

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

ACOS (Akutes Coronares Syndrom)-Register:
Auswertung Klinikum Nürnberg im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Gabriel Grabowski

aus Nürnberg

Würzburg, Mai 2008

Referent: Prof. Dr. G. Ertl
Koreferent: Priv. Doz. Dr. S. Störk
Dekan: Prof. Dr. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :
05.12.2008

Der Promovend ist Arzt

Meiner Familie gewidmet



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Ziele der Arbeit	1
1.2. Das ACOS-Register	2
1.3. Epidemiologie und Pathophysiologie	
2. Stand der Wissenschaft – aktuelle Therapie des Akuten Koronarsyndroms	4
2.1. Neudefinition und Einteilung der myokardialen Ischämie	4
2.2. Medikamentöse Therapie	5
2.3. Interventionelle vs. Systemische Fibrinolyse-Therapie	7
2.4. Aktuelle Therapieleitlinien	9
3. Methoden	12
3.1. Registrierung der Patienten im Rahmen des ACOS-Registers	12
3.2. Datenerhebung	12
3.3. Datenschutz	14
3.4. Nachbeobachtung	14
3.5. Auswahlpopulation, Einschluß-, Ausschlußkriterien	14
3.6. Vergleich mit den Daten des Klinikum Nürnberg	15
3.7. Statistik	15
4. Ergebnisse	16
4.1. Patienten	16
4.2. Kardiale Vorerkrankungen	16
4.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren	16
4.4. Kardiale Pumpfunktion	17
4.5. Prähospitalzeit	18
4.6. Patientencharakteristika und Diagnose bei Aufnahme	19
4.7. Therapie	23
4.7.1 Rekanalisation innerhalb von 48 Stunden	23
4.7.2. Frühmedikation	25
4.7.3. Entlassungsmedikation	26

4.8. Ischämiediagnostik und Rhythmusmonitoring vor Entlassung	27
4.9. Komplikationen	27
4.9.1. Intrahospital	27
4.9.2. Follow up	31
5. Diskussion	35
5.1. Vorerkrankung, Risikofaktor und Diagnose	35
5.2. Hämodynamische Instabilität	36
5.3. Prähospitalzeit	36
5.4. Medikamentöse Therapie	37
5.4.1. Frühmedikation (<48h)	37
5.4.2. Entlassungsmedikation	39
5.5. LV-Funktion	39
5.6. Revaskularisierung	39
5.6.1. Die Revaskularisierung von Patienten mit NSTEMI und IAP	39
5.6.2. Die Revaskularisierung der Patienten mit STEMI	41
5.7. Hospitale und Follow up-Komplikationen	42
5.8. Ist die Teilnahme an einer Studie für den einzelnen Patienten von Vorteil?	44
6. Zusammenfassung	46
6.1. Einleitung	46
6.2. Ergebnisse	46
6.3. Diskussion	47
6.4. Schlussfolgerung	48
7. Literaturverzeichnis	49
8. Anhang	65
8.1. Aufnahme/Diagnose- Therapie- und Befunde/Komplikationenbögen	65
8.2. Follow up Erhebungsbogen	68
8.3. Liste der teilnehmenden Kliniken	69
8.4. Deutschlandkarte mit Markierung der teilnehmenden Kliniken welche ein vollständiges Follow up durchführten	73

9. Danksagung

10. Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Conversion Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CK	Creatininkinase
EF	Ejektionsfraktion
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
IAP	Instabile Angina pectoris
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACCE	Major adverse coronary cerebrovascular events
MACE	Major adverse coronary events
NF-MACCE	Non fatal Major adverse coronary cerebrovascular events
NSTEMI	Non-ST-Segment-Elevation-Myocardial-Infarction
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutane Coronare Intervention
PTCA	Percutane Transluminale Coronare Angioplastie
STEMI	ST-Segment-Elevation-Myocardial-Infarction

1. Einleitung

1.1. Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Akut- und Weiterversorgung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom am Klinikum Nürnberg im Vergleich zur Versorgungssituation in Gesamtdeutschland. Als Basis dienen die Daten des intern und extern qualitätskontrollierten ACOS-Registers aus den Jahren 2000 bis 2002 (n=16812), das nicht-selektionierte Patienten mit akutem Koronarsyndrom konsekutiv erfasste und standardisierte Ein-Jahres-Nachbeobachtungsdaten erhob.

Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Zeigen sich Unterschiede im Vergleich zwischen dem Nürnberger und gesamtdeutschen Patientenkollektiv hinsichtlich Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Infarkthäufigkeiten?
2. Wie ist die prähospitalen Versorgung in Nürnberg charakterisiert, wie schnell werden die Patienten in die Klinik gebracht?
3. Bestehen Unterschiede in der Praxis der Revaskularisierung und entsprechen diese dem aktuellen Wissensstand?
4. Wie effizient und konsequent wird eine medikamentöse Therapie sowohl akut als auch bei Entlassung durchgeführt?
5. Welchen Einfluss haben die Faktoren Vorerkrankung/Risikofaktoren, medikamentöse Therapie, Revaskularisierung und Infarkttyp auf die hospitalen und Ein-Jahres-Komplikationen?
6. Ist die Teilnahme für den einzelnen Patienten an einer großen Registerstudie sinnvoll und ist der Vergleich einer einzelnen Klinik mit dem Gesamtkollektiv gerechtfertigt und wichtig?

1.2. Das ACOS-Register

Im Rahmen des ACOS-Registers wurden im Institut für Herzinfarktforschung am Klinikum Ludwigshafen in Zusammenarbeit mit 154 Kliniken in Deutschland 16.812 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im Zeitraum von 1. Juli 2000 bis 30. November 2002 registriert und analysiert. Dabei wurden 8.303 Patienten mit der klinischen Diagnose eines ST-Strecken-Hebungs-Infarktes (STEMI), 6.358 Patienten mit dem Bild eines Nicht-ST-Hebungs-Infarktes (NSTEMI) und 2.151 Patienten mit instabiler Angina pectoris aufgenommen.

Das ACOS-Register ist ein prospektives konsekutives Register mit dem Ziel, die Akut-Therapie, den Krankheitsverlauf, die medikamentöse Therapie bei Entlassung und klinische Ereignisse im Einjahresverlauf zu erfassen und auszuwerten.

Es entstand zum Zeitpunkt der neuen Infarktdefinition, die von den großen internationalen kardiologischen Gesellschaften in den letzten Jahren veröffentlicht wurden (23).

Danach erfolgt eine Subsumierung der myokardialen Ischämie unter den Begriff des Akuten Koronarsyndroms mit den Einheiten ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI), Non-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina pectoris (IAP). Letztere wird der stabilen Angina pectoris gegenübergestellt. Die entsprechenden Unterscheidungskriterien sind die elektrokardiographisch imponierende Veränderung der ST-Strecke sowie die Erhöhung biochemischer Parameter wie der Kreatininkinase und des Troponin als Ausdruck einer myokardialen Ischämie (23).

1.3. Epidemiologie und Pathophysiologie der Coronarerkrankung

Die koronare Herzkrankheit, KHK, mit ihren klassischen Manifestationsformen, stabile und instabile Angina pectoris, Herz-Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache. In Deutschland werden jährlich 280.000 Menschen mit einem akuten Myokardinfarkt und bis zu 400.000 Patienten mit den Zeichen eines Akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Strecken-Hebungen behandelt. Das 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarktes ist stark altersabhängig

und liegt bei Männern zwischen 30 und 40 Jahren bei 1 %, in der Altersgruppe 70 – 74 Jahre dagegen bei 25 %. Die Inzidenz sowie das Risiko für Frauen sind deutlich geringer als bei Männern.

