NCDR, auch dabei wurden etwas mehr Todesfälle bei Diabetikern beobachtet. Bei Mukherjee et al. erwies sich das Vorliegen von Diabetes mellitus ebenfalls als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität nach ACS [44, 106].

Hyperlipidämie ist der Sammelbegriff für erhöhte Werte an LDL-Cholesterin und Triglyceriden und erniedrigte HDL-Cholesterinwerte. Ihr kommt unter den kardiovaskulären Risikofaktoren ebenfalls eine wichtige Bedeutung zu, denn bei mehr als einem Drittel der 18-79-jährigen Männer und Frauen in Deutschland liegt der Gesamtcholesterinwert über 250 mg/dl [9]. In diesem Zusammenhang ist das mit 76,0% häufige Auftreten der Hyperlipidämie in unserem Kollektiv auffällig. Dies kann mit einem relativ niedrigen Grenzwert von 100 mg/dl für das LDL-

Cholesterin erklärt werden. Dieser Wert gilt laut AHA-Leitlinien von 2002 als Zielwert für Patienten mit bekannter KHK [46]. Auch die ACC-NCDR fand einen hohen Anteil an Patienten mit erhöhten Blutfettwerten, dieser liegt mit 59,0% ebenso wie der Anteil von 58,0% bei White et al. in einem etwas niedrigerem Bereich als im hier untersuchten Kollektiv [44, 45].

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit unter ACS-Patienten. Außerdem zeigten Rubenstein et al., dass Niereninsuffizienz eine unabhängige Einflussgröße für kardiale Ereignisse ist. Daher wird nachvollziehbar, dass auch in der vorliegenden Studie mit durchschnittlich 22,8% der Patienten ein hoher Anteil niereninsuffizient ist. Zudem steigt das Risiko für erneute Krankenhausaufenthalte, die Notwendigkeit einer Bypass-Operation und Tod für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Anamnese [49, 50]. In einer Studie von Sadeghi et al. aus dem Jahr 2003 hatten 18% der Patienten eine Niereninsuffizienz, was dem Anteil in der vorliegenden Studie sehr nah kommt. Auch hier fand sich ein erhöhtes assoziiertes Risiko für Ereignisse wie Tod, Blutungen und Restenosen [51]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen von Rubenstein und Sadeghi et al., denn auch hier starben während der Nachbeobachtungszeit signifikant mehr Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich den Nierengesunden. Auch ein Ereignis im Follow-Up erlitten signifikant mehr niereninsuffiziente Patienten im Vergleich zu den Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.1.3 Diagnosen

Die Entitäten des ACS umfassen instabile AP, NSTEMI und STEMI. Von allen 739 in die Studie eingeschlossenen Patienten litt mit durchschnittlich 48,4% der größte Anteil unter IAP. Dagegen traf die Diagnose NSTEMI bei durchschnittlich 33,0% zu. Einen STEMI erlitten nur 18,5%.

In ganz Deutschland erleiden laut Baenkler et al. pro Jahr etwa 400000 Menschen ein ACS und 280000 davon einen akuten Myokardinfarkt, also NSTEMI oder STEMI [9]. Demnach leidet nur ein Anteil von 30,0% der Deutschen mit ACS an einer IAP, im Kollektiv der ACC-NCDR waren es dagegen mit 62,0% der Patienten doppelt so viele. Dabei bleibt zu beachten, dass Registerzahlen oft ungenauer sind als die in Studien erfassten Daten. Dies fällt mehr ins Gewicht, je weniger schwerwiegend die Erkrankung ist, sodass die von Baenkler et al. genannten Daten wohl viele IAP-Patienten nicht erfassen.

Bei White et al. hatten 30,0% instabile Angina pectoris, 55,0% erlitten einen NSTEMI und 15% einen STEMI. In einer Studie von Steg et al. litten 38,0% unter IAP, 25,0% hatten einen NSTEMI und 30,0% einen STEMI [45, 88]. Im vorliegenden Kollektiv liegt die Verteilung der Diagnosen somit im Durchschnitt der verschiedenen Vergleichswerte.

Bezüglich der Verteilung der Stenosen auf die einzelnen Koronararterien zeigte sich, dass vorwiegend die Versorgungsgebiete von RIVA und RCX betroffen waren: bei 55,2% lag die Stenose im Bereich des RIVA, bei 41,6% im Bereich des RCX und nur bei 3,2% befand sich

das Infarktgebiet im Versorgungsareal der RCA. Dies entspricht weitgehend den Ergebnissen einer Studie von Thanavaro et al.; hierbei erlitten 55,3% einen Myokardinfarkt im RIVA-Gebiet und 44,7% einen Infarkt im Versorgungsbereich der anderen Gefäße. Auch Gottlieb et al. fanden eine ähnliche Verteilung der Lokalisationen: von den Patienten mit primärer PCI fand sich bei 52,0% eine Stenose im Bereich des RIVA, bei 45,0% im Bereich des RCX und bei 3,0% im Versorgungsgebiet der RCA. Di Mario et al. publizierten eine etwas andere Verteilung: die RCA war hierbei auffallend häufiger betroffen, wohingegen der RCX die seltensten Läsionen aufwies. Der größte Teil der Stenosen entfiel wie in unserem Patientengut auf den RIVA [56, 57, 127].

5.1.4 Laborwerte

Bei der Differenzierung eines ACS in instabile Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI richtet man sich nach der klinischen Symptomatik, dem EKG und den Laborwerten. Um das Ausmaß der Myokardschädigung durch eine Ischämie beim ACS abschätzen zu können, sind biologische Marker das Mittel der Wahl. Die myokardiale Nekrose kann dabei durch das Auftauchen verschiedener Proteine im Blut nachgewiesen werden: Myoglobin, Troponin T und I, Creatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH) und viele andere werden beim Zelltod freigesetzt. Ein Infarkt kann diagnostiziert werden über die klinische Symptomatik und den Anstieg der sehr sensitiven und spezifischen Biomarker Troponin und CK im Blut über die 99. Perzentile des Referenzbereiches [66].

Der früheste Nachweis von Myokardnekrosen gelingt durch den Anstieg der Troponine T und I, der ca. 3h nach dem Akutereignis beginnt; Maximalwerte werden nach ca. 20h erreicht und Normalwerte nach 7 bis 10 Tagen. Auch das Myoglobin steigt bei einem frischen Infarkt schon nach 2h, allerdings beweist es diesen nicht, da auch Schädigungen der Skelettmuskulatur zu einem Anstieg führen können. Bei typischer klinischer Symptomatik seit 2h und positivem Myoglobin-Nachweis ist die Diagnose Myokardinfarkt aber sehr wahrscheinlich und die entsprechende Therapie daher einzuleiten. Die CK mit ihrer Unterform CK-MB, die für den Myokardtyp steht und somit für die Herzmuskulatur spezifisch ist, steigt 3 bis 12h nach einem Infarkt. Ihre Werte erreichen nach 12 bis 24h ein Maximum und normalisieren sich nach 2 bis 4 Tagen. Die LDH als zytoplasmatisches Enzym aller Gewebe und damit unspezifischer Parameter ist nur für die Spätdiagnose eines Myokardinfarkts von Bedeutung, denn sie erreicht erst nach 7 bis 14 Tagen wieder Normalwerte [2, 9].

Troponin kombiniert fast absolute myokardiale Spezifität mit hoher Sensitivität und zeigt außerdem sogar kleinste Nekrosezonen - bis unter 1g - an, daher ist es der bevorzugte Marker. Wenn dieser nicht zur Verfügung steht, ist die CK-MB die beste Alternative. Eine Messung von CK wird für die Routinediagnostik eines Myokardinfarktes jedoch nicht empfohlen, da es im Körper in vielen Geweben zu finden ist. Trotzdem kann es in

Kombination mit einem sensitiveren Biomarker verwendet werden; auf die alleinige Bestimmung von LDH oder deren Isoenzyme sollte dagegen verzichtet werden [66, 67, 70].

Da aus den Maximalwerten der CK und CK-MB die Infarktgröße gut abschätzbar ist, wurden die Werte von CK, CK-MB und Troponin I bei Aufnahme in die FWK und deren Maxima während des Aufenthaltes dokumentiert. Allerdings wurden Werte für die CK-MB erst seit 2007 standardmäßig bestimmt, sodass diese für Gruppe 1 nicht zur Verfügung stehen. In Gruppe 2 lagen die Aufnahmewerte durchschnittlich bei 29 U/l, maximal durchschnittlich bei 71 U/l. Bussmann et al. fanden für die CK-MB Maximalwerte von 87 U/l, die Ergebnisse unserer Studie lagen demnach in der gleichen Größenordnung [3, 72].

In Gruppe 1 war das Troponin bei Aufnahme durchschnittlich 2,4 ng/ml und erreichte Maximalwerte von 6,2 ng/ml. Mit einem Durchschnittswert von 1,71 ng/ml lag das Troponin bei Aufnahme in Gruppe 2 zwar signifikant tiefer, erreichte während des Krankenhausaufenthaltes aber mit durchschnittlich 7,42 ng/ml höhere Werte als in Gruppe 1. Bei der Erfassung der CK-Werte ergab sich ein ähnliches Bild: in Gruppe 1 lag der Aufnahmewert durchschnittlich bei 209 U/l, in Gruppe 2 mit 219 U/l etwas höher; die Maxima unterschieden sich mit 386 U/l in Gruppe 1 und 471 U/l in Gruppe 2 noch deutlicher.

Dabei ist zu beachten, dass es um zwei heterogene Gruppen handelt; in Gruppe 2 litten sehr viel mehr Patienten bei Aufnahme an IAP als in Gruppe 1. Bei einer IAP besteht definitionsgemäß keine Erhöhung der Biomarker; trotz dieser Tatsache fällt auf, dass die Patienten in Gruppe 2 im Verlauf mehr Troponin und CK freisetzen als diejenigen in Gruppe 1. Dies lässt darauf schließen, dass in Gruppe 2 die Infarkte ausgedehnter waren, denn aus den maximalen Werten der Biomarker im Blut lässt sich die Größe des Infarktareals abschätzen [3]. Allerdings bleibt zu bedenken, dass ein Teil der Patienten aus Gruppe 1 in ein Interventionszentrum, zum Beispiel das Klinikum Coburg, gebracht wurde und eine Dokumentation über Laborwerte während eines Aufenthaltes dort nicht vorlag. Somit könnten die Maximalwerte bei einer Rückverlegung in die FWK bereits überschritten gewesen sein.

Stubbs et al. zeigten, dass die Prognose im Verlauf schlechter ist, wenn Troponin schon bei Aufnahme erhöht ist – denn in diesem Fall ist der Infarkt älter als 3h. Bei einem Normwert bis 0,05 ng/ml war eine initiale Erhöhung über 0,2 ng/ml demnach assoziiert mit einem höheren Risiko für Tod, plötzlichen Herztod oder einen erneuten Infarkt. Dies war bei fast der Hälfte der Patienten von Stubbs et al. der Fall. Der Durchschnittswert des Troponins bei Aufnahme war in dieser Studie 0,67 ng/ml und der Maximalwert 7,1 ng/ml [71]. In unserem Kollektiv fanden sich ähnliche Werte, in beiden Gruppen war das Aufnahme-Troponin deutlich erhöht. Offenbar kamen die Patienten oft nicht unmittelbar ins Krankenhaus und hatten damit ein höheres Risiko für spätere kardiale Ereignisse in beiden Gruppen; in Gruppe 1 liegt das Risiko rechnerisch geringfügig höher.

5.1.5 Therapie

Im untersuchten Kollektiv wurde bei der konservativen Therapie unterschieden in Lysetherapie und rein medikamentöse Behandlung. Bei der invasiven Therapie bestand neben der Möglichkeit der sofort oder im Intervall durchgeführten Koronarintervention auch die einer Bypass-Operation.

In unserer Studie wurden 42,9% der Patienten in Gruppe 1 konservativ behandelt, in Gruppe 2 war es ein signifikant geringerer Anteil - bei dieser Art der Therapie wurde wiederum unterschieden zwischen rein medikamentöser Behandlung und systemischer Lyse. Insgesamt erhielten nur wenige Patienten eine Lysetherapie, was mit der Verfügbarkeit der Koronarintervention in beiden Gruppen erklärt werden kann. Von einer Lyse profitieren ohnehin nur Patienten mit STEMI; die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn diese innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Symptombeginn erfolgt [82, 83].

Patienten beider Gruppen mit rein medikamentös-konservativer Behandlung erhielten die Kombination aus Sauerstoff, ASS und Heparin, Nitroglycerin und Morphin und ggf. Betablocker oder eine kontinuierliche Nitroglycerin-Infusion. Es ist beim ACS - vor allem wenn der Patient einen NSTEMI oder STEMI erleidet - allerdings immer möglich, dass durch rein medikamentöse Behandlung keine Symptombefreiung erreicht werden kann. Zudem fanden Ronner et al., dass die Rate an erneuten Myokardinfarkten und Tod sechs Monate nach einem ACS bei konservativ behandelten Patienten höher liegt als bei denen, die sich einer Intervention unterzogen [75].

Der Anteil derjenigen Patienten, die in Gruppe 1 invasiv behandelt wurden, war relativ gering: betrachtet man die invasive Therapie in Gruppe 1, so fällt auf, dass nur bei einem Drittel der Patienten sofort eine Intervention durchgeführt wurde, während dies in Gruppe 2 für ca. die Hälfte der Patienten zutraf. Auch im Intervall wurden in Gruppe 2 mehr Patienten invasiv behandelt als in Gruppe 1. Wie oben erwähnt, waren die Patienten in Gruppe 2 schwerer betroffen bzw. deren Infarktareale größer. Diese Tatsache erklärt, dass in dieser Gruppe auch eine größere Anzahl der Behandelten einer invasiven Therapie bedurften, was sich wiederum in der hohen Rate an sofort und im Intervall durchgeführten Interventionen zeigt. Außerdem spiegelt diese Verteilung die Tatsache wider, dass bei Gruppe 1 die Möglichkeit zur sofortigen Intervention vor Ort noch nicht bestand und Patienten nach konservativer Stabilisierung seltener eine Koronarintervention bekamen.

Besonders hoch scheint der Anteil der invasiven Therapien in Gruppe 2 und es fällt auf, dass über die Hälfte der Patienten aus Gruppe 2 unter instabiler AP litten. Dieses Vorgehen korreliert allerdings mit den Ergebnissen von Pocock et al., der in seiner Studie die Lebensqualität von Patienten mit instabiler Angina verglich, die einerseits medikamentös-konservativ oder mittels PTCA behandelt wurden. Er fand heraus, dass eine PTCA bei instabiler AP die subjektiv wahrgenommene Lebensqualität der Patienten verbessert, besonders was körperliche Fitness und Lebensfreude betrifft. Ebenso konnte eine

Verminderung der kardialen Symptome wie Dyspnoe oder Angina nachgewiesen werden. Henderson et al. bestätigten dies in einem 3-Jahres-Follow-Up. Demnach beeinflusste eine initiale PTCA das Risiko für einen Myokardinfarkt oder Tod nicht, verbesserte aber AP-Beschwerden und Belastungsfähigkeit. Vor allem wenn medikamentös keine Symptomkontrolle erreicht werden kann, ist die PTCA Mittel der Wahl [64, 65].

Auch bei NSTEMI- und STEMI-Patienten wird eine frühe invasive Therapie empfohlen. Verglichen mit einem konservativen Vorgehen zeigten Damman et al. große Vorteile der invasiven Strategie, besonders was das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle oder Infarkte im Verlauf betrifft [85]. McKay verglich die traditionell angewendete „Ischämie-geleitete“ Strategie - also dass eine Koronarangiographie mit Revaskularisation nur bei Patienten mit objektiv fassbarer Myokardischämie durchgeführt wird - mit früh-invasiven Ansätzen. Auch er fand, dass eine frühe invasive Behandlung die klinischen Resultate verbessert, so wird besonders die Rate an Todesfällen und Myokardinfarkten reduziert [77].

Ronner et al. konnten zeigen, dass bei einer PCI, die eine Woche nach dem Akutereignis durchgeführt wurde, die Chance eine Revaskularisation zu erreichen, nur 18% beträgt – während sie bei PCI innerhalb des ersten Tages viel höher liegt. Dies beweist, dass eine früh-invasive Therapie unbedingt angestrebt werden sollte, besonders bei Patienten mit STEMI [75]. Auch die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt in ihren Leitlinien ein möglichst schnelles Vorgehen bei STEMI-Patienten, denn jeglicher Zeitverzug führt zu einem schlechteren klinischen Outcome. Demnach sollte die Zeit von Ankunft im Krankenhaus bis zum Beginn einer PCI - die sogenannte door-to-balloon-Zeit - 60 Minuten nicht überschreiten, um den Erfolg einer Intervention nicht zu gefährden [158].

Nach einer Untersuchung von O'Connor et al. kann durch eine PCI in über 90% der Patienten wieder ein Fluss in einem verschlossenen Koronargefäß erreicht werden. Dies führt zu einer reduzierten Sterblichkeits- und Reinfarktrate im Vergleich zu einer Lyse. Zudem vermindert eine PCI das Risiko einer intrazerebralen Blutung und Apoplex, was diese Therapieoption zu der bevorzugten besonders bei älteren Patienten und solchen mit einem Risiko für Blutungskomplikationen macht [86]. Auch White et al. fanden ein verbessertes Überleben bei ACS-Patienten, die sich einer Revaskularisation unterzogen [45]. Diesen Empfehlungen folgend, wurde ein Großteil der Patienten unseres Kollektivs einer Koronarintervention und somit der bestmöglichen Behandlung zugeführt.

Zudem muss der Umstand berücksichtigt werden, dass in Gruppe 1 die Möglichkeit zu einer sofort invasiven Therapie rund um die Uhr in der FWK noch nicht gegeben war, da diese erst ab Juni 2007 bestand - also für Gruppe 2. Vorher mussten ACS-Patienten außerhalb der regulären Arbeitszeiten in weiter entfernte Krankenhäuser mit PCI-Bereitschaft wie das Klinikum Coburg verlegt werden, was einen erheblichen Zeitverlust bedeutete. Seit Einführung der 24h-Herzkatheterbereitschaft in der FWK können Patienten mit ACS dort rund um die Uhr per PCI versorgt werden - somit kam es zu einer konsequenten Umsetzung der aktuellen

Therapieempfehlungen. Der Anstieg der Behandlungs- und Interventionszahlen für ACS-Patienten in der FWK ab Juni 2007 erscheint in diesem Zusammenhang nur logisch.

Die Tatsache, dass in beiden Gruppen nur jeweils ein Patient eine Bypass-Operation erhielt, ist vor allem darauf zurückzuführen, dass bei ACS die Bypass-Operation allgemein eine seltene Behandlungsoption darstellt. Gerade in der Akutbehandlung verliert sie zugunsten der Koronarintervention zunehmend an Bedeutung, dies lässt sich auch an der Patientenzahl in der vorliegenden Studie ablesen.

5.1.6 Begleitmedikation

Als Begleitmedikation wurde die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Betablockern, ACE-Hemmern und Statinen während des Aufenthaltes in der FWK und bei Entlassung erfasst und bei Clopidogrel zusätzlich die empfohlene Einnahmedauer.

Vaskuläre Entzündungsreaktionen zählen zu den zentralen Pathogenesefaktoren bei ACS. Alle in der Studie dokumentierten Wirkstoffe wirken antiinflammatorisch und modulierend auf die Entzündungen in den kleinen Gefäßen. Dies erklärt auch den Langzeitbenefit, den man diesen Medikamenten zuschreibt.

ASS unterdrückt proinflammatorisch wirkende Cytokine wie Tumornekrose Faktor alpha oder Interleukin-12p 40 und verbessert die Stabilität artherosklerotischer Plaques [40]. Bei ACS senkt ASS zudem das Risiko für Folgekomplikationen um etwa die Hälfte und ist auch bei alleiniger Einnahme nach ACS im Vergleich zu einer Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin nicht unterlegen. Daher sollte ASS nach ACS zur Thrombozytenaggregationshemmung in einer Dosis zwischen 75 und 100 mg täglich eingenommen werden [3, 29, 31].

Auch Clopidogrel unterdrückt die inflammatorischen Marker CD62 und sCD40L und wirkt somit Entzündungen auf Gefäßebene entgegen [40]. Außerdem reduziert es das Risiko für ischämische Ereignisse. Präinterventionell senkt Clopidogrel das Risiko für Tod und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen, außerdem beugt es nach Implantation eines Stents einer subakuten Stentthrombose vor. Clopidogrel sollte nach ACS daher nach den zum Zeitpunkt der Studie gültigen Leitlinien der ESC für die Dauer von zwölf Monaten gegeben werden [33, 35, 36, 158]. Die aktuelle ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2011 bevorzugt die Gabe von Prasugrel oder Ticagrelor. Clopidogrel sollte nur noch dann verabreicht werden, wenn deren Einsatz nicht möglich ist [159].

Nach ACS wird für alle Patienten ohne Kontraindikationen zudem die Gabe von Betablockern empfohlen, denn sie senken die Sterblichkeit nach ACS und bei herzinsuffizienten Patienten [37, 38]. Ihre protektive Wirkung erklärt sich durch den antiarrhythmischen Effekt und die Reduktion des Sauerstoffbedarfs im Myokard. Die ihnen zugeschriebenen antithrombotischen Effekte beruhen hauptsächlich darauf, eine Plaqueruptur in den Koronarien und damit eine Okklusion durch arterielle Thromben zu verhindern. Die Fähigkeit der Betablocker, die

hämodynamischen Auswirkungen der Katecholamine abzumildern, schützt eine vulnerable arteriosklerotische Plaques vor dem Aufbrechen, wodurch sie nicht nur das Risiko für koronare Thrombenbildung, sondern auch für Myokardinfarkt und Tod senken [99]. Bei hämodynamisch stabilen ACS-Patienten ohne Hypotonie sollte eine Betablocker-Therapie daher so früh wie möglich erfolgen, bei Patienten mit Zeichen von Hypotension oder Herzversagen allerdings nicht sofort nach dem Akutereignis [158]. Bei Patienten mit Kontraindikationen wie starker Hypotonie oder Bradykardie sowie bei Sick-Sinus-Syndrom oder AV-Block II. oder III. Grades ohne implantierten Schrittmacher sollten keine Betablocker gegeben werden [2].

Ebenso sollte eine Therapie mit ACE-Hemmern erfolgen, denn neben der antiinflammatorischen Wirkung auf die Gefäße verzögert sie auch die Progression einer Arteriosklerose und verbessert damit die Prognose für Patienten mit ACS. Außerdem wirken ACE-Hemmer antiischämisch und kardioprotektiv [39, 40, 41]. Eine Gabe sollte möglichst früh begonnen werden, denn dies reduziert die Mortalität in den folgenden 4 bis 6 Wochen. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollten ACE-Hemmer daher innerhalb der ersten 24 Stunden nach ACS gegeben werden, allerdings nicht in der prähospitalen Phase. Bei Patienten mit Hypotonie-Neigung sollte zunächst die Gabe von Betablockern erfolgen - werden diese bezüglich des Blutdrucks toleriert, kann danach die Gabe von ACE-Hemmern folgen [158, 86].

Daten aus den USA zeigen, dass der Einsatz von ASS bei Patienten mit KHK seit 1990 bis 2001 von 18,0% auf 38,0% zugenommen hat. Die Einnahme von Betablockern stieg von 19,0% auf 40,0% an und die von ACE-Hemmern von 24,0% auf 39,0%. Allerdings bleibt festzuhalten, dass diese Wirkstoffe immer noch zu selten eingesetzt werden. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass die Krankenhäuser mit der niedrigsten 30-Tages-Mortalität bei STEMI-Patienten auch häufiger evidenzbasierte Therapien anwenden [89, 90]. Auch in der vorliegenden Studie fällt auf, dass mit Ausbau der Kardiologie in der FWK im Sinne der neu etablierten 24h-Herzkatheterbereitschaft evidenzbasierte Therapien zunehmend eingesetzt wurden.

Eine vaskuläre Protektion kann auch durch die Wirkstoffklasse der Statine erreicht werden, denn sie sind in der Lage, arteriosklerotische Plaques zu stabilisieren oder sogar zu reduzieren. Neuere Untersuchungen zeigen, dass der positive Effekt von Statinen auf Plaquesstabilisierung, inflammatorische Prozesse und endotheliale Funktion unabhängig sind vom Cholesterinspiegel der Patienten. Wurden Statine schon während eines Klinikaufenthaltes nach ACS gegeben, konnten sie erneute koronare Ereignisse wie Ischämien und Myokardinfarkt reduzieren [42, 43].

White et al. fanden in ihrer Studie, dass ein kombinierter Einsatz von Betablockern, Thrombozytenaggregationshemmern, ACE-Hemmern und Statinen einen additiven Effekt auf die 6-Monats-Mortalität hat. Jede einzelne der Wirkstoffklassen reduzierte die Mortalität um

25,0%, die beobachtete kumulative Risikoreduktion war sogar 90,0%. Durch einen ausgedehnteren Einsatz von ASS bei NSTEMI-Patienten könnten laut den Autoren 9 von 1000 Leben gerettet werden, wohingegen durch ausgedehnteren Einsatz von Betablockern 11 von 1000 Leben gerettet werden könnten und durch verbreitete Gabe von ACE-Hemmern sogar 23 von 1000 [45]. Auch Aguiar et al. konnten zeigen, dass KHK-Patienten mit einer kombinierten Medikation aus ASS, Betablockern, ACE-Hemmern und Statinen im Falle eines ACS eine gutartigere klinische Präsentation hatten [84].

In einer Studie von Steg et al. erhielten 92,0% der ACS-Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes ASS, 77,0% Betablocker, 56,0% ACE-Hemmer und 47,0% Statine [88]. Auch in unserem Kollektiv zeigten sich für die genannten Wirkstoffklassen bei Entlassung hohe Einnahmeraten. Neben ASS und Clopidogrel, die in beiden Gruppen als Standard eingesetzt wurden, erhielten in Gruppe 1 85,9% der Patienten Betablocker, 78,3% ACE-Hemmer und 77,2% Statine. Clopidogrel wurde für durchschnittlich 6,8 Monate gegeben. In Gruppe 2 wurden bei Entlassung 83,4% mit Betablockern behandelt, 71,7% mit ACE-Hemmern und 78% mit Statinen. ASS und Clopidogrel fanden auch hier als Standard Anwendung, dabei wurde Clopidogrel für durchschnittlich 8,3 Monate eingenommen. Man kann also feststellen, dass die genannten Wirkstoffklassen im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu dem von Steg et al. bei einem noch größeren Anteil der Patienten eingesetzt wurden. Zudem fällt auf, dass eine Therapie mit Statinen in Gruppe 2 etwas häufiger stattfand als in Gruppe 1, die übrigen Wirkstoffklassen fanden in beiden Gruppen etwa gleich häufig Anwendung. Man kann daraus folgern, dass die aktuelle Studienlage und damit eine effektive evidenzbasierte Therapie über die Zeit und mit Etablierung der 24h-Herzkatheterbereitschaft konsequenter umgesetzt wurde. Die Gabe von Betablockern und ACE-Hemmern fand in Gruppe 1 marginal häufiger statt - man kann vermuten, dass in Gruppe 2 ein größerer Teil der Patienten Kontraindikationen für diese Wirkstoffgruppen aufwies.

Neben den genannten Wirkstoffklassen wurde auch die Gabe von GP-Blockern wie Tirofiban (Aggrastat®) oder Abciximab (ReoPro®) dokumentiert. Sie senken durch die starke Thrombozytenaggregationshemmung die Rate an kardialen Ereignissen und Todesfällen deutlich. Dies gilt vor allem für die ersten 30 Tage nach PCI und für Diabetiker [17, 34].

In Gruppe 1 wurde nur der Einsatz von Tirofiban dokumentiert, laut Patientenakten war dies bei 28 Patienten, also 9% der Fall. Dabei ist zu beachten, dass ein Teil der ACS-Patienten in ein Interventionszentrum, zum Beispiel das Klinikum Coburg, gebracht wurde und Informationen über eine dortige Anwendung von GP-Blockern nicht zu erheben waren. In der FWK wurde in Gruppe 1 Tirofiban am häufigsten gegeben. In Gruppe 2 wurden beide GP-Blocker eingesetzt: Tirofiban bei 100 und Abciximab bei 5 Patienten, was einen Anteil von 23,4% und 1,2% ergibt. Auffällig ist der relativ seltene Einsatz dieser Wirkstoffklasse im Vergleich zu den anderen. Hierbei ist zu erwähnen, dass dieser immer noch kontrovers diskutiert wird.

Ottervanger et al. untersuchten in ihrer Studie Langzeiteffekte von Abciximab bei Patienten mit ACS, die keine Intervention erhielten. Im Vergleich mit Placebo konnte dabei kein Überlebensvorteil nach einem Jahr festgestellt werden. Dagegen wurde in einer Subgruppe mit niedrigen Troponin- und erhöhten CRP-Werten sogar eine erhöhte Mortalität beobachtet [78]. Für ACS-Patienten, die sofort GP-Blocker erhielten, verglichen mit denen, die diese erst unmittelbar vor einer Koronarintervention bekamen, konnten auch Stone et al. keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf erneute Ereignisse, wie Tod oder Myokardinfarkt nach einem Jahr zeigen. Ein Routine-Einsatz dieser Wirkstoffklasse bei allen Patienten mit ACS wurde demnach nicht empfohlen [103]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen O'Connor et al., die eine selektive Strategie für die Anwendung von GP-Blockern vor Koronarintervention propagierten. Sie empfahlen, einen Einsatz mit dem individuellen Blutungsrisiko abzuwägen [86].

Für Patienten mit instabiler AP fand sich in der CAPTURE-Studie 1997 eine deutlich reduzierte Rate an thrombotischen Komplikationen bei Gabe eines GP-Blockers vor, während oder nach einer PTCA [142]. Ebenso konnten Cannon et al. bei Patienten mit IAP oder NSTEMI, die vor einer frühen Intervention Tirofiban erhalten hatten, eine reduzierte Rate an kardialen Ereignissen im Verlauf zeigen. Sie empfahlen daher, den Einsatz von GP-Blockern vor Interventionen zu erweitern. Auch Ronner et al. stimmten damit überein. Sie sahen die verbesserten klinischen Ergebnisse nach ACS als Verdienst einer frühen invasiven Strategie in Verbindung mit dem Einsatz von GP-Blockern [77, 106]. Andere Autoren sahen GP-Blocker als am besten geeignet für Hochrisiko-Patienten, die anschließend einer Koronarintervention zugeführt werden. Zu deren Identifikation ist vor allem die Höhe der Troponinwerte ausschlaggebend, denn für Troponin-negative Patienten ergab sich kein Behandlungseffekt [75, 104, 105].

Auch in unserer Studie wurden GP-Blocker vor allem bei Hochrisiko-Patienten vor einer Intervention eingesetzt. Der signifikant höhere Anteil von insgesamt fast 25,0% in Gruppe 2 zeigt, dass auch hier nach den aktuellen Empfehlungen vorgegangen wurde. Nachdem in Gruppe 2 nicht nur der Anteil an Hochrisiko-Patienten - gemessen an den Troponinwerten - sondern auch der Prozentsatz an durchgeführten Interventionen höher war, lag auch die Rate an verabreichten GP-Blockern über der in Gruppe 1. Die Applikation dieser Wirkstoffklasse in Gruppe 1 schien eher unüblich, ausgedrückt durch die niedrige Einsatzrate von 9%. Diese muss allerdings relativiert werden, da eine eventuell erfolgte Anwendung in einem Interventionszentrum wie dem Klinikum Coburg nicht in Erfahrung gebracht werden konnte.

Beachtet werden müssen hierbei zudem die unterschiedlichen Empfehlungen der ESC für NSTEMI- und STEMI-Patienten - bei Patienten mit STEMI wird der Einsatz von GP-Blockern vor und während einer PCI empfohlen. Die meisten Daten liegen für Abciximab vor: es verbessert die Gewebepfusion. Außerdem konnte eine Reduktion der 30-Tages-Mortalität von 32,0% gezeigt werden [158]. Für NSTEMI-Patienten, die konservativ geführt werden, wird

ein Einsatz von GP-Blockern dagegen nicht empfohlen. Bei Hochrisikopatienten, also mit klinischen Symptomen eines Herzversagens oder hämodynamischer Instabilität oder auch mit lebensbedrohlichen Arrhythmien, die eine sofortige invasive Behandlung benötigen, wird der GP-Blocker-Einsatz dagegen bis zum Beginn der PCI empfohlen. Im direkten Vergleich war Abciximab hierbei gegenüber Tirofiban überlegen, bezogen auf das Risiko für Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation in den ersten 30 Tagen nach PCI. Nach 6 Monaten war der Effekt ausgeglichen, sodass Abciximab und Tirofiban als gleichwertig angesehen werden können [159]. In Gruppe 2 erlitten etwas mehr Patienten einen STEMI als in Gruppe 1, zudem wurden signifikant mehr Interventionen durchgeführt. Es ist daher nachvollziehbar, dass in Gruppe 2 entsprechend der Leitlinien der ESC GP-Blocker häufiger appliziert wurden.

5.1.7 Medikation im Follow-Up

Nach der initialen Therapie in der FWK wurde die Medikation der Patienten im untersuchten Kollektiv zum Follow-Up-Zeitpunkt dokumentiert; auch hier lag der Augenmerk auf dem Einsatz von ASS, Clopidogrel, Betablockern, ACE-Hemmern und Statinen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ASS bei ACS die Mortalitätsraten senkt, dabei reduziert es durch die schnelle Thrombozytenaggregationshemmung neben einer koronaren Reokklusion auch wiederkehrende ischämische Ereignisse [86, 91]. Insgesamt werden vaskuläre Ereignisse bei allen Infarktpatienten vermindert. Besonders wichtig ist dabei, dass der positive Effekt auf Reinfarkt, Schlaganfall und Gesamtmortalität auch nach einem Follow-Up von 15 Monaten nach ACS noch bestehen bleibt. Demnach bietet eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS Schutz gegen Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod - nicht nur Patienten mit instabiler Angina pectoris, vorausgegangenem Infarkt, Schlaganfall oder TIA profitieren von der Einnahme, sondern auch solche mit stabiler Angina pectoris, KHK oder Arteriosklerose. Die Einnahme kann über Jahre hinweg fortgeführt werden und dies bei noch mehr Patienten als derzeit der Fall [107, 108].

Im Follow-Up nahmen in Gruppe 1 noch 53,4% der Patienten ASS ein, in Gruppe 2 waren es 62,5%. Damit hat die Einnahmerate gegenüber dem Aufenthalt in der FWK deutlich abgenommen, was zum einem damit erklärt werden kann, dass einige Patienten mit speziellen Begleiterkrankungen auf Phenprocoumon umgestellt wurden und dazu kein ASS in Kombination einnahmen. Zum anderen ist anzunehmen, dass die Compliance einiger Patienten im Lauf der Zeit abnahm und sie eine Einnahme als nicht mehr nötig erachteten und sie daraufhin selbständig beendeten.

Auch Clopidogrel hemmt die Thrombozytenaggregation, greift aber an anderer Stelle ein als ASS: die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung wird irreversibel inhibiert. Dies ist der Grund für den synergistischen Effekt beider Wirkstoffe - wird Clopidogrel mit ASS kombiniert, konnte eine Reduktion fataler kardialer Ereignisse gezeigt werden. Bei NSTEMI-Patienten

mindert es die kardiovaskuläre Mortalität, sowie in der Folge auftretende Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Bei Patienten mit STEMI, die eine PCI erhalten, zeigt sich eine bessere Prognose, wenn vor der Intervention Clopidogrel gegeben wird. Insgesamt ist für eine frühe duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel ein Überlebensvorteil beim ACS belegt [92, 93, 94, 95].

Nach PCI wird im Verlauf täglich 75 mg Clopidogrel in Kombination mit 75-100 mg ASS empfohlen, da das vorzeitige Absetzen einer der beiden Wirkstoffe mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist [86, 33]. Laut Empfehlungen der DGK wird die duale Plättchenaggregationshemmung bei allen Stents für mindestens 4 Wochen angeraten. Wurde ein DES eingesetzt, muss Clopidogrel für mindestens 6 Monate gegeben werden, bei kleinen Gefäßen, langen Stenosen oder komplexer Anatomie sogar 12 Monate [109, 110]. Nach ACS mit Stentimplantation sollte unabhängig von der Art des Stents generell eine Gabe von Clopidogrel über 12 Monate beibehalten werden [143].

Diese Unterschiede in den Empfehlungen erklären den Umstand, dass der Durchschnittswert für die Einnahme von Clopidogrel im untersuchten Kollektiv in Gruppe 1 bei 6,8 Monaten und in Gruppe 2 bei 8,3 Monaten liegt und nicht genau bei 6 oder 12 Monaten. Allerdings hatten in der vorliegenden Studie alle Patienten ein ACS erlitten - somit sollte die erwartete Einnahmedauer von Clopidogrel einheitlich bei 12 Monaten liegen. Man kann daher annehmen, dass die Behandlung von Patienten ohne Troponin-Erhöhung weniger streng erfolgte.

Im Follow-Up lag der Anteil der Patienten, die noch Clopidogrel einnahmen, mit 18,0% in Gruppe 1 und 30,6% in Gruppe 2 im gesamten Kollektiv relativ niedrig. Dies kann einerseits mit dem Kostenfaktor begründet werden, denn Clopidogrel ist vielfach teurer als ASS. Andererseits musste ein Großteil der Patienten Clopidogrel für die Dauer von 12 Monaten einnehmen und diese waren zum Follow-Up-Zeitpunkt bereits überschritten.

Für die Wirkstoffklasse der Betablocker wurde gezeigt, dass ihr Einsatz bei ACS nicht nur die Mortalität senken kann, sondern auch die Infarktgröße begrenzt und eine gefährliche Arrhythmie verhindern hilft. Daher wird eine Gabe von Betablockern bei ACS in den ersten Tagen nach dem Akutereignis empfohlen wenn keine Kontraindikationen bestehen; die Therapie sollte ohne zeitliche Limitierung fortgesetzt werden [96, 97]. Herlitz et al. konnten zeigen, dass der frühe Einsatz von Metoprolol bei ACS die Mortalität im Vergleich zu Placebo während der ersten 3 Monate reduzierte. Dieser Unterschied war nach zwei Jahren immer noch der gleiche, konnte nach 5 Jahren allerdings nicht mehr nachgewiesen werden [100]. Auch bei einer Studie von Basu et al. wurde eine stark reduzierte Rate an kardialen Ereignissen gefunden, wenn Carvedilol über 6 Monate hinweg gegeben wurde [101]. Zusätzlich stellten Freemantle et al. fest, dass Betablocker zwar äußerst effektiv sind in der Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt, aber für diese Indikation immer noch zu

wenig oft eingesetzt werden. Dadurch kommt es zu vermeidbaren Zweit-Ereignissen und die Mortalität steigt [102].

Mit 63,0% in Gruppe 1 und 67,2% in Gruppe 2 waren es Betablocker, die im Vergleich mit den anderen Wirkstoffklassen im Follow-Up noch von den meisten Patienten eingenommen wurden. Die Voraussetzungen für eine effektive Sekundärprophylaxe sind demnach in beiden Gruppen gegeben, für Gruppe 2 sind sogar noch etwas bessere Ergebnisse zu ermitteln.