Das zu Grunde liegende pathophysiologische Substrat der KHK ist die Koronarsklerose, die sich als chronische Erkrankung über einen langen Zeitraum hinweg entwickelt. Dabei spielen entzündliche Prozesse im Endothel der Koronarien eine wichtige Rolle, die letztlich über eine Reihe intramuraler Abläufe zur Entwicklung einer atheromatösen Plaque führen. Der typische Pathomechanismus eines akuten Myokardinfarktes ist die Ruptur einer solchen Plaque mit Fortschwemmung von thrombotischem Material und Verlegung der Endstrombahn. Klassische Risikofaktoren sind Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Adipositas bei fettreicher Kost sowie Bewegungsarmut und das fortgesetzte inhalative Zigarettenrauchen. Von entscheidender Bedeutung sind daneben Alter und familiäre Disposition.

2. Stand der Wissenschaft - aktuelle Therapie des Akuten Koronarsyndroms

Das Akute Koronarsyndrom (ACS) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, es ist mit einer hohen prähospitalen und intrahospitalen Mortalität verbunden. Zudem ist im Langzeitverlauf bei diesen Patienten die Mortalität deutlich erhöht (55;56).

Jährlich werden in Deutschland etwa 400.000 Menschen mit der Diagnose ACS behandelt (55). Dies zeigt die enorme Bedeutung dieser Erkrankung aus therapeutischer, sozialer, aber auch sozioökonomischer Sicht.

Die Behandlung des ACS hat in den letzten Jahrzehnten eine erhebliche Wandlung erfahren und enorme Fortschritte für die Patienten gebracht. So stehen heute neben medikamentösen Therapiestrategien invasive Interventionstechniken für die Akuttherapie sowie die Primär- und Sekundärprophylaxe zur Verfügung (55;56).

2.1. Neudefinition und Einteilung der myokardialen Ischämie

Die Einteilung des Myokardinfarktes wurde im Jahr 2000 von dem Joint Committee der European Society of Cardiology, dem American College of Cardiology und der American Heart Association erweitert und neu definiert (23). Dabei werden die Manifestationsformen der myokardialen Ischämie unter den Begriff des Akuten Koronarsyndroms (ACS) zusammengefasst. Die Einteilung gelingt anhand biochemischer Parameter wie den Troponinen oder der CKMB, wobei die Troponine die höchste Sensitivität besitzen (42;50;58;63;64;67-68;71;76;113). Daneben gehen die Symptomatik des Patienten und die elektrokardiographischen Veränderungen der ST-Strecke in die Diagnostik mit ein.

Unterschieden werden der ST-Strecken Hebungs-Infarkt (STEMI) mit den typischen ST-Strecken-Hebungen > 1 mm in mindestens 2 benachbarten Extremitätenableitungen oder > 2 mm in den Brustwandableitungen mit möglichen kontralateralen Senkungen. Dazu müssen die biochemischen Marker erhöht sein. Zumeist besteht eine infarkttypische Angina pectoris Symptomatik mit vegetativer Begleitsymptomatik (48).

Beim Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Infarkt finden sich keine ST-Hebungen im EKG.

Es können ST-Strecken-Senkungen und/oder präterminale T-Negativierungen, oder aber auch keine pathologischen Veränderungen vorliegen. Definitionsgemäß müssen aber auch hier die laborchemischen Parameter als Ausdruck der myokardialen Infarzierung positiv sein.

Mit der gleichen typischen Symptomatik - Ruhe-Angina-pectoris > 20 min. mit/ohne vegetative Begleitsymptomatik – präsentiert sich mit fließendem Übergang die instabile Angina pectoris als dritte Variation des ACS, die durch fehlende EKG-Veränderungen und fehlende Erhöhung der Herzenzyme von den vorher genannten zu unterscheiden ist.