ACE-Hemmer besitzen vielfältige positive Eigenschaften: neben einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstands und des Blutdrucks wirken sie auch modulierend auf die Gefäßproliferation. Auch eine Hypertrophieregression am hypertrophierten Herzen und eine Zunahme der Koronarperfusion durch verbesserte Vasodilatation wurde beobachtet. Damit sind sie nicht nur in der Therapie der Hypertonie Mittel der ersten Wahl, sondern auch bei Herzinsuffizienz und KHK [114, 115].

White et al. untersuchten in ihrer Studie Patienten mit KHK. Dabei wurde bestätigt, dass ACE-Hemmer das Auftreten von kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten und Herzstillstand reduzieren können. Durch die Kombination von Betablockern, Statinen und Plättchenaggregationshemmern mit ACE-Hemmern wurden additive Effekte bei der Reduktion der Mortalität in den ersten 6 Monaten nach ACS erzielt. Demnach sollten alle Patienten mit KHK ACE-Hemmer erhalten, unabhängig von ihrer EF. Auch O'Connor et al. konnten für eine Therapie mit ACE-Hemmern verbesserte Überlebensraten bei Myokardinfarkt-Patienten zeigen, besonders wenn die Gabe frühzeitig nach Eintreffen im Krankenhaus begonnen wurde. Wegen der Gefahr einer Hypotension sollten sie allerdings nicht in der prähospitalen Phase gegeben werden und nicht bei Patienten mit bekannter Hypotonie-Neigung [45, 86].

Linz et al. fanden in einem Rattenmodell, dass die lebenslange Einnahme von ACE-Hemmern die Lebenserwartung verdoppelt. Der Effekt korrelierte mit einer Erhaltung der Endothelfunktion und Herzgröße und -funktion. Sie sahen daher für Patienten mit Hypertonie und damit assoziierten kardiovaskulären Krankheiten einen Überlebensvorteil durch diese Wirkstoffklasse. Dagegen ergab die Studie von Latini et al., dass bei Patienten, die keine LV-Dysfunktion zeigen, der Abbruch einer ACE-Hemmer-Therapie 4 bis 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt möglich ist. Die LV-Funktion sollte dann allerdings nach 4 bis 6 Monaten nochmals untersucht werden. Auch bei Auftreten von Hypotension oder Niereninsuffizienz muss die Dosis der ACE-Hemmer reduziert oder die Gabe ganz beendet werden [116, 117].

In unserer Studie nahmen noch 49,8% der Patienten in Gruppe 1 und 57,0% der Patienten in Gruppe 2 ACE-Hemmer ein. Mukherjee et al. untersuchten den Effekt verschiedener Pharmaka bei 1358 Patienten mit ACS. Dabei wurden 81,3% der Patienten ACE-Hemmer gegeben, die Sterblichkeit nach 6 Monaten wurde dadurch signifikant gesenkt [160]. In der GRACE-Studie von Steg et al. bekamen 56,0% der Patienten nach ACS langfristig ACE-Hemmer [88]. Im Vergleich hierzu liegt die Einsatzrate von ACE-Hemmern in der vorliegenden

Studie ungefähr gleichauf, gegenüber der von Mukherjee et al. allerdings deutlich geringer. Insgesamt sollte die ACE-Hemmer-Therapie noch ausgebaut werden.

Durch eine kompetitive Hemmung des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Cholesterinsynthese in der Leber senken Statine das Gesamt- und LDL-Cholesterin im Plasma. Ihre Indikation ist daher die Bekämpfung einer primären Hypercholesterinämie, aber auch die Prävention einer Arteriosklerose [114]. Dementsprechend kann die Rate an koronaren Interventionen wie PCI oder Bypass-OPs vermindert werden. White et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit erhöhtem Cholesterin – hier lag der durchschnittliche Wert bei 250 mg/dl – unter einer Therapie mit Statinen die Mortalität aus kardialen Ursachen reduziert und auch das Schlaganfallrisiko gesenkt werden konnte. Die Gabe dieser Wirkstoffklasse verbesserte den positiven Effekt einer antihypertensiven Therapie in dieser Population signifikant [45].

Ray et al. stellten fest, dass eine Stenose der Koronarien zwar durch antithrombotische Therapie und PCI effektiv behandelt werden kann, diese Behandlung aber keinen Effekt auf den globalen Prozess der Arteriosklerose hat, denn diese bedingt wiederkehrende ischämische Ereignisse. Demnach wird ein zusätzliches systemisches Verfahren benötigt, das die biologischen Vorgänge moduliert, die arterielle Plaquesbildung begünstigen und damit zum ACS führen. Sie fanden, dass Statine positive Effekte haben, sie senken nicht nur die LDL-Werte, sondern wirken auch positiv auf Entzündungsreaktionen, die Endothelfunktion und die Gerinnungskaskade. Das ACS wird von derartigen Prozessen begleitet, aus diesem Grund geht die Wirkung der Statine beim ACS über die lipidsenkende hinaus. Sie tragen damit zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion wie insgesamt bei KHK bei [74].

Auch O'Connor et al. zeigten, dass Statine Komplikationen wie erneute Myokardinfarkte, wiederkehrende Angina pectoris und Arrhythmien verhindern können, wenn sie nach einem ACS möglichst bald eingesetzt werden. Wird diese Wirkstoffklasse dagegen noch während des Krankenhausaufenthaltes abgesetzt, führt dies zu einer erhöhten Mortalität und dem Auftreten von kardialen Ereignissen. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und auch bei hämodynamisch stabilen ACS-Patienten brachte eine Vorbehandlung mit Statinen 3 bis 7 Tage vor PCI eine signifikante Reduktion der Biomarker Troponin und CRP. Genauso zeigte sich bei einer Vorbehandlung mit Statinen bei NSTEMI und bei Patienten mit Zeichen einer Ischämie im EKG eine signifikante Abnahme an Todesfällen und Myokardinfarkten 30 Tagen nach dem Eingriff [86].

Nach einer Studie von Neumann et al. wird bei 25% der Patienten nach Myokardinfarkt eine Therapie mit Statinen vorzeitig abgesetzt. Dies korreliert mit einer merklichen Abnahme des ACS-freien Intervalls [118]. Im vorliegenden Kollektiv nahmen im Follow-Up noch 52,7% der Patienten in Gruppe 1 und 65,6% der Patienten in Gruppe 2 Statine ein. Bedenkt man, dass in beiden Gruppen der Anteil derjenigen mit einer Hyperlipidämie bei ca. 76% liegt, ist der

Einsatz dieser Wirkstoffklasse bezogen auf diese Diagnose zu gering. Hier spielen neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch ökonomische Gesichtspunkte eine Rolle.

5.1.8 Klinische Ereignisse im Follow-Up

Neben der aktuellen Medikation wurden im Follow-Up auch klinische Ereignisse dokumentiert: erneute Myokardinfarkte und inzwischen eingetretene Todesfälle mit kardialer oder extrakardialer Ursache. Außerdem wurden stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP erfasst und ob sich die Patienten nach der Primärbehandlung in der FWK einer erneuten PTCA oder Bypass-Operation unterzogen.

In beiden Gruppen war die Rate an erneuten nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten im Follow-Up gering; in Gruppe 1 betraf dies 6,4% und in Gruppe 2 6,1%. In Gruppe 1 sind während der Nachbeobachtungszeit 22,4% der Patienten verstorben, davon 62,3% aus kardialer Ursache. In Gruppe 2 verstarben 15,5% insgesamt, davon aus kardialen Gründen nur 36,4%.

In Gruppe 1 wurde bei 23,4% der Patienten eine stationäre Aufnahme wegen erneuter AP nötig, eine PTCA bei 5,1% und eine Bypass-OP bei 8,3%. In Gruppe 2 wurden 27,9% erneut stationär aufgenommen, 10,3% erhielten eine PTCA und 6,1% eine Bypass-OP. Insgesamt lag die Rate aller erfassten Ereignisse zusammen in Gruppe 1 bei 58,0% und in Gruppe 2 nur bei 50,6%. Dabei wurde pro Patient nur das schwerwiegendste Ereignis gewertet.

Rodriguez et al. untersuchten in einer randomisierten Studie Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und einer Indikation zur Revaskularisierung. Im Follow-Up waren in der Gruppe, die eine PCI erhalten hatte, 3,1% Patienten verstorben und in der Gruppe die sich einer Bypass-OP unterzogen hatten, waren es 7,5%. Auch das Ausbleiben eines erneuten Myokardinfarktes war in der PCI-Gruppe besser: nur 2,3% erlitten wieder einen Infarkt, in der Gruppe mit der primären Bypass-OP waren es 6,6%. Eine Intervention mit erneuter Revaskularisierung war allerdings bei 16,8% der PCI-Gruppe nötig und nur bei 4,8% der Bypass-Gruppe [120]. Im Vergleich zu unserem Kollektiv war bei Rodriguez et al. die Rate der Patienten, die einen erneuten Infarkt erlitten, bei den Bypassversorgten nahezu gleich, während das Ergebnis derjenigen, die primär per PCI behandelt wurden, besser war als in unserer Studie. Todesfälle waren bei beiden Therapieoptionen seltener als in unserem Kollektiv. Die Rate der im Follow-Up notwendigen Interventionen lag bei uns in etwa auf dem gleichen Niveau wie in der PCI-Gruppe von Rodriguez et al.. Man muss hierbei allerdings beachten, dass die Nachbeobachtungszeit dieser Studie kürzer war als in der vorliegenden.

Damman et al. verglichen die Rate an Todesfällen, kardiovaskulären Todesfällen und erneuten Myokardinfarkten 5 Jahre nach einer früh-invasiven oder einer elektiven PCI nach ACS. Insgesamt verstarben 11,1% der früh-invasiven Gruppe, davon 6,5% aus kardiovaskulären Ursachen. In der elektiv-invasiven Gruppe starben 9,9% der Patienten, davon 6,8% kardiovaskulär bedingt. Bezüglich der kardiovaskulären Ursachen der Todesfälle

unterscheiden sich also beide Gruppen kaum, wenn sich auch ein ganz leichter Trend hin zu nicht-kardiovaskulären Ursachen bei der früh-invasiven Gruppe ergibt. Im Vergleich zu unserem Kollektiv sind diese Anteile viel geringer. Andererseits liegt die Rate an erneuten Myokardinfarkten in unserer Studie bei fast der Hälfte, denn Damman et al. beobachteten bei 13,9% der früh-invasiv und bei 11,7% der elektiv-invasiv Behandelten einen Infarkt [119]. Man kann dementsprechend davon ausgehen, dass in unserem Kollektiv nicht nur insgesamt mehr Patienten verstarben, sondern das Krankheitsbild oft stärker ausgeprägt war, sodass ein erneuter Myokardinfarkt auch häufiger tödlich verlief. Möglicherweise liegen dem auch Differenzen im Verhalten der Patienten zugrunde, denn in der vorliegenden Studie fielen bereits bei dem Erstereignis sehr lange Zeiten zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme in die FWK auf. Man kann daher annehmen, dass sich die Patienten auch bei Folgeereignissen ähnlich spät in der Klinik vorstellen - aus diesem Zeitverlust resultiert dann eine Prognoseverschlechterung.

5.2 Einflussgrößen auf Ereignis „Tod“

5.2.1 Begleiterkrankungen und Alter

Nach einer Studie von Ryan et al. aus dem Jahr 1993 gehen verschiedene klinische und angiographische Faktoren mit einer erhöhten Letalität einher. Zunächst sollen in diesem Zusammenhang die Begleiterkrankungen genannt werden, im speziellen Herz- und Niereninsuffizienz. Im untersuchten Kollektiv wurde das Vorliegen einer Herzinsuffizienz nicht dokumentiert. Mit 22,4% bzw. 23,2% liegt der Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz in beiden Gruppen ungefähr gleich. Somit hat dieser Parameter keinen Einfluss auf einen die Letalität betreffenden Unterschied beider Gruppen.

Auch ein fortgeschrittenes Lebensalter ist laut Ryan et al. ein Risikofaktor für erhöhte Letalität nach ACS. In unserer Studie lag das Durchschnittsalter aller Patienten bei 72 ± 11 Jahren, das Durchschnittsalter der Verstorbenen bei 78,5 Jahren und das Alter derjenigen, die zum Zeitpunkt des Follow-Up noch lebten, lag bei durchschnittlich 70,6 Jahren. Dies bestätigt die Ergebnisse von Ryan et al., denn die in der Nachbeobachtungszeit Verstorbenen waren im Schnitt 8 Jahre älter als die noch Lebenden [144].

Lopes et al. erklären in ihrer Studie diesen Zusammenhang vor allem damit, dass Ältere mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren haben und oft schwerwiegendere Befunde aufweisen. Auch die ischämischen und Blutungskomplikationen nach einem NSTEMI nehmen mit dem Alter zu [122]. Eine Studie von Halon et al. verglich eine Gruppe von Patienten zwischen 70 und 79 Jahren mit einer Gruppe über 80-Jähriger, die mit ACS im Krankenhaus behandelt wurden. Die ältere Kohorte war bei Aufnahme schwerer erkrankt und auch die Langzeitergebnisse bezüglich des Überlebens waren deutlich schlechter [123].

5.2.2 Geschlecht

Dass auch das Geschlecht Einfluss auf Prognose und Letalität nach ACS hat, ist nicht nur in der Studie von Ryan et al. dargelegt, sondern auch in verschiedenen anderen. So fanden Cowley et al., dass Männer häufiger als Frauen eine Mehrgefäßerkrankung, eine vorausgehende Bypass-OP und eine schlechtere linksventrikuläre EF aufwiesen. Es zeigte sich, dass Frauen mit ACS zwar älter waren, sie aber deutlich mehr Komplikationen und eine niedrige Erfolgsrate bei PCI hatten sowie eine höhere Krankenhaus-Sterblichkeit aufwiesen. Die Krankenhaus-Mortalität nach PCI lag sogar sechsmal höher, sodass man schlussfolgerte, dass weibliches Geschlecht eine unabhängige Variable für weniger Erfolg und höhere Sterblichkeit ist [62]. Ein ähnliches Ergebnis hatte auch eine Studie von Benamer et al., danach lag in der Akutphase die Sterblichkeit bei Frauen mit STEMI vor der Etablierung einer PCI-Therapie sehr viel höher als bei Männern. Durch eine PCI wurde die Prognose zwar verbessert, aber bei Frauen bleibt die Kurzzeit-Mortalität noch während des Krankenhausaufenthaltes nach wie vor auf höherem Niveau [126].

Wiviott et al. zeigten, dass eine Stellung der Diagnose KHK bei Frauen schwieriger ist, da sie weniger spezifische Symptome haben und zudem nicht-invasive Tests weniger exakt sind. Demnach sind bei Männern die infarktspezifischen Biomarker Troponin und CK-MB öfter erhöht, während bei Frauen eher ein Anstieg von CRP und BNP auffällt [125]. Dies wird auch durch eine Studie von Elsaesser et al. bestätigt. Sie fanden, dass bei Frauen mit ACS die Troponinwerte weniger oft erhöht sind. Erklärt wird das mit der Tatsache, dass bei Frauen häufiger eine kleinere Erosion in koronaren Plaques die Ursache eines ACS ist, während bei Männern Plaques eher komplett rupturieren und damit einen stärkeren Stimulus für eine Thrombenbildung mit konsekutiver Troponinerhöhung geben. Eine schnelle Diagnosestellung und darauffolgende Therapie bei Frauen mit ACS ist somit erschwert [124].

Allerdings konnten Bell et al. darlegen, dass sich die Langzeitprognose von Frauen nach durchgeführter Intervention bei ACS verbessert und sich danach kaum von der von Männern unterscheidet. Insgesamt sollte bei Frauen daher eine schnelle Diagnosestellung mit anschließender Intervention angestrebt werden, um die Langzeitprognose zu verbessern [132].

Im vorliegenden Kollektiv verstarben 20,3% der Frauen während der Nachbeobachtungszeit und 17,1% aller Männer. Man muss dabei aber anmerken, dass dieser Unterschied nicht signifikant ist. Somit bestätigt unsere Studie das Ergebnis, dass sich die Langzeitprognose von Frauen nach ACS betreffend der Letalität nur gering von der von Männern unterscheidet.

5.2.3 Diagnose

Die Diagnose hat Einfluss auf die Mortalität - dies wurde in mehreren Studien untersucht und bewiesen. Patienten mit STEMI galten im Allgemeinen als diejenigen mit der schlechteren Prognose verglichen mit NSTEMI-Patienten; der Grund dafür liegt im häufigeren Auftreten von

schwerwiegenden Arrhythmien, Pumpversagen und mechanischen Komplikationen wie Perforationen. Dementsprechend bekamen NSTEMI-Patienten weniger oft eine Therapie mit ASS, Betablockern und Lipidsenkern und wurden auch seltener von Kardiologen versorgt.

Aus diesem Grund verglichen Wiviott et al. in ihrer Studie NSTEMI- und STEMI-Patienten miteinander, besonders in Bezug auf Basismerkmale und Langzeitergebnisse. Sie fanden, dass die Gesamtsterblichkeit in der NSTEMI-Gruppe höher war als in der STEMI-Gruppe. Erklärt wurde dieses Ergebnis damit, dass NSTEMI-Patienten oft ein schlechteres Risikoprofil mit vielen Komorbiditäten aufwiesen, zudem handelte es sich dabei häufiger um Frauen. Im Vergleich zu Patienten mit STEMI, die keine Reperfusion erhielten, lag die Sterblichkeit der NSTEMI-Gruppe allerdings niedriger. Daher sollte die Behandlung von NSTEMI-Patienten nicht weniger intensiv erfolgen als bei STEMI-Patienten [129].

Montalescot et al. verglichen in ihrer Studie ebenfalls die Langzeitergebnisse von NSTEMI- und STEMI-Patienten. Sie fanden eine ähnliche Sterblichkeitsrate im Verlauf: nach NSTEMI verstarben 11,6% der Patienten, nach STEMI waren es 9,0%. Sie schlossen daraus eine ähnliche Prognose für beide Infarkt-Entitäten [164]. Im untersuchten Kollektiv verstarben 27,3% der NSTEMI-Patienten, 27,0% der STEMI-Patienten und 8,9% der Patienten, die initial mit IAP behandelt wurden. Es zeigt sich also, dass auch hier das Risiko für Todesfälle im Verlauf nach STEMI oder NSTEMI nahezu gleich hoch ist - dies deckt sich mit den Ergebnissen von Montalescot et al.. Daher sollten Patienten beider Infarkt-Entitäten möglichst schnell optimal behandelt werden, am besten ohne Zeitverlust in einem Zentrum mit 24h-Herzkatheterbereitschaft.

Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Rate an Verstorbenen nach NSTEMI für beiden Gruppen getrennt, so fällt auf, dass diese in Gruppe 2 deutlich niedriger liegt als in Gruppe 1. Hierbei zeigt sich der Vorteil einer schnelleren invasiven Therapie; in Gruppe 2 konnte der Transport in ein Katheterzentrum wie zum Beispiel das Klinikum Coburg entfallen und vor Ort eine PCI durchgeführt werden. Auch hier wird deutlich, dass sich Zeitgewinn und bessere Versorgung durch die Möglichkeit einer invasiven Therapie positiv auf die Mortalität nach NSTEMI auswirken.

5.2.4 Therapie

Durch eine akute Reperfusionstherapie beim ACS wird der Fluss in der versorgenden Arterie wieder hergestellt und damit die Infarktgröße limitiert. Während durch eine systemische Lyse in 50-60% der Fälle wieder ein normaler Fluss in der Arterie hergestellt werden kann, gelingt dies bei einer PCI sogar in über 90% [86].

O'Connor et al. fanden für beide Optionen der akuten Reperfusion - also PCI oder Lyse - beim ACS einen Überlebensvorteil, dennoch gibt es Unterschiede. Demnach ist eine systemische Lyse nur bei STEMI-Patienten und nur dann geeignet, wenn diese innerhalb von zwölf Stunden nach Symptombeginn erfolgt und keine Kontraindikationen vorliegen. Bei

Patienten, die innerhalb der ersten 70 Minuten nach Symptombeginn auf diese Weise behandelt werden, kann eine Reduktion der Infarktgröße um 50% und eine um 75% reduzierte Mortalitätsrate erreicht werden. Die PCI ist der Lyse dabei noch überlegen, am deutlichsten ist dieser Effekt bei Patienten mit kardiogenem Schock infolge ACS: nach 6 Monaten lag die Mortalität bei Patienten mit initialer PCI bei 50,3%, wohingegen sie bei medikamentös-konservativer Therapie bei 63,1% lag. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine PCI das Risiko für intrakranielle Blutungen und Insulte reduziert. Sie ist bei zeitgerechter Durchführung von einem erfahrenen Team laut Leitlinien der ESC die Methode der Wahl [28, 86, 158].

Auch Keeley et al. bewerteten die Ergebnisse von 23 Studien mit der Fragestellung, welche Art der Reperfusion am effektivsten sei. Dabei waren über 7700 STEMI-Patienten eingeschlossen, von denen jeweils die Hälfte per PCI oder per Lyse behandelt wurden. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Patienten mit Intervention, im Verlauf traten signifikant weniger Todesfälle, erneute Myokardinfarkte und Insulte auf [157]. Nielsen et al. untersuchten ebenfalls den Unterschied einer Primärbehandlung nach STEMI per PCI oder Lyse auf das Überleben im Langzeitverlauf. Sie konnten nach 8 Jahren eine signifikante Reduktion der Todesfälle in der Gruppe mit primärer Intervention beobachten und empfahlen daher eine primäre PCI für alle STEMI-Patienten [162].

Villanueva-Benito et al. untersuchten den Einfluss eines invasiven Vorgehens im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen auf die Mortalität bei 228 NSTEMI-Patienten über 85 Jahren. 3 Jahre nach dem Primäreignis zeigte sich eine signifikant geringere Mortalitätsrate bei den Patienten, die eine Intervention erhalten hatten – eine primär invasive Strategie sollte somit auch bei Patienten über 85 Jahren erfolgen [165]. Ähnliches ergab die Studie von Damman et al. - sie verglichen ein invasives Vorgehen bei fast 5500 ACS-Patienten mit einem konservativen Ansatz. Bei der invasiven Therapie lag die Rate an Todesfällen dabei signifikant niedriger [85]. Auch Anderson et al. verglichen verschiedene Patientengruppen in Bezug auf Mortalität und Erfolgsraten bei PCI. Insgesamt ergab sich nicht nur eine geringe Komplikationsrate, sondern auch eine reduzierte Mortalität für die Patienten, die eine PCI erhielten [44].

Bestätigt wird dies durch eine Studie von McKay et al., sie untersuchten verschiedene Behandlungsstrategien beim ACS. Die traditionelle „Ischämie-geführte“ Behandlung wurde nur bei Patienten mit objektiven Zeichen einer myokardialen Ischämie durchgeführt, also bei wiederkehrenden oder durch Belastung induzierbaren Symptomen. Dagegen setzt sich in den letzten Jahren zunehmend eine „früh-invasive“ Strategie durch, wonach ACS-Patienten schon zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes eine Koronarangiographie ggf. in Kombination mit einer PCI erhalten. Durch die früh-invasive Behandlung zeigten sich deutlich verbesserte klinische Ergebnisse [77].

Von den 196 Patienten unseres Kollektivs, die keine Koronarintervention erhielten, verstarben 35,2% in der Nachbeobachtungszeit. Eine sofortige Intervention wurde bei 320 Patienten durchgeführt, von ihnen verstarben im Follow-Up 12,5%. Ähnlich hoch liegt mit 12,1% der Anteil derjenigen Verstorbenen, die eine Intervention im Intervall bekamen. Insgesamt zeigt sich somit eine signifikante Reduktion der Todesfälle im Follow-Up für Patienten die eine Koronarintervention erhielten, egal ob sofort oder im Intervall. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der genannten Studien, denn auch hier mündet eine primär invasive Strategie bei ACS in einer signifikant geringeren Rate an Todesfällen im Verlauf.

Dziewierz et al. untersuchten in ihrer Studie den Unterschied bei dem Einsatz von BMS gegenüber dem von DES bei STEMI-Patienten in sieben europäischen Ländern. Dabei fiel auf, dass nicht nur der Einsatz von DES über die verschiedenen Länder hinweg stark variierte, sondern auch, dass die Implantation von DES von November 2005 bis Januar 2007 kontinuierlich abnahm. Insgesamt fanden sie, dass DES bei Patienten mit STEMI genauso sicher waren wie BMS und diese nach einem Jahr eine etwas geringere Mortalität zeigten [151]. Eine Dokumentation der Implantation von DES oder BMS wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen, sodass keine Aussage bezüglich der Mortalität nach DES-Implantation getroffen werden kann.

Henderson et al. verglichen die Langzeitergebnisse von Patienten mit ACS, die entweder mit PCI oder rein medikamentös behandelt wurden. Sie fanden zwar nahezu vergleichbare Mortalitätsraten nach fünf Jahren, allerdings starben in der PCI-Gruppe signifikant weniger Patienten aus kardialer Ursache [65]. Diese Beobachtung kann auch bei unserem Patientengut belegt werden, denn auch hier starben in der Gruppe mit mehr Interventionen weniger Patienten aus kardialer Ursache: die Patienten in Gruppe 1 verstarben zu 62,3% aus kardialen Gründen, in Gruppe 2 dagegen nur zu 36,4%. Zudem lag die Rate an Verstorbenen in Gruppe 1 mit 22,4% signifikant höher als in Gruppe 2 mit 15,5%. Auffällig ist dabei, dass in Gruppe 2 über 80% der Patienten per Koronarangiographie mit anschließender PCI behandelt wurde, während in Gruppe 1 nur bei ungefähr der Hälfte aller Patienten derart verfahren wurde. Demnach ist in der Gruppe mit dem höheren Anteil an primär invasiver Therapie nicht nur die Rate an Verstorbenen geringer, sondern auch die Todesursache seltener auf kardialen Gebiet zu suchen.

5.2.5 Zeiten

In mehreren Studien wurde der Nachweis erbracht, dass ein eindeutiger Zusammenhang besteht zwischen Tod oder dem Auftreten von erneuten Myokardinfarkten und dem Zeitverlust bis zum Beginn einer Therapie. Dies gilt für eine Lyse genauso wie für eine Revaskularisation per PCI. Ronner et al. konnten zeigen, dass eine PCI bei NSTEMI-Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn zu einem verbesserten Überleben führt. Verglichen mit einer Koronarintervention im Intervall konnte die Ereignisrate von 17,4% auf 9,2% gesenkt

werden [75]. Auch Sorajja et al. konnten in ihrer Studie belegen, dass eine verzögerte Revaskularisation per PCI bei NSTEMI-Patienten ein unabhängiger Risikofaktor für sofortige und spätere Mortalität ist. Sie empfahlen eine schnelle Koronarangiographie mit dem Versuch einer Reperfusion bei dieser Patientengruppe, da eine Verzögerung von über 24h zu einer Zunahme des Risikos für Tod, erneute Myokardinfarkte und PCIs führte [121].

Die Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation der ESC empfehlen bei NSTEMI ebenfalls einen früh-invasiven Ansatz. Je höher das Risiko eines NSTEMI-Patienten, desto höher ist sein Benefit von einer früh-invasiven Strategie. Als Risikofaktoren gelten hierbei Alter, BMI (Body Mass Index), Diabetes mellitus, Hypotension und vor allem eine Troponin-Erhöhung oder ST-Senkung. Für STEMI-Patienten wird die schnellmögliche Durchführung einer Koronarintervention empfohlen, diese sollte in einem Katheter-Zentrum erfolgen [161].

Dies bestätigten O'Connor et al., wonach die PCI die bevorzugte Reperfusionstrategie bei STEMI ist. Dies gilt besonders für Patienten, die innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn im Katheterlabor behandelt werden können, denn eine PCI verbessert Mortalität und Morbidität. Falls dies nicht möglich ist, wird für STEMI-Patienten eine Lysetherapie empfohlen. Insgesamt führt aber ein verzögerter Beginn von Lyse und auch PCI zu einer steigenden Mortalität. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass es von höchster Bedeutung ist, dass eine Reperfusion bei ACS-Patienten möglichst schnell erfolgt - unabhängig von der Methode [86].

Wie bereits dargelegt, belegen Studien von Keeley et al. und Nielsen et al., dass die PCI der Lyse überlegen ist: nach primär durchgeführter Intervention bei STEMI-Patienten zeigte sich eine signifikant reduzierte Rate an Todesfällen im Verlauf. Daher sollten alle STEMI-Patienten primär eine PCI erhalten und dürfen nicht in ein Krankenhaus ohne PCI-Bereitschaft verlegt werden, wenn eine Behandlung in einem Katheter-Zentrum innerhalb von 2 Stunden möglich ist [157, 162].

McNamara et al. stellten in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 allerdings fest, dass weniger als die Hälfte aller STEMI-Patienten in der empfohlenen Zeitspanne eine Reperfusion erhalten. Die mittlere Zeit bis zum Beginn einer Therapie habe nicht merklich abgenommen und nur wenige Krankenhäuser hätten diesbezüglich überhaupt Verbesserungen gezeigt [61]. Daher wurde im gleichen Jahr vom ACC eine nationale Qualitätskampagne ins Leben gerufen. Deren Ziel war es, bei 75% der Patienten mit STEMI eine Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus bis zu einer PCI zu erreichen, die unter 90 Minuten lag. Nach einer Studie von Bradley et al. konnte bis März 2008 sogar eine Quote erreicht werden, die über 75% lag, verglichen mit nur halb so vielen im April 2005. Das Ziel der Initiative wurde also erreicht [60].

In unserem Kollektiv fielen teilweise sehr lange Zeiten zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme auf, der Mittelwert in Gruppe 1 lag bei 64h und in Gruppe 2 bei 13h. Dies kann einerseits damit erklärt werden, dass viele Patienten schon lange unter AP-Beschwerden litten, aber erst nach längerem Abwarten ins Krankenhaus gingen, weil diese sich

zwischenzeitlich spontan besserten. Andererseits war eine Dokumentation der exakten Zeiten von Auftreten des Schmerzereignisses bei STEMI und NSTEMI-Patienten und Aufnahme in die FWK schwierig, da hierzu wenige Daten vorlagen. Aus demselben Grund brachte auch die Dokumentation der Zeiten zwischen Eintreffen in der FWK und Beginn einer Therapie - also die door-to-balloon-Zeit - nicht ausreichend viele verwertbare Ergebnisse, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wird.

Betrachtet man die Todesfälle während der Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Zeit zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme, so fällt auf, dass bei den Verstorbenen bis zum Eintreffen im Krankenhaus im Durchschnitt weniger Zeit verging als bei den Patienten, die in der Folge des Erstereignisses nicht verstarben. Dieser Zusammenhang scheint auf den ersten Blick paradox, wird aber auf den zweiten verständlich wenn man obige Ausführungen bedenkt. Die Patienten, denen es weniger gut ging bzw. die ein schwerwiegenderes Ereignis hatten, kamen schneller in die FWK. Allerdings hatten sie aufgrund der gravierenderen Erstdiagnose eine schlechtere Prognose und verstarben im Verlauf eher. Diejenigen, die zum Beispiel seit längerem unter AP litten, ließen sich mehr Zeit mit einer Vorstellung in der Klinik und hatten wegen des weniger akuten Verlaufs auch eine bessere Überlebensrate.

Nach den Leitlinien der ESC sollte bei STEMI-Patienten eine door-to-balloon-Zeit von 60 Minuten nicht überschritten werden, bei NSTEMI-Patienten sollte eine invasive Therapie innerhalb von 72h nach Symptombeginn erfolgen. Insgesamt sollte eine möglichst frühe Intervention angestrebt werden, denn dies hat positive Auswirkungen auf die Mortalität [158, 159].

5.2.6 Laborwerte

Eine myokardiale Nekrose wird durch das Auftauchen biologische Marker im Blut nachgewiesen. Besonders Troponin, CK und CK-MB sind hierfür geeignet, CK wird allerdings nur in Kombination mit einem der beiden anderen Biomarker empfohlen. Auch um das Ausmaß der Myokardschädigung durch eine Ischämie beim ACS abschätzen zu können, sind Biomarker Mittel der Wahl.

Leider konnte kein Einfluss der CK-MB-Werte auf die Mortalität dargestellt werden, da diese erst nach Einführung der 24h-Herzkatheterbereitschaft dokumentiert wurde. Bezüglich der Troponin I-Werte zeigte sich, dass Patienten die während der Nachbeobachtungszeit verstarben, bei Aufnahme in die FWK signifikant höhere Troponinwerte hatten. Bei der Darstellung der CK-Werte war dagegen auffällig, dass diese bei Aufnahme in die FWK für die Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit verstarben, und die Überlebenden nahezu gleichauf waren. Diese Ergebnisse gehen konform mit denen von Sherwood et al.. Sie bewiesen in ihrer Studie, dass neben einer ST-Hebung auch eine Erhöhung der Troponinwerte bei Aufnahme mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [52]. Auch Stubbs et al. konnten deren Ergebnisse untermauern. Demnach war ein bei Aufnahme erhöhter

Troponinwert assoziiert mit einer schlechteren Prognose im Follow-Up. Besonders bei Patienten mit ST-Hebung bedeutete ein positiver Aufnahmewert von Troponin ein erhöhtes Risiko für nachfolgende kardiale Ereignisse und Tod [71].

Da aus den Maximalwerten der Biomarker die Infarktgröße abschätzbar ist, sind diese ein wichtiger Prognosefaktor. Dies fanden auch Thanavaro et al.; sie stellten nicht nur für die Lokalisation einen unabhängigen Einfluss auf die Prognose von Infarktpatienten fest, sondern auch für die Maximalwerte der Biomarker im Blut [56]. Betrachtet man die Troponin I-Maximalwerte in unserer Studie, zeigt sich ebenfalls eine deutliche Tendenz: bei den verstorbenen Patienten lagen diese signifikant höher als bei denjenigen, die die Nachbeobachtungszeit überlebten. Auch die Maximalwerte der CK weisen in die gleiche Richtung: bei den im Follow-Up Verstorbenen lagen diese signifikant höher als bei den überlebenden Patienten. Dies geht mit den Ergebnisse von Thanavaro et al. einher.

Allerdings ist dabei zu beachten, dass bei Patienten mit kleinerem Infarktareal und späterem Eintreffen in der Klinik ggf. ebenso hohe Maximalwerte der Biomarker auftreten können wie bei Patienten mit größerem Infarktareal, die früher in die Klinik kommen. Zudem ist es möglich, dass bei einem sehr späten Ankommen nach dem Ereignis die Werte der biologischen Marker im Blut schon wieder im Fallen sind. Daher kann man allein aus den Werten, ohne Informationen bezüglich der Symptomatik hierbei keine gültige Aussage erwarten.

5.2.7 Gruppenzugehörigkeit

Insgesamt verstarben in Gruppe 1 22,4% der Patienten, in Gruppe 2 waren es nur 15,5%. Außerdem hatten die Todesfälle in Gruppe 1 zu 62,3% eine kardiale Ursache, während es in Gruppe 2 nur in 36,4% waren. Ryan et al. benannten in ihrer Studie verschiedene klinische und angiographische Faktoren, die mit einer erhöhten Letalität einhergehen. Zu den klinischen Aspekten zählen neben der Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, auch ein Alter über 70 Jahre und eine Herz- bzw. Niereninsuffizienz. Die Mortalitätsrate wird zudem beeinflusst durch angiographische Faktoren wie die Ejektionsfraktion, die Größe des bedrohten Myokardareals, Kollateralen, die zum betroffenen Gefäß ziehen und natürlich durch die Art der KHK – also ob es sich um eine Hauptstamm- oder 3-Gefäßerkrankung handelt. All diese Risikofaktoren führen zu höherer Letalität [144].

Nachdem in der vorliegenden Arbeit keine Daten zu angiographischen Gegebenheiten wie Ejektionsfraktion oder Art der Gefäßerkrankung erfasst wurden, da die Krankenakte als Datenquelle in Bezug auf diese Angaben zu unsicher war, kann hierzu keine Aussage gemacht werden. Bei den klinischen Aspekten wurde auf die Faktoren Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen bereits kurz eingegangen. Bei der Geschlechterverteilung fiel auf, dass in unserer Studie zwar 60,1% der Patienten männlich waren, aber in der Nachbeobachtungszeit deutlich mehr Frauen verstarben.

Das Durchschnittsalter lag in unserem Kollektiv in Gruppe 1 etwas höher als in Gruppe 2, auch der Anteil der während der Nachbeobachtungszeit Verstorbenen war in Gruppe 1 größer. Hier ging also ein höheres Patientenalter tatsächlich einher mit einer erhöhten Mortalität, demnach bestätigen sich die Annahmen von Ryan et al.

Auf die Begleiterkrankungen im vorliegenden Kollektiv wurde bereits kurz eingegangen. Im Vergleich zu der Studie von Ryan et al. wurde hier das Vorliegen einer Herzinsuffizienz nicht dokumentiert, dafür das Vorhandensein einer Hyperlipidämie, eines in der Vergangenheit abgelaufenen Myokardinfarkts, eines Hypertonus und eines Diabetes mellitus. Dabei fiel auf, dass in Gruppe 1 zwar die Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes häufiger auftraten, in Gruppe 2 aber nicht nur ein größerer Anteil von niereninsuffizienten Patienten vorlag, sondern auch Hyperlipidämie und vorausgegangene Infarkte häufiger vorkamen. Insgesamt waren die Risikofaktoren in beiden Gruppen relativ ausgeglichen verteilt, sodass man nicht davon ausgehen kann, dass dies der Grund des Mortalitätsunterschiedes ist.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Patienten in Gruppe 1 unseres Kollektivs älter waren, weniger oft invasiv behandelt wurden und im Follow-Up häufiger verstarben. Die Verteilung der Begleiterkrankungen war in beiden Gruppen nahezu ausgeglichen. Bei der Entlassungsmedikation fällt auf, dass eine Therapie mit Statinen in Gruppe 2 etwas häufiger stattfand. Die übrigen Wirkstoffklassen wurden in beiden Gruppen etwa gleich häufig eingesetzt, ASS und Clopidogrel fanden in beiden Gruppen als Standard Verwendung. Im Follow-Up erhielten weniger Patienten aus Gruppe 1 Betablocker und ACE-Hemmer, eine Therapie mit ASS, Clopidogrel und Statinen erfolgte deutlich weniger häufig. Zur Differenzierung des Einflusses der Einzelfaktoren erfolgte eine multivariate Analyse, die Ergebnisse daraus werden unter Punkt 5.4 diskutiert. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand in der Verfügbarkeit und Anwendung der PCI.

Eine vermehrte Anwendung von Koronarinterventionen führt zu geringeren Mortalitätsraten, dies wurde unter anderem durch Studien von Anderson et al. und McKay et al. dargelegt [44, 77]. Diese Ergebnisse entsprechen denen in unserem Kollektiv, denn in Gruppe 2 lag die Rate an durchgeführten Interventionen weit höher als in Gruppe 1. Es fällt dabei auf, dass in Gruppe 2 nicht nur ein sehr viel größerer Anteil an Patienten sofort invasiv behandelt wurde, sondern auch im Intervall mehr Interventionen durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden GP-Blocker in Gruppe 2 sehr viel häufiger eingesetzt. Andererseits liegt nicht nur die Anzahl der Verstorbenen, sondern auch die der kardialen Todesfälle in Gruppe 2 viel niedriger. Man kann aus diesen Sachverhalten schließen, dass die reduzierte Mortalität in Gruppe 2 stark abhängig ist von der Art der Behandlung, sowohl bezüglich der Revaskularisation als auch in Bezug auf die konsequente Thrombozytenaggregationshemmung – ein schneller und effektiver Ansatz hat positive Auswirkungen auf Überleben und Prognose.