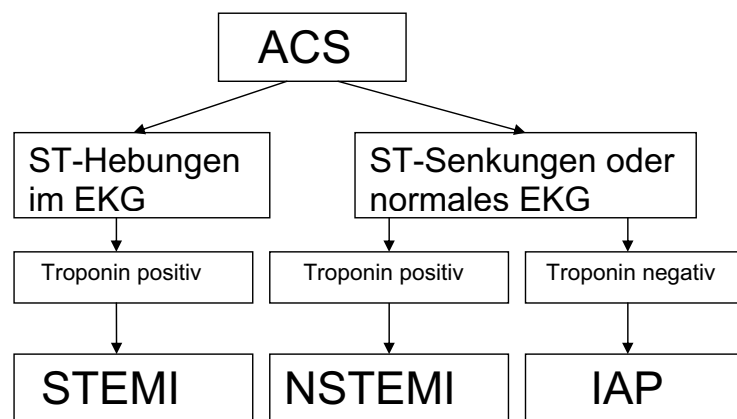


Abbildung 1: Algorithmus zur Differentialdiagnose des Akuten Koronarsyndroms. Im Zentrum der Diagnostik steht die Bestimmung der Troponine.

2.2. Medikamentöse Therapie

Durch eine Reihe großer multizentrischer Studien wurden in den letzten Jahren zahlreiche Wirkstoffe unterschiedlicher Substanzgruppen auf den Markt gebracht. Dabei konnte für einige eine Reduktion der Mortalität, der Morbidität und eine Verbesserung der Prognose des Patienten nachgewiesen werden.

Dazu zählen die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmern sowie die Cholesterinsynthese-Hemmung und Senkung der Plasmaspiegel mit Statinen (55). Ferner führt die Gabe von Betablockern über die Reduktion der Herzfrequenz sowie der systolischen Wandspannung des linken Ventrikels und der damit verbundenen Abnahme des Sauerstoffverbrauches zu einem besseren Outcome für den Patienten (86;97;101;102).

Eine Verhinderung lokaler wandständiger Thrombenbildung mittels Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure (ASS) gehört zur Standardtherapie der Koronaren Herzkrankheit einschließlich des ACS. Dabei reduziert ASS effektiv sowohl in der Frühphase als auch im Langzeit-Verlauf die Mortalität und das Risiko eines Myokardinfarktes (6;105).

Ein neuerer Wirkstoff, der über einen Antagonismus am Adenosin-Diphosphat-(ADP-)Rezeptor seine Wirkung entfaltet, ist das Clopidogrel aus der Substanzgruppe der Thienopyridine, das in mehreren Studien (36;37;43-45;60;72;115) als Zusatztherapie zu ASS eine signifikante Reduktion der intrahospitalen Mortalität und des Reinfarkt besonders beim NSTEMI zeigen konnte. Der Verlauf der IAP wird ebenfalls positiv beeinflusst. Die Wirkung beim STEMI ist nach dem jetzigen Stand der Studienlage noch nicht vollständig geklärt. Neuere Arbeiten (90-93) beschäftigen sich mit der Rolle von Clopidogrel als Zusatztherapie zur Fibrinolyse.

Die zusätzliche Gabe von unfraktioniertem Heparin in der Akuttherapie gehört zum Standard der Infarktbehandlung, entsprechend dem Konzept einer Bolusgabe gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Applikation. Dabei fehlen große Studien zum Nachweis einer Senkung des kardiovaskulären Risikos. Dagegen wurde die Wirksamkeit niedermolekularer Heparine in einer Reihe großer Arbeiten dargestellt (14;21;29;40). Hierbei konnte lediglich für Enoxaparin eine Überlegenheit gegenüber unfraktioniertem Heparin gezeigt werden, die allerdings nicht in den ersten Tagen nachzuweisen war (27-29;40;46). Niedermolekulare Heparine sind demnach beim heutigen Stand der Forschung einem Behandlungskonzept mit frühzeitiger Revaskularisierung nicht überlegen.

Eine weitere wichtige Neuerung in der Akuttherapie des ACS wurde durch die Einführung der GPIIb/IIIa-Antagonisten in die perinterventionelle Therapie erreicht. Durch Hemmung der Quervernetzung aktivierter Thrombozyten mit Fibrinogen kann diese Substanzklasse das weitere Thrombuswachstum sowie die perinterventionelle Mikroembolisierung reduzieren (80). In mehreren großen

Studien konnte die Effektivität dieses Therapieprinzips für die drei Wirkstoffe: Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban nachgewiesen werden (66).