5.3 Einflussgrößen auf kombinierten Endpunkt „Ereignis“

Die vorliegende Studie sollte Einflussgrößen auf den kombinierten Endpunkt „Ereignis“ während der Nachbeobachtungszeit eruieren. Dies umfasste sowohl erneute Myokardinfarkte und stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP als auch erneute PTCA's, Bypass-Operationen und inzwischen eingetretene Todesfälle. Bei mehreren Ereignissen im Follow-Up wurde dabei nur das schwerwiegendste gewertet.

5.3.1 Alter

Lopes et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass mit steigendem Alter auch die Komplikationsraten nach ACS zunehmen. Dementsprechend war nicht nur der Anteil der Patienten mit erneuten Infarkten im Verlauf größer, es mussten auch viele notfallmäßige Koronarinterventionen durchgeführt werden. Zudem stieg die Mortalität mit dem Alter deutlich an; dies wurde nicht nur direkt nach einer Behandlung deutlich, sondern auch im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr. Erklärt wurde dies durch eine erhöhte Blutungsneigung bei der Anwendung von Antithrombotika, aber auch Veränderungen in der Hämostase bei Älteren. Die Regenerationskapazität des Endothels ist herabgesetzt und regulatorische endotheliale Proteine, wie Prostacycline, werden nicht mehr in dem nötigen Maß synthetisiert. Insgesamt steigen mit dem Alter ischämische und Blutungskomplikationen nach einem ACS, was zu einer schlechteren Langzeitprognose führt [122].

Auch Halon et al. untersuchten die klinische Präsentation und das Outcome von älteren Patienten, die mit ACS ins Krankenhaus kamen. Sie teilten die Patienten in zwei Gruppen auf: das Alter in der ersten Gruppe lag zwischen 70 und 79 Jahren, die Patienten in der zweiten Gruppe waren über 80 Jahre alt. Nach 2 Jahren lag nicht nur die Mortalität bei der älteren Gruppe höher, es traten auch häufiger Ereignisse im Sinne einer erneuten Krankenhausaufnahme wegen AP auf [123].

Im vorliegenden Kollektiv lag das Durchschnittsalter der Patienten mit Ereignis im Follow-Up bei 73 Jahren. Damit waren sie etwas älter als diejenigen Patienten die während der Nachbeobachtungszeit kein Ereignis hatten, denn diese waren durchschnittlich 72 Jahre alt. Demnach bestätigen sich hier die Ergebnisse der oben angeführten Studien, wonach ein höheres Alter bei ACS-Patienten zu vermehrten Ereignissen im Verlauf führt.

5.3.2 Geschlecht

Wie erwähnt, hat das Geschlecht Einfluss auf Prognose und Letalität nach ACS, was durch verschiedene Studien belegt wird. Laut Ryan et al. hängt dies damit zusammen, dass Frauen häufiger unter Hypertonie und Diabetes mellitus leiden als Männer [144]. Zudem haben Frauen oft atypische Beschwerden wie zum Beispiel Schwindel oder Dyspnoe und kommen später ins Krankenhaus [124, 125].

Anand et al. untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf die Prognose nach einem ACS. Dabei fiel auf, dass Frauen weniger oft invasiv, also per PCI oder Bypass-OP, behandelt wurden. Im Follow-Up fand sich zwar für Frauen keine erhöhte Inzidenz an erneuten Myokardinfarkten oder Todesfällen, allerdings litt ein größerer Anteil von Frauen an wiederkehrender Angina pectoris und musste deshalb im Krankenhaus behandelt werden. Bei Männern lagen häufiger Begleiterkrankungen vor, wie periphere arterielle Verschlusskrankheit oder vorausgegangene Infarkte [130].

Bell et al. untersuchten die erhöhte Krankenhaus-Sterblichkeit von Frauen mit ACS im Vergleich zu Männern. Den Grund für diese erhöhte Mortalität sahen sie in der schwächer ausgeprägten klinischen Präsentation der Symptome. Sie konnten zeigen, dass Frauen nach einer erfolgreichen PCI zwar im Follow-Up häufiger über AP klagten, sich aber seltener einer Bypass-OP unterziehen mussten. Insgesamt haben Frauen mit ACS, die eine PCI erhielten, eine sehr gute Langzeitprognose, die sich kaum von der von Männern unterscheidet. Im Langzeitverlauf mussten bei Frauen sogar weniger oft erneute Revaskularisationen und PCIs vorgenommen werden [132]. Benamer et al. fanden in ihrer Studie eine erhöhte Mortalität von Frauen mit STEMI in der Akutphase, wenn diese nicht per PCI versorgt wurden. Durch eine PCI blieb die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes zwar nach wie vor auf höherem Niveau als bei Männern, die Langzeitprognose wurde durch die Intervention allerdings verbessert [126].

Müller et al. zeigten ebenfalls, dass Frauen nach NSTEMI und früher primärer Reperfusion eine verbesserte Prognose haben. Das weibliche Geschlecht wurde als unabhängiger Risikofaktor für erneuten Myokardinfarkt und Tod im Verlauf identifiziert, weshalb bei Frauen mit ACS eine möglichst frühe PCI anzustreben ist. Durch eine derartige Therapie haben Frauen sogar eine bessere Langzeitprognose als Männer [131].

Insgesamt zeigen die genannten Studien, dass Frauen nach primär überlebtem ACS eine bessere Langzeitprognose haben [126, 131, 132]. Die Ereignisrate für Frauen unseres Kollektiv lag im Follow-Up bei 49,2%, dagegen erlitten 56,8% der Männer während der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis. Insgesamt sieht man auch hier, dass durch eine hohe Rate an Interventionen - wie im untersuchten Kollektiv der Fall - die Langzeitprognose von Frauen verbessert werden kann.

5.3.3 Diagnose

Auch die Diagnose führt bei ACS-Patienten zu einer unterschiedlichen Prognose. Laut Wiviott et al. ist die Prognose für Patienten nach STEMI besonders dann schlecht, wenn sie keine Reperfusion erhalten. Insgesamt ergibt sich für die Mehrzahl der Patienten mit STEMI und NSTEMI aber eine ähnliche Prognose [129]. Ezekowitz et al. stellten allerdings fest, dass STEMI-Patienten trotz Fortschritten in der Therapie weiterhin ein erhöhtes Risiko für Tod, erneuten Myokardinfarkt und Herzversagen haben [133].

In einer Studie von Steg et al. wurden über 11000 ACS-Patienten aus 14 Ländern untersucht, davon 30,0% mit STEMI, 25,0% mit NSTEMI und 38,0% mit IAP. Bei 62,0% der STEMI-Patienten wurde eine Reperfusion durchgeführt. Die Mortalitätsraten zwischen diesen drei Patientengruppen variierten; 7,0% derjenigen mit vorausgegangenem STEMI verstarben, aber nur 6% mit NSTEMI und sogar nur 3,0% der Patienten mit IAP. Auch die Rate an Herzversagen und rezidivierender Angina pectoris war bei den Patienten mit STEMI am größten; insgesamt lag die Ereignisrate der STEMI-Patienten im Vergleich zu denen mit anderen Diagnosen am höchsten [88].

Betrachtet man unser Kollektiv, ergibt sich ein ähnliches Bild. Wurden die Patienten primär wegen instabiler AP in der FWK behandelt, lag die Ereignisrate im Follow-Up bei 44,0%, während sie bei den ehemaligen NSTEMI-Patienten deutlich höher, nämlich bei 60,9% lag. Am höchsten war die Rate der Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit mit 66,4% aber bei den Patienten, die initial mit einem STEMI behandelt wurden. Demnach bestätigen sich die Beobachtungen aus den oben angeführten Studien auch in der vorliegenden, wonach ein Patient mit STEMI ein höheres Risiko für Folgeereignisse aufweist als ACS-Patienten mit einer anderen Diagnose.

5.3.4 Therapie

Für beide Arten der Reperfusion, also PCI und Lyse, konnten O'Connor et al. einen Überlebensvorteil bei STEMI-Patienten eruieren. Mit der Therapie per PCI konnte nicht nur eine reduzierte Mortalitätsrate erreicht werden, sondern auch kardiovaskuläre Ereignisse, wie erneute Myokardinfarkte und Schlaganfälle, vermindert werden [86]. Ähnliches wurde in einer Studie von Gottlieb et al. zum Verlauf von Patienten mit Myokardinfarkt beobachtet. Bei der Hälfte von ihnen wurde eine akute Reperfusion durchgeführt, also eine sofortige Lyse oder PCI. Nach drei Jahren war nicht nur die Mortalität deutlich geringer als bei den konservativ geführten Patienten, auch die Ereignisrate lag niedriger. So erlitten Patienten mit primär invasiver Behandlung im Follow-Up seltener einen kardiogenen Schock, ein Herzversagen oder rezidivierende Ischämien [127].

Damman et al. verglichen eine frühe invasive Strategie bei ACS-Patienten mit einem konservativen Vorgehen. Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen lag dabei bei primär invasivem Vorgehen deutlich niedriger: bei primär mit PCI Behandelten betrug sie 14,8%, wohingegen sie bei den konservativ geführten Patienten bei 17,8% lag. Dies war auf eine geringere Rate von kardiovaskulären Todesfällen und erneuten Myokardinfarkten zurück zu führen [85].

Die Effekte einer frühen invasiven Reperfusion bei Patienten mit ACS im Vergleich zu einer Intervention im Intervall wurden von Ronner et al. untersucht. Sie fanden, dass eine frühe invasive Strategie mit einem verbesserten Langzeitergebnis verbunden ist, allerdings sind im Verlauf häufiger erneute Koronarangiographien nötig. Sie empfahlen daher eine Kombination

der frühen Reperfusion mit einem GP-Blocker. Im Follow-Up sind dann zwar erneute Interventionen nötig, aber die Rate an Myokardinfarkten ist deutlich reduziert und das Gesamtüberleben verbessert. Zudem ist diese Option selbst für Patienten mit hohem Risiko geeignet [75].

Im vorliegenden Kollektiv erlitten 59,1% der Patienten mit sofortiger Intervention ein Ereignis im Follow-Up, bei einer Intervention im Intervall hatten 46,2% in der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis. Dies ergibt durchschnittlich einen Anteil von 52,7%. Bei den Patienten, die primär konservativ behandelt wurden, zeigte sich in 53,6% der Fälle ein Ereignis. Dabei ist zu beachten, dass auch eine erneute stationäre Aufnahme wegen AP während der Nachbeobachtungszeit als Ereignis gewertet wurde. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen also mit denen von Ronner et al. überein; bei einer frühen invasiven Therapie ist das Langzeitergebnis besser, aber das Auftreten eines Ereignisses im Follow-Up wahrscheinlicher, wenn man eine erneute Koronarangiographie in die Betrachtungen einbezieht.

Allerdings ist ebenfalls ersichtlich, dass die Ereignis-Wahrscheinlichkeit höher liegt, wenn keinerlei Intervention erfolgt - dies wiederum bestätigt die Beobachtungen der genannten Studien von Gottlieb, Damman und O'Connor et al. Auch in unserem Kollektiv ergab sich mit durchschnittlich 52,7% eine etwas niedrigere Rate an Ereignissen bei invasiv Behandelten im Vergleich zu rein medikamentös geführten Patienten mit 53,6%.

5.3.5 Zeiten

Beim STEMI gilt der Grundsatz „Zeit ist Myokard“, denn die schnelle Wiedereröffnung eines verschlossenen Koronargefäßes ist von großer Bedeutung für die Prognose. O'Connor et al. empfehlen daher in den aktuellen Richtlinien der AHA die möglichst schnelle Einleitung einer Reperfusion beim ST-Hebungsinfarkt. Eine PCI sollte demnach 90 Minuten nach dem ersten medizinischen Kontakt erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Lyse durchgeführt werden, aber natürlich nur, wenn der Patient keine Kontraindikationen hat. Eine primäre Lyse ist nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn es bis zum Beginn einer PCI große Verzögerungen gibt [86].

Dalby et al. verglichen die Ergebnisse von Patienten mit Myokardinfarkt, die eine sofortige Lyse bekamen oder erst in ein Katheter-Zentrum gebracht wurden, um dort einer invasiven Therapie zugeführt zu werden. Dabei lag die Transferzeit unter 3 Stunden, im Verlauf wurden Ereignisse wie Tod und erneuter Myokardinfarkt erfasst. Es zeigte sich, dass eine PCI bei Myokardinfarkt in Bezug auf Folgeereignisse auch dann noch der sofortigen Lyse überlegen ist, wenn zunächst ein Transport des Patienten erfolgen muss [163]. Auch die DANAMI 2-Studie hatte zeigen können, dass eine PCI-Therapie bei STEMI-Patienten im Vergleich zu einer Lyse Folgeereignisse innerhalb von 30 Tagen nach dem Akutereignis reduziert. Nielsen et al. untersuchten daraufhin die Langzeitergebnisse der Patienten aus dieser Studie – noch 8

Jahre nach einem STEMI traten bei denjenigen Patienten, die mit PCI behandelt wurden, deutlich weniger Folgeereignisse auf als bei denjenigen mit Lysetherapie. Besonders das Risiko für erneute Myokardinfarkte und Tod war nach PCI vermindert. Die Autoren empfahlen daher, dass alle Patienten mit STEMI mittels Koronarintervention behandelt werden sollten. Der Transport in ein Katheter-Zentrum sollte dabei innerhalb von 2 Stunden erfolgen [162]. Allerdings kamen McNamara et al. 2006 zu dem Ergebnis, dass immer noch weniger als die Hälfte aller Patienten mit STEMI in der empfohlenen Zeitspanne eine Reperfusion erhalten. Demnach hat über die letzten Jahre hinweg die Zeit bis zu einer PCI nicht signifikant abgenommen und nur wenige Krankenhäuser haben diesbezüglich Verbesserungen gezeigt [61]. Auch Zahn et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit einer primären PCI im Vergleich zu denjenigen mit Lysetherapie eine längere Prähospitalzeit hatten und eine längere Zeit von Aufnahme im Krankenhaus bis zum Behandlungsbeginn. Dies erscheint logisch, da vor einer Intervention die Vorbereitungszeit aufgrund des größeren Aufwands der Vorbereitungen länger ist als vor einer Lyse. Das ereignisfreie Überleben war allerdings bei den Patienten mit Intervention deutlich besser. Dieser Benefit blieb auch im Langzeitverlauf erhalten [136].

Für Patienten mit NSTEMI zeigten ältere Studien keine Vorteile einer frühen Revaskularisation, sodass man von einer Zeitspanne von bis zu 72 Stunden ausging innerhalb derer eine Intervention ausreichen würde. Durch die Fortschritte der Kathetertechnik und der medikamentösen Begleittherapie, besonders von Clopidogrel und der GP-Blocker, wurde dies revidiert [87, 150]. In diesem Zusammenhang verglichen Sabatine et al. die Ergebnisse der Studien TIMI IIIB (Thrombolysis In Myocardial Infarction) und TACTICS-TIMI 18 (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy) – erstere wurde von 1989 bis 1992 durchgeführt, letztere zwischen 1997 und 1999. Beide lagen zwar fast ein Jahrzehnt auseinander, hatten aber die gleichen Einschlusskriterien und Designs: sie untersuchten den Effekt einer frühen invasiven Therapie bei Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI, also innerhalb der ersten 48h nach Symptombeginn. Dabei wurden bei TACTICS-TIMI 18 allerdings präinterventionell GP-Blocker gegeben und routinemäßig Stents verwendet. Dabei zeigte sich in beiden Studien ein signifikanter Benefit der früh-invasiven Strategie, dies galt für alle Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI unabhängig von ihrem sonstigen Risikoprofil [146].

Auf die Ergebnisse der Studie TACTICS-TIMI 18 beziehen sich auch Cannon et al., sie stellten besonders den Unterschied zwischen einer frühen invasiven oder konservativen Therapie bei Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI heraus. In der Studie wurden 2220 Patienten mit EKG-Veränderungen, erhöhten Biomarkern im Blut oder einer vorbekannten KHK in zwei Gruppen aufgeteilt: eine wurde innerhalb von 4 bis 48h einer Katheterintervention unterzogen, die andere wurde konservativ geführt und nur bei objektiven Nachweis einer wiederkehrenden Ischämie invasiv behandelt. Insgesamt zeigte sich, dass durch eine

sofortige invasive Behandlung das Risiko für Tod, erneute Myokardinfarkte oder erneute stationäre Aufnahmen wegen AP in der Folge deutlich reduziert wird. TACTICS-TIMI 18 konnte zeigen, dass das Risiko sprunghaft ansteigt, wenn eine Intervention bei instabiler AP oder NSTEMI über 48h verzögert wird. Cannon et al. kamen daher zu dem Schluss, dass die früh-invasive Strategie bei Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI breitere Anwendung finden sollte [145, 87].

Sorajja et al. fanden ähnliche Ergebnisse. Sie untersuchten über 7000 Patienten mit NSTEMI, bei denen durchschnittlich 19 Stunden nach Symptombeginn eine PCI erfolgte. Dabei ergab sich für diejenigen Patienten, deren PCI mit einer Verzögerung von über 24 Stunden durchgeführt wurde, ein erhöhtes Risiko für Tod, Myokardinfarkt und erneute stationäre Aufnahmen wegen AP in der Folge. Ein verzögerter Interventionsbeginn wurde damit als signifikanter unabhängiger Risikofaktor für frühe und späte Mortalität und eine schlechtere Prognose für ischämische Ereignisse identifiziert. Eine möglichst schnelle Angiographie und der Versuch einer Revaskularisation sollte demnach bei allen ACS-Patienten Priorität haben [121].

In unserem Kollektiv fielen bei den Zeiten zwischen Symptombeginn und Aufnahme in die FWK sehr hohe Werte von bis zu 504 Stunden auf. Man kann dies mit dem Umstand erklären, dass viele Patienten erst mit großer Verzögerung das Krankenhaus aufsuchten. Für diejenigen Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit ein Ereignis erlitten, lag die durchschnittliche Zeit bis zur Aufnahme bei 45 Stunden; für die Patienten ohne Ereignis lag der Durchschnittswert sogar noch höher. Man kann daher vermuten, dass diejenigen, die bis zum Anruf beim Notarzt und Eintreffen in der Klinik noch länger abgewartet haben, nicht so schwer erkrankt waren wie die Patienten, die eher ins Krankenhaus gebracht werden mussten. Insgesamt lässt sich aufgrund der sehr hohen Werte dieser Erhebung allerdings keine valide Aussage über einen Zusammenhang zwischen den Zeiten zwischen Symptombeginn und Aufnahme in die FWK und der Ereigniswahrscheinlichkeit im Follow-Up treffen.

Ebenso waren die door-to-balloon-Zeiten retrospektiv nicht ausreichend valide zu erfassen, daher wird auf eine Darstellung verzichtet.

5.3.6 Laborwerte

Biologische Marker sind dazu geeignet, das Ausmaß der Myokardschädigung beim ACS abzubilden - besonders Troponin, CK-MB und CK sollten in diesem Zusammenhang bestimmt werden. Stubbs et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein erhöhter Troponinwert bei Aufnahme besonders für STEMI-Patienten ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse und Tod im Verlauf bedeutet - er weist darauf hin, dass Patienten erst spät ins Krankenhaus kommen, denn ein Troponin-Anstieg ist erst ca. 2-3 h nach dem Akutereignis nachweisbar [71]. Auch Kaul et al.

empfehlen für die Risikoabschätzung beim ACS neben der ST-Strecke auf eine Erhöhung der Biomarker, vor allem von Troponin, zu achten [137].