Dabei reduzieren diese Wirkstoffe in der präinterventionell konservativen Phase der IAP signifikant das Risiko für Tod und Myokardinfarkt, bei Patienten mit Risikomerkmale wie Diabetes mellitus und positivem Troponin T (57;59). Durch die periinterventionelle Fortführung gelingt eine weitere signifikante Mortalitätssenkung (32;89). Dabei ist die Gabe innerhalb von 24 Stunden vor der Katheterintervention am besten für Abciximab belegt (17;20;73;85;106), das sich in diesem Fall als überlegen zeigt. Dagegen existieren bisher keine Daten für Abciximab in der präinterventionellen Therapie, die länger als 24 Stunden vor der invasiven Untersuchung begonnen wird, weswegen die Leitlinien hier die Gabe der niedermolekularen GPIIb/IIIa-Antagonisten empfehlen (59;81).

Während in früheren Arbeiten das Risiko einer PTCA bei instabiler Angina pectoris ungefähr dreimal so hoch war wie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, konnte es durch die Einführung der Stentimplantation sowie einer effektiven antithrombozytären Therapie mittels ASS und Ticlopidin und schließlich der GPIIb/IIIa-Antagonisten auf ein nahezu gleiches Niveau gesenkt werden (20;24;85;98;105;106).

2.3. Interventionelle vs. Systemische Fibrinolyse-Therapie

Mit der Einführung der Perkutanen Transluminalen Koronarangiographie (PTCA) durch Andreas Grüntzig im Jahre 1977 wurden die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der KHK und des Myokardinfarktes revolutioniert. Durch die Implantation von Metallstents in das thrombosierte Infarktgefäß konnte im Lauf der Jahre eine weitere Verbesserung der Therapie und eine Verringerung von Restenosen erzielt werden (74;95).

Inzwischen gehören diese Verfahren in entsprechend spezialisierten Zentren zum Standard der kardiologisch interventionellen Therapie und stellen Routineverfahren in der invasiven Therapie dar (95;116).

Die In-Stent-Restenose besteht als Problem der perkutanen Stent-Angioplastie weiter. In jüngster Zeit haben aktiv Medikamente freisetzende Stents (drug-eluting stents, DES) die interventionelle Kardiologie revolutioniert (74;78;95;98). Ihr Anteil an den derzeit in Deutschland implantierten Stents liegt bei 14 %. Das Ziel der neu

entwickelten Stents ist es, die neointimale Hyperplasie als die wesentliche pathophysiologische Ursache der In-Stent-Restenose durch Freisetzung antiinflammatorischer und antiproliferativer Wirkstoffe zu unterdrücken. Mehrere große, randomisierte Studien (RAVEL, SIRIUS, C-, E-SIRIUS, TAXUS I, II) (74;78;95) konnten eine signifikante Zunahme der Gefäßdurchmesser, Abnahme der Restenoserate und der Revaskularisierungen sowie eine signifikante Abnahme von Tod, Reinfarkt oder Bypass-Operation im Verlauf nach Implantation von DES nachweisen. Dabei konnte in der europäischen TAXUS IV-Studie gerade für Gefäße mit einem kleinen Durchmesser, langen Läsionen und für Diabetiker ein besonders positiver Behandlungseffekt aufgezeigt werden (74;78;95).

Durch die beschriebene Entwicklung wurde die systemische Fibrinolyse bei akutem Myokardinfarkt in den Hintergrund gedrängt. Ziel mehrerer Studien war die Klärung der Frage, ob eines der beiden Verfahren dem anderen überlegen sei. Dabei konnte die PTCA im Laufe der Jahre in immer höherem Maße überzeugen. Nicht zuletzt aufgrund der deutlich geringeren Reokklusionsrate besonders in der 1. und 2. Woche nach Infarkt, sowie der ausgeprägt höheren Blutungskomplikationen unter Lysetherapie, besonders am 1. Tag (12;30;70) lassen das invasive Procedere als die überlegene Technik erscheinen, gegen welche außerdem weniger Kontraindikationen, darunter Lebensalter und Blutungsrisiko, bestehen. Auch nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 - 5 Jahren war die primäre Angioplastie im Vergleich zur Lysetherapie mit einer besseren Langzeitprognose verbunden (118), Mortalität und Reinfarktrate wurden signifikant gesenkt.