Lemos et al. fanden in ihrer Studie, dass die Werte der Biomarker beim ACS nicht nur eine frühe Diagnose zulassen, sondern auch zur Risikoeinschätzung geeignet ist. Demnach ist eine Enzymerhöhung assoziiert mit einem erhöhten Ereignis- und Mortalitätsrisiko [136]. Der Biomarker CK ist allein für die Routinediagnostik beim ACS nicht geeignet, da er in vielen Geweben des Körpers vorkommt. In Kombination mit CK-MB und Troponin kann er aber durchaus verwendet werden [66].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die von Lemos et al., denn auch in unserem Kollektiv erreichten die Troponinwerte bei Aufnahme in die FWK und im Maximum bei denjenigen Patienten mit Ereignis im Follow-Up signifikant höhere Werte als bei den Patienten, die ereignisfrei blieben. Die Werte der CK bei Aufnahme ergaben keine verwertbaren Ergebnisse, doch die maximalen CK-Werte während des Krankenhausaufenthaltes zeichnen ein deutliches Bild: bei denjenigen Patienten ohne Ereignis im Follow-Up lagen die CK-Maximalwerte signifikant unter den Werten derer, die später ein Ereignis erlitten.

Dies erscheint logisch, denn wie erwähnt kann aus der Höhe der CK-Werte die Größe des Infarktareals abgeschätzt werden. Patienten mit höheren Maxima hatten demnach einen ausgedehnteren Myokardinfarkt erlitten und daher im Verlauf eine schlechtere Prognose mit einem höheren Risiko für Folgeereignisse. Somit decken sich die Ergebnisse von Lemos und Kaul et al. mit denen der vorliegenden Studie.

5.3.7 Gruppenzugehörigkeit

Die Patienten in Gruppe 1 unseres Kollektivs waren älter und wurden weniger oft invasiv behandelt, Ereignisse kamen während der Nachbeobachtungszeit in Gruppe 1 mit 58% deutlich häufiger vor als in Gruppe 2 mit 50,6%. Auf die Begleiterkrankungen im vorliegenden Kollektiv wurde bereits eingegangen, insgesamt lag in beiden Gruppen eine relativ ausgeglichene Verteilung der Risikofaktoren vor.

In unserem Kollektiv lag der Männeranteil in beiden Gruppen höher als der der Frauen, in Gruppe 1 betrug er 59,6% und in Gruppe 2 60,4%. Bei der Verteilung der Ereignisse im Follow-Up nach Geschlechtern findet sich - entsprechend der dargelegten Studien - eine erhöhte Ereignisrate bei den Männern. In Gruppe 2 wäre demnach wegen des geringfügig höheren Anteils an Männern auch eine erhöhte Rate an Ereignissen im Verlauf zu erwarten. Dies ist jedoch nicht der Fall, was man mit der verbesserten initialen Therapie und optimierten Thrombozytenaggregationshemmung in Gruppe 2 erklären kann.

Es fällt auf, dass Gruppe 2 einen höheren Anteil an STEMI-Patienten aufweist als Gruppe 1 – nach den angeführten Studienergebnissen müsste die Ereignisrate im Follow-Up in Gruppe 2

demnach höher liegen. Die Tatsache dass dies nicht zutrifft, spricht ebenfalls für eine verbesserte Behandlung dieser Patienten.

Vor allem in der Therapie gibt es Unterschiede bei beiden Gruppen. In Gruppe 2 wurden signifikant mehr Patienten sofort invasiv behandelt und GP-Blocker wurden sehr viel häufiger eingesetzt. Auch der Anteil an Interventionen im Intervall lag signifikant höher als in Gruppe 1. Zu beachten ist dabei, dass erneute Koronarangiographien während des Follow-Up als Ereignis gesehen wurden und diese sind wie dargelegt bei einer frühen Intervention wahrscheinlicher.

Bei der Entlassungsmedikation fand eine Therapie mit Statinen in Gruppe 2 etwas häufiger statt. Die übrigen Wirkstoffklassen wurden in beiden Gruppen etwa gleich häufig eingesetzt, ASS und Clopidogrel fanden in beiden Gruppen als Standard Verwendung. Im Follow-Up erhielten mehr Patienten aus Gruppe 2 Betablocker und ACE-Hemmer, eine Therapie mit ASS, Clopidogrel und Statinen erfolgte signifikant häufiger. Zur Differenzierung des Einflusses der Einzelfaktoren erfolgte eine multivariate Analyse, die Ergebnisse finden sich im folgenden. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand in der Verfügbarkeit und Anwendung der PCI. Entsprechend sind durch die konsequente Umsetzung von aktuellen Therapieempfehlungen - also eine frühe invasive Strategie in Kombination mit GP-Blockern - die Langzeitergebnisse in Gruppe 2 bezüglich der Ereignisrate im Follow-Up besser als die in Gruppe 1.

5.4 Multivariate Analysen

Durch das multivariate Verfahren der Cox-Regression wird die Abhängigkeit einer Variablen und damit die Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts in Abhängigkeit von anderen unabhängigen Parametern untersucht.

5.4.1 Tod

Für die Zielgröße „Tod“ wurden 665 von 739 Patienten einbezogen. Als unabhängiger Risikofaktor der Mortalität konnten neben höherem Alter, auch die Diagnose STEMI und NSTEMI sowie eine konservative Therapie identifiziert werden.

Dabei fiel auf, dass das Risiko zu sterben steigt, je älter ein Patient ist - es erhöht sich pro Jahr um den Faktor 1,073. Dies ist im Vergleich mit Werten von Halon et al. etwas weniger - sie verglichen die Langzeitergebnisse einer Gruppe von ACS-Patienten zwischen 70 und 79 Jahren mit einer Gruppe über 80-Jähriger. Die Älteren zeigten bezüglich des Überlebens deutlich schlechtere Ergebnisse, pro Jahr erhöhte sich das Risiko zu sterben dabei um den Faktor 2,3 [123].

Auch bei primär erlittenem STEMI war das Sterberisiko im vorliegenden Kollektiv um den Faktor 3,440 erhöht. Dieser Wert liegt deutlich höher als in der Studie von Sorajja et al., sie untersuchten den Einfluss der Diagnose auf die Sterblichkeit 30 Tage und ein Jahr nach ACS.

Dabei zeigte sich eine Erhöhung des Sterberisikos bei STEMI um den Faktor 1,72 nach 30 Tagen und um den Faktor 1,51 nach einem Jahr [121].

Die Diagnose NSTEMI stellte sich ebenso als Risikofaktor für Todesfälle im Verlauf heraus - das Sterberisiko lag bei dieser Diagnose um den Faktor 2,076 höher. Dies korreliert mit den Ergebnissen von Garcia-Garcia et al. Sie fanden bei NSTEMI-Patienten eine erheblich erhöhte Mortalitätsrate nach 7 Jahren, das Risiko war dabei um den Faktor 1,31 erhöht und liegt damit etwas niedriger als in unserem Kollektiv [155].

Zudem zeigte sich, dass das Risiko zu sterben mit einer sofort invasiven Behandlung um den Faktor 0,558 sinkt - es ist demnach mit invasiver Therapie nur noch 0,588 mal so hoch wie mit konservativer. Dies korreliert mit den Aussagen der Literatur: Gottlieb et al. beobachteten eine signifikant niedrigere Mortalität bei durchgeführter Intervention nach ACS bei einem Follow-Up von 30 Tagen bis 3 Jahren. Im Vergleich zu den Patienten ohne Intervention lag die Sterberate bei durchgeführter Intervention um den Faktor 0,53 niedriger. Dies entspricht nahezu der Rate in unserem Kollektiv [127]. Rupprecht et al. bestätigten dies, auch sie fanden eine signifikant niedrigere 10-Jahres-Mortalität für ACS-Patienten mit primärer Intervention [154].

5.4.2 Ereignis

Für die Zielgröße „Ereignis“ wurden 650 Patienten einbezogen, dies umfasste während der Nachbeobachtungszeit eingetretene Todesfälle, erneute Myokardinfarkte sowie stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP, erneute PTCA's oder Bypass-Operationen. Als unabhängige Einflussgrößen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Follow-Up zeigten sich in den multivariaten Analysen sowohl ein höheres Alter als auch die Diagnosen STEMI und NSTEMI.

Ein höheres Lebensalter bewirkte in unserer Studie einen Anstieg des Ereignis-Risikos um den Faktor 1,013 pro Jahr. In einer Studie von Halon et al. wurde der Einfluss des Alters bei ACS-Patienten in Bezug auf klinische Präsentation und Outcome untersucht. Dabei traten bei älteren Patienten nach 16 Monaten Nachbeobachtungszeit signifikant häufiger Ereignisse auf, im Sinne einer erneuten Krankenhausaufnahme wegen AP oder Todesfälle. Pro Jahr stieg das Risiko für ein derartiges Ereignis dabei um den Faktor 1,3 und ist somit vergleichbar mit dem Anstieg im vorliegenden Kollektiv [123].

Für Patienten mit der Diagnose STEMI ist das Risiko für ein Folgeereignis während der Nachbeobachtungszeit ebenfalls erhöht, hierbei um den Faktor 1,744. Dies korreliert mit den Ergebnissen von Sorajja et al. Sie fanden einen Anstieg des Risikos für Ereignisse wie Tod oder erneuter Myokardinfarkt um den Faktor 1,22 30 Tage nach dem Erstereignis und um den Faktor 1,17 nach einem Jahr für STEMI-Patienten [121].

Auch mit der Diagnose NSTEMI liegt das Ereignis-Risiko höher, im vorliegenden Kollektiv um den Faktor 1,509. Ähnliche Ergebnisse erhielten Sorajja et al., denn auch für einen Anstieg

der Biomarker ohne ST-Hebung im Sinne eines NSTEMI konnten sie die Zunahme des Risikos für ein Ereignis wie Tod oder erneuten Myokardinfarkt zeigen – nach 30 Tagen lag dieses um den Faktor 1,4 höher und nach einem Jahr sogar um 1,42 [121].

5.5 Überlebenszeitanalysen

Die Ermittlung der Gesamtüberlebensrate sowie der ereignisfreien Überlebensrate erfolgte durch eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode. Dabei ist es möglich, spezielle Überlebens- oder Ereignisraten nach einem bestimmten Zeitraum abzulesen [166].

5.5.1 Gesamtüberlebensrate

Die aus unserem Datenmaterial nach der Kaplan-Meier-Methode eruierte 1-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 85,4%, die allgemeine 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 79,1%.

Gottlieb et al. verglichen in Ihrer Studie die Ergebnisse von ACS-Patienten, die mittels Reperfusion, also PCI oder Lyse behandelt wurden mit denen von konservativ behandelten. Die 1-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit akuter Reperfusionstherapie war dabei 85,1% und die 3-Jahres-Überlebensrate 78,1%. Für die ACS-Patienten, die primär eine konservative Behandlung erhalten hatten, lag sowohl die 1-Jahres- als auch die 3-Jahres-Überlebensrate signifikant niedriger [127]. In der Studie von Montalescot et al. wurden die Langzeitergebnisse von STEMI- und NSTEMI-Patienten verglichen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 91,0% für Patienten mit STEMI, wohingegen sie bei der Diagnose NSTEMI nur bei 88,4% lag und somit im Gesamtkollektiv bei 90,3% [164].

Villanueva-Benito et al. beleuchteten die Prognose von älteren NSTEMI-Patienten - also ab einem Alter von 85 Jahren - die entweder invasiv oder konservativ behandelt wurden. Dabei zeigte sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 58,0% bei den Patienten die initial eine invasive Therapie bekamen. Bei denjenigen, die primär konservativ geführt wurden, lag die 3-Jahres-Überlebensrate mit 43,9% signifikant niedriger [165].

Verglichen mit den Daten von Gottlieb et al. fällt auf, dass sich in unserem Kollektiv nahezu gleiche Überlebensraten finden. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im Vergleich zu der Studie von Montalescot et al. etwas niedriger. Betrachtet man die 3-Jahres-Überlebensraten von Villanueva-Benito et al., so erscheint bemerkenswert, dass diese deutlich niedriger liegen als im vorliegenden Kollektiv. Man kann dies mit dem höheren Durchschnittsalter begründen, denn in unserer Studie lag dieses bei 72 Jahren, wohingegen die Studie von Villanueva-Benito et al. nur Patienten über 85 Jahre einschloss. Im Vergleich mit den Daten der genannten Studien weist unser Kollektiv somit insgesamt vergleichbare und durchaus günstige Ergebnisse auf.

5.5.2 Ereignisfreies Überleben

Im vorliegenden Kollektiv umfasste die Zielgröße „Ereignis“ während der Nachbeobachtungszeit eingetretene Todesfälle, erneute Myokardinfarkte sowie stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP, erneute PTCA's oder Bypass-Operationen. Die nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelte Wahrscheinlichkeit, ein Jahr nach dem Erstereignis ohne erneutes Ereignis zu sein, betrug im vorliegenden Kollektiv 59,6% - somit betrug die 1-Jahres-Ereignisrate 40,4%. Nach drei Jahren lag die eruierte Wahrscheinlichkeit ohne erneutes Ereignis zu bleiben bei 39,1% und damit die 3-Jahres-Ereignisrate bei 60,9%.

Buszman et al. untersuchten die Langzeitprognose von ACS-Patienten, die eine PCI der LCA erhalten hatten. Dabei wurde ein Ereignis definiert als Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Revaskularisation oder Stentthrombose. Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr ohne erneutes Ereignis zu sein, lag bei 81,5% und damit die 1-Jahres-Ereignisrate bei 18,5% [113].

In der Studie von Villanueva-Benito et al. wurde die Prognose von NSTEMI-Patienten über 85 Jahren verglichen, die entweder invasiv oder konservativ behandelt wurden. Als Ereignis wurde Tod, erneuter Myokardinfarkt, stationäre Aufnahme wegen erneuter AP, erneute PTCA oder Apoplex gewertet. Ohne Ereignis waren dabei nach 3 Jahren noch 48,7% der Patienten, die primär invasiv behandelt wurden und 27,0% derjenigen, die initial konservativ therapiert wurden. Die 3-Jahre-Ereignisrate lag somit bei 51,3% bei den invasiv und 73,0% bei den konservativ Behandelten [165].

In unserem Kollektiv war die 1-Jahres-Ereignisrate im Vergleich zu Buszman et al. deutlich höher - was damit begründet werden kann, dass Buszman et al. STEMI-Patienten aus ihren Betrachtungen ausnahmen. Im Vergleich mit den Daten von Villanueva-Benito et al. lag die 3-Jahres-Ereignisrate in der vorliegenden Studie in etwa auf gleichem Niveau. Insgesamt kann damit festgehalten werden, dass im vorliegenden Kollektiv im Vergleich mit den genannten Studien vergleichbare Ergebnisse eruiert werden konnten.

6. Zusammenfassung

Die perkutane Koronarintervention als effektive Therapieoption der koronaren Herzerkrankung hat sich mittlerweile als häufigste invasive Behandlungsform etabliert und damit die chirurgische Revaskularisierung abgelöst. Bei ACS ist sie Therapie der Wahl und sollte möglichst flächendeckend verfügbar sein, daher bilden viele Krankenhäuser Netzwerke. Die Zeit bis zu einem Behandlungsbeginn kann durch längere Transportwege in Zentren und insbesondere passagere Aufnahme in ein Krankenhaus ohne die Möglichkeit zur Durchführung einer Koronarangiographie jedoch verlängert werden.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss einer lokalen 24h-Herkatheterbereitschaft in der Frankenwaldklinik Kronach auf Therapie und Prognose von ACS-Patienten zu untersuchen. Dabei wurde der klinische Status von 739 Patienten retrospektiv analysiert und die Ereignisse erneuter Myokardinfarkt, erneute PTCA oder Bypass-Operation sowie stationäre Aufnahme wegen erneuter AP und Todesfälle dokumentiert. Patienten mit Erstbehandlung im Zeitraum von 01. März 2006 bis 01. März 2007 bildeten Gruppe 1. Koronarinterventionen waren zu diesem Zeitpunkt über eine assoziierte kardiologische Praxis möglich oder nach Verlegung in das Klinikum Coburg. Diejenigen Patienten mit einer Therapie zwischen 01. Juni 2007 bis 30. Juni 2008 wurden in Gruppe 2 zusammengefasst. Koronarinterventionen wurden direkt in der FWK ausgeführt. Daraufhin wurden Differenzen zwischen beiden Gruppen betreffend Todesfälle und Ereignisse im Verlauf ermittelt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 15,57 Monate.

Betrachtete man die Einflussgrößen auf Todesfälle im Follow-Up, war zu erkennen, dass Zugehörigkeit zu Gruppe 1, Diagnose NSTEMI oder STEMI, keine Intervention, höheres Lebensalter und Infarktgröße, ausgedrückt durch erhöhte Werte der Biomarker im Blut, eine erhöhte Mortalität bedingten. Unterschied man die Todesfälle im Follow-Up nach Gruppen, fiel auf, dass in Gruppe 2 ebenso viele Patienten nach primärer Diagnose IAP verstarben wie in Gruppe 1. Die Todesfälle bei den initial mit NSTEMI oder STEMI Behandelten waren signifikant weniger - insgesamt gab es in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant weniger Todesfälle bei mehr Interventionen.

Auch bei den Parametern mit Einfluss auf den kombinierten Endpunkt „Ereignis“ während der Nachbeobachtungszeit war ein höheres Alter und erhöhte Laborwerte augenfällig, zusätzlich bedingten die Diagnosen NSTEMI und STEMI sowie männliches Geschlecht ein größeres Ereignisrisiko. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis im Follow-Up war nach sofort invasiver Therapie höher als nach konservativer oder im Intervall invasiver Behandlung. Dabei ist allerdings zu beachten, dass eine erneute stationäre Aufnahme wegen AP im Verlauf ebenfalls als Ereignis gewertet wurde. Sofort invasiv wurden vor allem STEMI-Patienten behandelt, während es im Intervall vor allem Patienten mit IAP waren - insgesamt hatten Patienten mit invasiver Behandlung eine bessere Prognose.

Durch direkte Gruppenvergleiche wurden die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar. Bei der Verteilung der Diagnosen fiel auf, dass in Gruppe 2 ein signifikant größerer Patientenanteil als in Gruppe 1 primär an IAP oder einem STEMI litt, in Gruppe 1 kam ein NSTEMI signifikant häufiger vor. Das Vorliegen von Risikofaktoren war in beiden Gruppen nahezu gleich. Bei der Begleitmedikation fand eine Therapie mit Statinen und GP-Blockern in Gruppe 2 häufiger statt. Die übrigen Wirkstoffklassen wurden in beiden Gruppen etwa gleich häufig eingesetzt, ASS und Clopidogrel fanden in beiden Gruppen als Standard Verwendung. Auffallend war, dass die Patienten aus Gruppe 2 im Follow-Up alle Wirkstoffklassen häufiger erhielten - damit wurde den aktuellen Therapieempfehlungen nach den Leitlinien besser entsprochen als dies bei den Patienten der Gruppe 1 der Fall war.

Die Laborparameter ergaben ein deutliches Bild; in Gruppe 2 erreichten die Troponinwerte während des Aufenthaltes in der FWK höhere Maximalwerte als in Gruppe 1 und auch die CK-Maxima lagen höher. Man kann daraus ableiten, dass die Infarktareale in Gruppe 2 größer waren als in Gruppe 1. Durch die bessere Verfügbarkeit der Koronarintervention in Gruppe 2 bedingt, unterschieden sich in beiden Gruppen auch die Therapieoptionen: mit 50,8% wurden signifikant mehr Patienten in Gruppe 2 sofort invasiv behandelt als in Gruppe 1 mit 33,0%. Auch eine Intervention im Intervall wurde in Gruppe 2 mit 34,7% gegenüber 24,0% in Gruppe 1 signifikant häufiger durchgeführt.

Betrachtete man die Ereignisse im Follow-Up nach Gruppen getrennt, so waren in beiden nahezu gleich viele Bypass-Operationen und stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP nötig. In Gruppe 2 wurden signifikant mehr PTCAs während der Nachbeobachtungszeit durchgeführt, allerdings kam es seltener zu Myokardinfarkten. Insgesamt traten in Gruppe 2 im Follow-Up seltener Ereignisse auf: die Ereignisrate lag mit 50,6% in Gruppe 2 tendenziell niedriger als in Gruppe 1 mit 58,0%.

Als wesentliches Ergebnis zeigte die vorliegende Untersuchung, dass in Gruppe 2 ein signifikant geringerer Patientenanteil verstarb: hier waren es nur 15,5%, während in Gruppe 1 22,4% starben. Zudem waren besonders kardiale Todesursachen in Gruppe 2 signifikant seltener: nur 36,4% der Patienten starben aus kardialen Gründen, dagegen waren es in Gruppe 1 62,3%.

Durch das multivariate Verfahren der Cox-Regression konnten als unabhängige Risikofaktoren für Mortalität höheres Alter, die Diagnose STEMI und NSTEMI sowie eine konservative Therapie identifiziert werden. Als unabhängige Einflussgrößen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Follow-Up zeigten sich höheres Alter und die Diagnosen STEMI und NSTEMI. Die nach der Kaplan-Meier-Methode eruierte 1-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 85,4%, die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 79,1%. Die nach der gleichen Methode ermittelte 1-Jahres-Ereignisrate lag bei 40,4%, die 3-Jahres-Ereignisrate bei 60,9%.

Das Risiko für Tod, erneute Myokardinfarkte oder erneute stationäre Aufnahmen wegen AP in der Folge steigt sprunghaft, wenn bei instabiler AP oder NSTEMI eine Intervention erst nach mehr als 48h durchgeführt wird. Ist eine Koronarintervention demnach vor Ort möglich, sollte sie so schnell wie möglich durchgeführt werden. Steht diese Möglichkeit nicht zur Verfügung, ist eine Verlegung in eine Klinik mit 24h-Herzkatheterbereitschaft notwendig. Optimal ist demnach eine 24h-Herzkatheterbereitschaft in der nächsten erreichbaren Klinik. Sofern eine Notfall-PCI bei ACS in dieser Klinik nicht erfolgen kann, sollten betroffene Patienten in dieser Klinik nicht vorgestellt werden. Sie sind dann direkt in die nächste Klinik mit Herzkatheterbereitschaft zu bringen, denn nur so können Zeitverluste vermieden werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass durch die im Jahr 2007 eingeführte lokale 24h-Herzkatheterbereitschaft in der FWK aktuelle Therapieempfehlungen konsequenter umgesetzt werden können. Eine Koronarintervention ist auf diese Weise vor Ort und damit innerhalb von kürzerer Zeit möglich. Dadurch konnte die Prognose verbessert werden - dies konnte die vorliegende Studie sowohl für Todesfälle als auch für Ereignisse nach durchgemachtem ACS darlegen.

Die Langzeitergebnisse von ACS-Patienten konnten durch die lokale 24h-Herzkatheterbereitschaft in der FWK optimiert werden. Für die Zukunft kann man sich die Einführung ähnlicher Projekte in anderen ländlichen Gebieten nur wünschen.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Homepage des statistischen Bundesamtes: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09_344_232,templateId=renderPrint.psml
- [2] Herold G: Innere Medizin, Köln, 2007
- [3] Giannitsis E, Katus HA: Management des akuten Koronarsyndroms, Thieme Verlag, Stuttgart 2007
- [4] Stingl W, Ärzte Zeitung online: Bypass oder PTCA? Das entscheidet die Herzkonferenz, 16.04.2008
- [5] Overbeck P, Ärzte Zeitung online: Herzbericht: Sterberate Herzkranker sinkt weiter, 08.10.2007
- [6] Thews G, Mutschler E, Vaupel P: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1999
- [7] Silbernagel S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme Verlag, Stuttgart 1998
- [8] Bestehorn HP: Interventionelle Kardiologie, Thieme Verlag, Stuttgart 2001
- [9] Baenkler et al: Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme Verlag, Stuttgart 2007
- [10] Dietz R, Rauch B: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). Z Kardiol 2003 Jun; 92(6): Seite 501-521
- [11] Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr: ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography), developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation. 1999 May 4; 99 (17): Seite 2345-2357
- [12] Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. Circulation. 2002 Jan 22; 105 (3): Seite 310 - 5
- [13] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr: American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronar Angioplasty. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines) - Executive Summary. Circulation. 2001 Jun 19; 103: Seite 3019-3041

- [14] Overbeck P, Ärztezeitung online: Frühe invasive Therapie ist bei Infarkt die beste Strategie. 25.03.2010
- [15] Rödder D, Lehmann M, Ärzte Zeitung online: Plädoyer für primäre PTCA auch bei 80jährigen Herzinfarkt-Patienten. 05.04.2005
- [16] Geisler T, Medizinische Klinik III / Klinik für Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Eberhard-Karls Universität Tübingen: „Clopidogrel – Warum ist die Therapie bei Stent-Patienten so wichtig und was tun bei mangelhaftem Ansprechen?“ 27.08.2003
- [17] The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with Tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban für Outcomes and Restenosis. *Circulation*. 1997 Sep 2; 96: Seite 1445-1453
- [18] Gravanis MB, Roubin GS: Histopathologic phenomena at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the problem of restenosis. *Hum Pathol*. 1989 May; 20(5): Seite 477-85
- [19] Losordo DW, Isner JM, Diaz-Sandoval LJ: Endothelial Recovery - The Next Target in Restenosis Prevention. *Circulation*. 2003; 107: Seite 2635 – 2637
- [20] Hollman J, Gruentzig AR, Douglas JS Jr, King SB, Ischinger T, Meier B: Acute occlusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty--a new approach. *Circulation* 1983; 68: Seite 725-732
- [21] Jeremias A, Kutscher S, Haude M, Heinen D, Baumgart D, Herrmann J, Erbel R: Chest pain after coronary interventional procedures – Incidence and Pathophysiology . *Herz*. 1999 Apr 2, Volume 24, Number 2, Seite 126-131
- [22] Eggebrecht H, Ritzel A, von Birgelen C, Schermund A, Naber C, Böse D, Baumgart D, Bartel T, Haude M, Erbel R: Akut- und Langzeitergebnisse nach Koronarperforation im Rahmen perkutaner Katheterinterventionen. *Zeitschrift für Kardiologie*, Oktober 2004, Volume 93, Number 10, Seite 791-798
- [23] Welge D, Haude M, von Birgelen C, Liu F, Altmann C, Ge J, Erbel R: Versorgung einer Koronarperforation nach perkutaner Ballonangioplastie mit einem neuen Membranstent. *Zeitschrift für Kardiologie*, Dezember 1998, Volume 87, Number 12, Seite 948-953
- [24] Raab RW, Vosshenrich R, Fischer U, Funke M, Grabbe E: Intramurale Hämatome der Aorta. *Der Radiologe*, August 2001, Volume 41, Number 8, Seite 653 – 659
- [25] Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ: Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *Am Coll Cardiol*, 1992; 19: Seite 926-935
- [26] Heintzen MP, Schumacher T, Rath J, Ganschow U, Schoebel FC, Grabitz K, Vester EG, Leschke M, Köhler M, Strauer BE: Inzidenz und Therapie peripherer arterieller Gefäßkomplikationen nach Herzkatheteruntersuchungen. *Zeitschrift für Kardiologie*, April 1997, Volume 86, Number 4, Seite 264-272

- [27] Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Campbell A, Chuang YC, Clark C, Merritt AJ, Bucher TA, Leon MB: Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation*. 1993; 88, Seite: 1569-1578
- [28] Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators - Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*, 1999; 341: Seite 625-34
- [29] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S: Clinical Investigations - 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 Sept 22; 108: Seite 1682-1687
- [30] Cui W, Liu F, Li Z, Xie RG, Yang XC, Liu J: Bedtime Administration of Aspirin and Clopidogrel May Have Better Anti-platelet Effects in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2009; 120: Seite 1170
- [31] Huynh T, Thérroux P, Bogaty P, Nasmith J, Solymoss S: Clinical Investigation and Reports - Aspirin, Warfarin, or the Combination for Secondary Prevention of Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndromes and Prior Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 2001; 103: Seite 3069-3074
- [32] Donahoe SM, Stewart GC; Carolyn H McCabe; Sabina A Murphy; Amy Shui; C. M Gibson; Christopher P Cannon; Elliott M Antman: Secondary Prevention After ACS: Risk Stratification and Therapy - The Impact of Diabetes on Mortality in Acute Coronary Syndromes: An Analysis of 62,035 Patients from the TIMI Study Group. *Circulation* 2006; 114, Seite 649
- [33] Rödder D, *Ärztezeitung online*: Beim akuten Koronarsyndrom sofort Clopidogrel, 10.09.2007
- [34] Beate Grübler, *Ärztezeitung online*: Pluspunkte für Tirofiban bei Diabetes-Kranken mit Koronarsyndrom, 25.04.2006
- [35] Braunwald E: Application of Current Guidelines to the Management of Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108, Seite 28-37
- [36] Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA: Clinical Investigation and Reports - Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003 Feb 17;107: Seite 966-972
- [37] Cresci S, Jones PG, Marsh S, Lanfear DE, Garsa A, Courtois M, Weinheimer CJ, Kelly DP, McLeod HL, Spertus JA: Genotype and Response to Treatment During and After ACS. PPARA Genotype is Associated with Differential Response to Beta-Blocker Therapy in Patients Following Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2006; 114: Seite 789

- [38] de Peuter OR, Lussana F, Kamphuisen PW: Prognosis and Pharmacologic Therapy in ACS. Effects of Selective and Non-Selective Beta-Blockers on Cardiovascular Risk in Patients with Heart Failure or Acute Coronary Syndrome: a Meta-Analysis. *Circulation* 2007; 116: Seite 723
- [39] Lanfear D, Jones PG, Marsh S, Beitelshes AL, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA: Genotype and Response to Treatment During and After ACS. Genetic Polymorphisms in the ACE Gene and the GJA4 Gene Modify ACE-inhibitor Efficacy in Post-ACS Patients, *Circulation* 2006; 114: Seite 789
- [40] Kereiakes DJ: Adjunctive Pharmacotherapy before Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: The Role of Modulating Inflammation. *Circulation* 2003; 108: Seite 22-27
- [41] Zegner M, Podesser B, Koci G, Weisser J, Hallström S, Schima H, Wollenek G: Evaluation of the influences of ramiprilat on the reperfusion - Studied on the isolated working-heart model. *European Surgery*, Volume 28, Number 6 / Dezember 1996, Seite 343-346
- [42] Miyauchi K, Daida H, Kimura T, Hiro T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M: Acute Coronary Syndromes. Effect of Statin on Serum Matrix Metalloproteinase Levels as a Sign of Plaque Regression in Patients With Acute Coronary Syndrome: Subanalysis of JAPAN ACS Study. *Circulation* 2009; 120: Seite 937
- [43] Spin JM, Vagelos RH: Early use of statins in acute coronary syndromes. *Current Atherosclerosis Reports*, Volume 5, Number 1 / Januar 2003, Seite 44-51
- [44] Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS: A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry (ACC–NCDR). *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: Seite 1096-1103
- [45] White HD, Willerson JT: We Must Use the Knowledge That We Have to Treat Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2004;109: Seite 698-700
- [46] Smith SC, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA: AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104: Seite 1577
- [47] Mercado N, Boersma E, Wijns W, Gersh BJ, Morillo CA, de Valk V, van Es GA, Grobbee DE, Serruys PW: Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis. A comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: Seite 645-652

- [48] Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D'Agostino RB: Trends in the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus From the 1970s to the 1990s. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006; 113: Seite 2914-2918
- [49] Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF: Are Patients With Renal Failure Good Candidates for Percutaneous Coronary Revascularization in the New Device Era? *Circulation*. 2000; 102: Seite 2966
- [50] Szczech LA, Best PJ, Crowley E, Brooks MM, Berger PB, Bittner V, Gersh BJ, Jones R, Califf RM, Ting HH, Whitlow PJ, Detre KM, Holmes D: Outcomes of Patients With Chronic Renal Insufficiency in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation*. 2002; 105: Seite 2253
- [51] Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD: Impact of Renal Insufficiency in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003; 108: Seite 2769
- [52] Sherwood MW, Morrow DA, Scirica BM, Jiang S, Bode C, Rifai N, Gerszten RE, Cannon CP, Braunwald E, Sabatine MS: Baseline Troponin Levels Predict 30 Day CV Mortality in STEMI Independent of Clinical and Electrocardiographic Factors: Analysis from CLARITY-TIMI 28. *Circulation*. 2008; 118: Seite 636
- [53] Kalinczuk L, Przulski J, Pregowski J, Kruk M, Piwowarczyk A, Kaczmarska E, Petryka J, Nicinska B, Chreptowicz U, Ciszewski M, Chmielak Z, Demkow M, Witkowski A, Ruzyllo W: Impact of Circadian Rhythm of STEMI Onset on the Myocardial Tissue-reperfusion after Primary PCI. *Circulation*. 2006; 114:II, Seite 514
- [54] Maier SK, Ahlersmann D, Jung J, Fleischmann C, Werner GS, Maier LS, Olbrich HG, Hilgers R, Keating FK, Scholz KH: Reduced Contact-to-Balloon Time in ST Elevation Myocardial Infarction as a Consequence of Formalized Data Analysis and Feedback: One-Year Results of the German Multicenter FITT-STEMI-Trial. *Circulation*. 2009; 120: Seite 869
- [55] Tamhane UU, Meier P, Chetcuti S, Grossman PM, Gurm HS: GP IIb/IIIa Inhibitors During Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2009; 120, Seite 1144
- [56] Thanavaro S, Kleiger RE, Province MA, Hubert JW, Miller JP, Krone RJ, Oliver GC: Effect of infarct location on the in-hospital prognosis of patients with first transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1982; 66: Seite 742-747
- [57] Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, Bonan R, Muramatsu T, Jain AC, Suarez de Lezo J, Yun Cho S, Kern M, Meredith IT, Cohen D, Moussa I, Colombo A. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting INternational Investigation): Randomized Comparison of Elective Stent Implantation and Coronary Balloon Angioplasty Guided by Online Quantitative Angiography and Intracoronary Doppler. *Circulation*. 2000; 102: Seite 2938-2944

- [58] Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, Ewen K: Richtlinien der interventionellen Koronartherapie herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie von (Vorsitzender: Prof. Dr. med. Erdmann, Köln). [online]. URL: <http://www.dgk.org/leitlinien/InterventionelleKoronartherapie.html>
- [59] Jäger D, Schlenker J, Stadler R: Problem prähospitaler Logistik beim akuten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und akuten Koronarsyndrom oder Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI). *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2004; Volume 41, Number 4, 221-226
- [60] Bradley EH, Nallamothu BK, Herrin J, Ting HH, Stern AF, Nembhard IM, Yuan CT, Green JC, Kline-Rogers E, Wang Y, Curtis YP, Webster TR, Masoudi A, Fonarow GC, Brush JE, Krumholz HM: National Efforts to Improve Door-to-Balloon Time. Results From the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: Seite 2423-2429
- [61] McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Portnay EL, Curtis JP, Wang Y, Magid DJ, Blaney M, Krumholz HM: Hospital Improvement in Time to Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction, 1999 to 2002. *J AM Coll Cardiol*, 2006; 47, Seite 45-51
- [62] Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, Kent KM, Gruentzig AR, Detre KM, Passamani ER: Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation*. 1985; 71: Seite 90-97
- [63] Bourassa MG, Knatterud GL, Pepine CJ, Sopko G, Rogers WJ, Geller NL, Dyrda I, Forman SA, Chaitman BR, Sharaf B, Davies RF, Conti CR: Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Improvement of Cardiac Ischemia at 1 Year After PTCA and CABG. *Circulation*. 1995; 92: Seite 1-7
- [64] Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA: Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: Seite 907-914
- [65] Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA: Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: Seite 1161-1170
- [66] Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, Simoons M, Tendera M: Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: Seite 959-969
- [67] Fox R: Cardiovascular News. Myocardial Infarction Redefined. *Circulation*. 2000; 102: Seite 9023
- [68] James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L: 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. A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation*. 2003; 108: Seite 275

[69] Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE: Extensive Troponin I and T Modification Detected in Serum From Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000; 102: Seite 1221

[70] Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R: Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999; 99: Seite 1671-1677

[71] Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M: Prognostic Significance of Admission Troponin T Concentrations in Patients With Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996; 94: Seite 1291-1297

[72] Bussmann WD, Passek D, Seidel W, Kaltenbach M: Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation*. 1981; 63: Seite 615-622

[73] Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Hartigan PM, Dada M, Teo KK, O'Rourke KA, Weintraub WS, Boden WE: Impact of PCI in Patients with Recent Onset Severe Angina or Stabilized ACS Treated with Optimal Medical Therapy: a COURAGE Trial High Risk Subset. *Circulation*. 2007; 116: Seite 667

[74] Ray KK, Cannon CP: The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: Seite 1425-1433

[75] Ronner E, Boersma E, Laarman GJ, Somsen GA, Harrington RA, Deckers JW, Topol EJ, Califf RM, Simoons ML: Early angioplasty in acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation improves outcome but increases the need for six-month repeat revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: Seite 1924-1929

[76] Saraf S, Christopoulos C, Salha IB, Stott DJ, Gorog DS: Impaired Endogenous Thrombolysis in Acute Coronary Syndrome Patients Predicts Cardiovascular Death and Nonfatal Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: Seite 2107-2115

[77] McKay RG: "Ischemia-guided" versus "early invasive" strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction. The interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: Seite 96-102

[78] Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, James S, Topol E, Wallentin L, Simoons ML: Long-Term Results After the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab in Unstable Angina. One-Year Survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV—Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation*. 2003; 107: Seite 437-442

[79] Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S, Wendel HP, Heller W, Seipel L: Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. Comparison of

Procoagulant Effects of Streptokinase and Alteplase Regimens With Focus on the Kallikrein System and Plasmin. *Circulation*. 1998; 98: Seite 2527-2533

[80] Beate Grübler, *Ärzte Zeitung online*: Für Enoxaparin Langzeitvorteile nach Infarkt. 16.04.2008

[81] Strasser RH, Andresen D, Ertl G, de Haan F, Hamm CW, Mudra H, Osterspey A, Werdan K, Arnold G, Behrenbeck D, Fleck E, Trapp HJ, Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R: Leitlinien Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST Hebung. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. [online]. URL: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Akutes_Koronarsyndrom_Teil2.pdf

[82] Dr. Swanett Koops, *Ärzte Zeitung online*: Lysetherapie bei Infarkt schon im Notarztwagen. 17.01.2006

[83] White HD, Van de Werf FJ: Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998; 97: Seite 1632-1646

[84] Aguiar C, Ferreira J: Effect of Prior Medication on Clinical Characteristics and Hospital Outcome of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007; 116: Seite 313

[85] Damman P, Clayton TC, Tijssen JG, Wallentin L, Lagerqvist B, Olofsson S, de Winter RJ, Fox KA: Long-term Clinical Outcomes of an Early Invasive Strategy Compared With a Conservative Strategy for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From the FRISC-II, ICTUS, RITA-3 Trials. *Circulation*. 2009; 120: Seite 961

[86] O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, Menon V, O'Neil BJ, Travers AH, Yannopoulos D: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10: Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2010; 122: Seite 787-817

[87] Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R: Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z Kardiol* 2004; 93: Seite 72–90

[88] Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA: Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 2002; 90: Seite 358-363

[89] Stafford RS, Radley DC: The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: Seite 56–61

- [90] Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM: Do "America's best hospitals" perform better for acute myocardial infarction? *N Engl J Med.* 1999; 340: Seite 286–292
- [91] Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994; 308: Seite 81–106
- [92] Alexander D, Ou FS, Roe MT, Pollack CV, Jr, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Fintel DJ, Peterson ED, Brown DL. Use of and in-hospital outcomes after early clopidogrel therapy in patients not undergoing an early invasive strategy for treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the Am College of Cardiology/Am Heart Association guidelines (CRUSADE). *Am Heart J.* 2008;156:606–612
- [93] Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolski K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1188–1195
- [94] Zeymer U, Gitt AK, Zahn R, Junger C, Bauer T, Koth O, Heer T, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10:43–48
- [95] Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202–1208
- [96] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr, Chavey WE, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the Am College of Cardiology/Am Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the Am College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the Am Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007; 116: Seite 148-304
- [97] Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C: The Goteborg

metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation*. 1983; 67: Seite 26-32

[98] Jurgensen HJ, Andersen MP, Bechsgaard P, Frederiksen J, Hansen DA, Nielsen PB, Pedersen F, Pedersen-Bjergaard O, Rasmussen SL: Effect of acute and long-term beta-adrenergic blockade with alprenolol in definite or suspected myocardial infarction. Study design, patient characteristics and conduct of the study. *Acta medica Scandinavica*. 1984; 680: Seite 8-17

[99] Frishman WH, Lazar EJ: Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: A new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *The American Journal of Cardiology*, 1990; 66: Seite 66-70

[100] Herlitz J, Hjalmarson A, Swedberg K, Ryden L, Waagstein F: Effects on mortality during five years after early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1988; 223: Seite 227-231

[101] Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A: Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation*. 1997; 96: Seite 183–191

[102] Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J: β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999; 318: Seite 1730-1737

[103] Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ: Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007; 298: Seite 2497-2506

[104] Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML: Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 340: Seite 1623-1629

[105] Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD: Troponin concentrations for 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*. 1999; 354: Seite 1757-1762

[106] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E: 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*. 2001; 344: Seite 1879-1887

- [107] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2: Seite 349-360
- [108] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: Seite 71-86
- [109] Silber S, Richartz BM, Brilmayer M: Die ESC-Leitlinien zur perkutanen Koronarintervention (PCI), 3 Fallberichte. *Herz*. 2005; 9: Seite 836-848
- [110] S. Silber • M. Borggrefe • M. Böhm • H.M. Hoffmeister • R. Dietz • G. Ertl • G. Heusch: Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). *Der Kardiologe* 2007; 1: Seite 84-111
- [111] Habara M, Terashima M, Ito Ts, Tanaka N, Nasu K, Ito Ta, Kimura M, Ehara M, Kinoshita Y, Tsuchikane E, Asakura Y, Katoh O, Suzuki T: Comparative Analysis of Vascular Responses Following Stent Implantation in the Lesion With Acute Coronary Syndrome Between Paclitaxel-Eluting and Bare-Metal Stent Using Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2009; 120: Seite 993
- [112] Jaffe R, Strauss BH: Late and Very Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents. Evolving Concepts and Perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: Seite 119-127
- [113] Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, Wallace-Bradley D, Wilczynski M, Banasiewicz-Szkróbka I, Peszek-Przybyla E, Krol M, Kondys M, Milewski K, Wiernek S, Debinski M, Zurakowski A, Martin JL, Tendera M: Early and Long-Term Results of Unprotected Left Main Coronary Artery Stenting. The LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: Seite 1500-1511
- [114] Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage 2001, Urban + Fischer Verlag, München
- [115] Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F: Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: Seite 60-66
- [116] Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G: ACE Inhibitor Use in Patients With Myocardial Infarction. Summary of Evidence From Clinical Trials. *Circulation*. 1995; 92: Seite 3132-3137
- [117] Linz W, Jessen T, Becker RH, Schölkens BA, Wiemer G: Long-term ACE Inhibition Doubles Lifespan of Hypertensive Rats. *Circulation*. 1997; 96: Seite 3164-3172
- [118] Neumann A, Tuppin P, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, De Peretti C, Allemand H: Deleterious Impact of Poor Adherence to Statin Therapy on Long-term Outcomes after Acute Myocardial Infarction: A Nationwide French Survey of Administrative Data. *Circulation*. 2010; 122: Seite 161-183
- [119] Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ: 5-Year Clinical Outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary

Syndromes) Trial. A Randomized Comparison of an Early Invasive Versus Selective Invasive Management in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: Seite 858-864

[120] Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: Seite 51-58

[121] Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW: Impact of Delay to Angioplasty in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management. Analysis From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: Seite 1416-1424

[122] Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, Feit F, White HD, Pollack CV, Hoekstra J, Gersh BJ, Stone GW, Ohman EM: Advanced Age, Antithrombotic Strategy, and Bleeding in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Results From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: Seite 1021-1030

[123] Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS: Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: Seite 346-352

[124] Elsaesser A, Hamm CW: Acute Coronary Syndrome: The Risk of Being Female. *Circulation* 2004; 109: Seite 565-567

[125] Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson M, McCabe CH, Sabatine MS, Rifai N, Giugliano RP, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Antman EM, Braunwald E: Differential Expression of Cardiac Biomarkers by Gender in Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) Substudy. *Circulation*. 2004; 109: Seite 580-586

[126] Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Mouranche X, Tresca JP, Livarek B, Fourchard V, Caussin C, Teiger E, Garot P, Lambert Y, Jouven X, Spaulding C: Is Female Gender Still an Independent Predictor of In-Hospital Mortality After STEMI in the Era of Primary PCI? Insights From the Greater Paris Area PCI Registry. *Circulation*. 2009; 120: Seite 935

[127] Gottlieb S, Boyko V, Harpaz D, Hod H, Cohen M, Mandelzweig L, Khoury Z, Stern S, Behar S: Long-term (three-year) prognosis of patients treated with reperfusion or conservatively after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: Seite 70-82

- [128] Gale CP, Manda SO, Batin PD, Birkhead J, Hall AS: Validity of the TIMI risk scores for UA/NSTEMI and STEMI using a UK dataset. *Circulation*. 2006; 114: Seite 829
- [129] Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, Antman EM, Braunwald E: Application of the Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Index in Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: Seite 1553-1558
- [130] Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S: Differences in the Management and Prognosis of Women and Men Who Suffer From Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: Seite 1845-1851
- [131] Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, Buettner HJ: Women do have an improved long-term outcome after non–ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: Seite 245-250
- [132] Bell MR, Grill DE, Garratt KN, Berger PB, Gersh BJ, Holmes DR: Long-term Outcome of Women Compared With Men After Successful Coronary Angioplasty. *Circulation*, 1995; 91: Seite 2876-2881
- [133] Ezekowitz JA, Bakal JA, Huber K, Theroux P, James SK, Betriu A, Weaver WD, Granger CB, Armstrong PW: NT-proBNP is an Important Independent Predictor of Clinical Events after Primary PCI for STEMI. *Circulation*, 2008; 118: Seite 582-583
- [134] Sejersten M, Valeur N, Grande P, Nielsen TT, Clemmensen P: Long-Term Prognostic Value of ST-Segment Resolution in Patients Treated With Fibrinolysis or Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: Seite 1763-1769
- [135] Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Heer T, Wienbergen H, Seidl K, Glunz HG, Hauptmann KE, Voigtländer T: Langzeitverlauf bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mittels Primär-Dilatation oder Thrombolyse behandelt wurden. Ergebnisse der MITRA-Studie. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2002; Volume 91, Number 1, Seite 49-57
- [136] Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, McCabe CH, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E: The prognostic value of serum myoglobin in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: Seite 238-244
- [137] Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, Harrington RA, Ohman EM, Topol EJ, Califf RM, Van de Werf F, Armstrong PW: Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: Seite 371-380
- [138] Malenka DJ, McGrath PD, Wennberg DE: The relationship between operator volume and outcomes after percutaneous coronary interventions in high volume hospitals in 1994–1996. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: Seite 1471–1480

- [139] Laskey WK, Kimmel S, Krone RJ: Contemporary trends in coronary intervention: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2000; 49: Seite 19–22
- [140] Peterson ED, Lansky AJ, Anstrom KJ: Evolving trends in interventional device use and outcomes: results from the National Cardiovascular Network database. *Am Heart J.* 2000; 139: Seite 198–207
- [141] Weintraub WS, McKay CR, Riner RN: The American College of Cardiology National Database: progress and challenges. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: Seite 459–465
- [142] Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet.* 1997 May 17; 349: Seite 1429-35
- [143] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Hasdai D, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal.* 2007 June 14; 10: Seite 1093
- [144] Ryan TH, Baumann WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, Mc Callister BD, Smith SC, Ulliyot BJ: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993; Seite 2987-3007
- [145] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos L, Robertson D, DeLucca P, McCabe CH, Braunwald E: Results of the Treat Angina With Aggrastat and Determine the Cost of Therapy With an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS-TIMI 18) Trial: A Comparison of Invasive Versus Conservative Strategy in Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2000; 102: Seite 2672
- [146] Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Weintraub WS, McCabe CH, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E : Implications of Upstream Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition and Coronary Artery Stenting in the Invasive Management of Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction - A Comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB Trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 Trial. *Circulation.* 2004; 109: Seite 874-880
- [147] Rezkalla SH, Kloner RA: No-Reflow Phenomenon. *Circulation.* 2002; 105: Seite 656-662
- [148] Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS: Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994; 89: Seite 2514-2518
- [149] Erbel R, Pop T, Heinrichs KJ, von Olshausen K, Schuster CJ, Rupprecht HJ, Steuernagel C, Meyer J: Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: a prospective controlled randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: Seite 485-495

- [150] Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW: Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) trial Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338: Seite 1785-1792
- [151] Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Birkemeyer R, Mielecki W, Ranosz P, Dubiel JS, Dudek D: Drug-eluting versus bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a mortality analysis from the EUROTRANSFER Registry. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100: Seite 139-45
- [152] Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Shroff AR: Gender Differences Among Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the ACC/NCDR PCI Registry. *Circulation.* 2007; 116: Seite 720
- [153] Weiß C: *Basiswissen medizinische Statistik*, Springer-Verlag, Berlin 2002
- [154] Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Dietz U, Meyer J: Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *American Heart Journal.* 1998; 136: Seite 613-619
- [155] García-García C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V, Arós F, Fiol M, Molina L, Serra J, Marrugat J, Elosua R: Long-Term Prognosis of First Myocardial Infarction According to the Electrocardiographic Pattern (ST Elevation Myocardial Infarction, Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Non-Classified Myocardial Infarction) and Revascularization Procedures. *Am J Cardiol.* 2011, July 24th, Epublication
- [156] Chan AW, Bakar SN, Brown RI, Kuritzky R, Lalani A, Gordon W, Laberge CG, Simkus GJ: In-Hospital Outcomes of a Regional ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Acute Transfer and Repatriation Program. *Can J Cardiol.* 2011, Jul 29th, Epublication
- [157] Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet,* 2003; 361: Seite 13-20
- [158] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M: 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. *European Heart Journal.* 2008; 29: Seite 2909–2945
- [159] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Sousa Uva M, Storey RF, Wijns W, Zahger D: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society

of Cardiology (ESC). [online]. URL: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-NSTE-ACS-FT.pdf>

[160] Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S: Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004; 109: Seite 745–749

[161] Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D: Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2010; 31: Seite 2501–2555

[162] Nielsen PH, Maeng M, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT, Andersen HR: Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction. Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. *Circulation*, 2010; 121: Seite 1484-1491

[163] Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G: Transfer for Primary Angioplasty Versus Immediate Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis. *Circulation*, 2003; 108: Seite 1809-1814

[164] Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaud E: STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *European Heart Journal*, 2007; 28: Seite 1409-1417

[165] Villanueva-Benito I, Solla-Ruíz I, Paredes-Galán E, Díaz-Castro O, Calvo-Iglesias FE, Baz-Alonso JA, Íñiguez-Romo A: Prognostic Impact of Interventional Approach in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Very Elderly Patients. *Rev Esp Cardiol*, 2011; Epublication

[166] Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode. [online]. URL: <http://rbsd.de/PDF/DMW/DMW-2007-S1-15.pdf>

8. Thesen

1. Die perkutane Koronarintervention, die ihren Anfang 1977 durch Andreas Grüntzig fand, stellt eine effektive Therapieoption der koronaren Herzerkrankung dar. Sie hat sich mittlerweile als häufigste invasive Behandlungsform etabliert und die chirurgische Revascularisierung zu einem bedeutenden Teil ersetzt.
2. Die interventionelle Therapie hat sich zum Goldstandard beim ACS entwickelt. Viele Krankenhäuser ohne eigenes Katheterlabor bilden Netzwerke mit kardiologischen Zentren. Dabei werden längere Wege in Kauf genommen und die Zeit bis zu einem Behandlungsbeginn auf diese Weise verlängert.
3. Das Risiko für Tod, erneute Myokardinfarkte oder erneute stationäre Aufnahmen wegen AP in der Folge steigt sprunghaft, wenn bei instabiler AP oder NSTEMI eine Intervention erst nach mehr als 48h durchgeführt wird. Insgesamt sollte bei ACS eine möglichst frühe Intervention angestrebt werden, denn dies hat positive Auswirkungen auf die Mortalität. Die sich daraus ergebende Frage nach dem Einfluss einer lokalen 24h-Herzkatheterbereitschaft auf Therapie und Prognose von ACS-Patienten soll in der vorliegenden Arbeit geklärt werden.
4. Der klinische Status von 739 Patienten mit ACS wurde retrospektiv analysiert; nach einer Behandlung in der FWK wurden Folgeereignisse dokumentiert. Als Ereignis wurden erneute Myokardinfarkte und stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP gewertet, sowie erneute PTCA's, Bypass-Operationen und inzwischen eingetretene Todesfälle. Patienten mit Erstbehandlung im Zeitraum von 01. März 2006 bis 01. März 2007 bildeten dabei Gruppe 1 - Koronarinterventionen waren über eine assoziierte kardiologische Praxis möglich oder nach Verlegung in das Klinikum Coburg. Patienten mit Erstbehandlung zwischen 01. Juni 2007 bis 30. Juni 2008 wurden in Gruppe 2 zusammengefasst, durch Etablierung der 24h-Herzkatheterbereitschaft konnten Koronarinterventionen direkt in der FWK ausgeführt werden. Differenzen zwischen beiden Gruppen betreffend Ereignisse und Todesfälle im Verlauf wurden daraufhin ermittelt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 15,57 Monate.
5. Das Durchschnittsalter der während des Follow-Up Verstorbenen lag signifikant höher als das der überlebenden Patienten; es verstarben tendenziell mehr Frauen als Männer. Ebenso viele Patienten in Gruppe 2 verstarben nach primärer IAP im Vergleich zu Gruppe 1, die Todesfälle bei den initial mit NSTEMI oder STEMI Behandelten in Gruppe 2 lagen im Follow-Up signifikant niedriger.

6. Die Verstorbenen hatten signifikant höhere Biomarker-Werte und damit größere Infarktareale als die Überlebenden. Im Vergleich zu den Patienten, die konservativ geführt wurden, verstarben während der Nachbeobachtungszeit signifikant weniger Patienten mit invasiver Therapie. In Gruppe 2 gab es signifikant mehr Interventionen bei signifikant weniger Todesfällen. Zudem starb eine signifikant geringere Patientenzahl aus kardialer Ursache.

7. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Ereignis im Follow-Up lag nicht signifikant höher, aber es zeigte sich ein signifikant größerer Männeranteil. Am häufigsten trat ein Ereignis nach STEMI ein und war wahrscheinlicher, wenn die Werte der Biomarker im Blut höher, also die Infarktareale größer waren.

8. Ein Ereignis in der Nachbeobachtungszeit war signifikant häufiger nach sofort invasiver Therapie als nach konservativer oder im Intervall invasiver Behandlung. Allerdings wurden schwerer erkrankte Patienten, besonders mit STEMI, frühzeitiger invasiv behandelt. Zu beachten ist dabei zudem, dass auch eine erneute stationäre Aufnahme wegen AP im Verlauf als Ereignis gewertet wurde.

9. Durch direkte Gruppenvergleiche wurden die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar. In Gruppe 2 litt ein signifikant größerer Patientenanteil primär an IAP oder einem STEMI, in Gruppe 1 kam ein NSTEMI signifikant häufiger vor. Das Vorliegen von Risikofaktoren war in beiden Gruppen nahezu gleich.

10. In Gruppe 2 wurden als Begleitmedikation häufiger Statine und GP-Blocker eingesetzt, alle anderen dokumentierten Wirkstoffklassen waren in beiden Gruppen nahezu gleich häufig vertreten. Im Follow-Up wurden von den Patienten aus Gruppe 2 alle Wirkstoffklassen häufiger eingenommen, dies entspricht den Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien.

11. Die Therapieoptionen unterschieden sich in beiden Gruppen deutlich: in Gruppe 2 wurden 50,8% der Patienten sofort invasiv behandelt und damit signifikant mehr als in Gruppe 1 mit 33%. Auch eine Intervention im Intervall wurde in Gruppe 2 mit 34,7% signifikant häufiger durchgeführt als in Gruppe 1 mit 24%.

12. Im Follow-Up traten in beiden Gruppen nahezu gleich viele Bypass-Operationen und stationäre Aufnahmen wegen erneuter AP auf. In Gruppe 2 wurden signifikant mehr PTCA durchgeföhrt, aber Myokardinfarkte waren seltener. In Gruppe 2 verstarben mit 15,5% signifikant weniger Patienten als in Gruppe 1 mit 22,4%. Zudem waren kardiale Todesursachen hier signifikant seltener: nur 36,4% der Patienten aus Gruppe 2 starben aus kardialen Gründen, in Gruppe 1 waren es dagegen 62,3%.

13. Bezogen auf alle Ereignisse im Follow-Up konnte für Gruppe 2 tendenziell ein besseres Ergebnis ermittelt werden als für Gruppe 1: die Ereignisrate lag mit 50,6% in Gruppe 2 niedriger als in Gruppe 1 mit 58%.

14. In den multivariaten Analysen wurde die Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts in Abhängigkeit von anderen unabhängigen Parametern untersucht. Für die Zielgröße „Tod“ ergaben sich als unabhängige Risikofaktoren höheres Alter, die Diagnose STEMI und NSTEMI sowie eine konservative Therapie. Für die Zielgröße „Ereignis“ im Follow-Up zeigten sich als unabhängige Risikofaktoren höheres Alter sowie die Diagnosen STEMI und NSTEMI.

15. Die nach der Kaplan-Meier-Methode eruierte 1-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 85,4%, die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 79,1%. Die nach der gleichen Methode ermittelte 1-Jahres-Ereignisrate lag bei 40,4%, die 3-Jahres-Ereignisrate bei 60,9%.

16. Insgesamt ist festzuhalten, dass durch die Einführung der lokalen 24h-Herzkatheterbereitschaft in der FWK nicht nur die Therapie von ACS-Patienten verbessert wurde, auch die Prognose fällt deutlich besser aus. Durch die konsequente Umsetzung aktueller Therapieempfehlungen konnten die Langzeitergebnisse von ACS-Patienten optimiert werden.

17. Aus prognostischen Gründen wäre daher zu fordern, dass alle Kliniken mit Katheterlabor die Patienten ihres Einzugsgebietes 24h am Tag, 7 Tage pro Woche und 365 Tage im Jahr bei Eintritt eines ACS akut invasiv behandeln, da dann die Zeiten zwischen Akutereignis und Therapie besonders kurz wären. Sofern eine Klinik keine Notfall-PCI durchführen kann, sollten ACS-Patienten an dieser vorbei in das nächstgelegene Zentrum mit gegebener 24h-Herzkatheterbereitschaft transportiert werden, da ein Zwischenstopp mit Sekundärtransport einen Zeitverlust bedeutet.

Danksagung

Meinen Dank möchte ich besonders an Herrn Prof. Dr. med. habil. F. Weber richten für die Vergabe des Themas, die hilfreichen Anregungen und die intensive Betreuung im Verlauf der Fertigstellung dieser Arbeit. Ebenso danke ich Frau Dipl.-Math. S. Karl für die Beratung hinsichtlich statistischer Probleme sowie den Mitarbeiterinnen des Archivs in der Frankwaldklinik Kronach für die Hilfe beim Auffinden der Patientenakten. Schließlich möchte ich mich besonders bedanken bei meinen Eltern, meinem Großvater und meinem Mann für die Unterstützung während meines gesamten Studiums und bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die eingereichte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, August 2012