Die Lysetherapie ist, wie die primäre PCI, strikt zeitabhängig. Ihre Wirkung beim STEMI ist bis zur 12. Stunde nach Infarkt belegt (2;4;5;8;9;12;16;22;79), es besteht jedoch in den ersten 2 - 4 Stunden ein exponentieller Wirkungsverlust (32). In den Fällen einer frühen Therapieeinleitung innerhalb der ersten 2 (- 3) Stunden hat die Lysetherapie gegenüber der PCI gleichwertige Ergebnisse in Reduktion der Mortalität (34;99;111), was sich in der Diskussion über die prähospitalen Fibrinolyse bereits durch den Notarzt niederschlägt (10;75).

Dennoch wird die Lyse ihren Stellenwert beibehalten, zumal sie gerade in peripheren Kliniken ohne die Möglichkeit einer invasiven, interventionellen Therapie und mit hohem Zeitverlust für einen Transport in ein großes Zentrum eine effektive Therapiealternative darstellt (8;16;22;56).

2.4. Aktuelle Therapieleitlinien

Von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wurden aktuelle Leitlinien für das Management des Akuten Koronarsyndroms herausgegeben. Daneben existieren die Empfehlungen der US amerikanischen kardiologischen Gesellschaften (American Heart Association, American College of Cardiology) (35). Diese Empfehlungen wurden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ergänzt und für die Bedingungen in Deutschland präzisiert (55;56).

Danach sollte die primäre Diagnostik eines Patienten mit den typischen pektanginösen Beschwerden, bei dem der V. a. auf ein ACS geäußert werden muss, nach Einweisung in eine Klinik Anamnese, körperliche Untersuchung sowie ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm umfassen, das innerhalb von 6 bis 12 Stunden zur Darstellung einer dynamischen Veränderung wiederholt werden muss.

Sind signifikante ST-Strecken-Hebungen in mindestens zwei korrespondierenden Ableitungen nachweisbar, sollte der Patient einer sofortigen Reperfusionstherapie zugeführt werden, es muss die Diagnose eines STEMI gestellt werden. Dabei richtet sich die Art der Rekanalisationstherapie nach der Verfügbarkeit einer Herzkathetereinrichtung. Eine solche sollte innerhalb von 90 Minuten zu erreichen sein, ansonsten ist eine primäre Fibrinolysetherapie vorzuziehen (34;56;111).

Sind elektrokardiographisch ST-Strecken-Senkungen oder keine signifikanten Veränderungen darstellbar, muss die umgehende laborchemische Bestimmung der biochemischen Parameter Troponin T oder I erfolgen, deren Ergebnis innerhalb von 60 Minuten vorliegen muss. Die Troponine besitzen die höchste prognostische Aussagekraft für das Risiko eines Infarktes im 30 Tages-Verlauf (42;50;58;63;64;67-69;71;76;113).

Findet sich hierbei eine Erhöhung, besteht nach der Neudefinition der ESC und ACC/AHA ein NSTEMI und der Patient ist innerhalb von 48 Stunden einer invasiven Diagnostik zu unterziehen. Bei hämodynamischer und rhythmologischer Instabilität oder persistierenden Beschwerden darf eine umgehende Untersuchung der Koronarien nicht verschoben werden. Hier sollte auf eine sofortige Durchführung bestanden werden.

Lassen sich auch laborchemisch keine Zeichen einer akuten myokardialen Ischämie

feststellen, muss der Patient weiter rhythmus- und blutdrucküberwacht und eine erneute elektrokardiographische und laborchemische Kontrolle des Troponin T/I nach 6 Stunden durchgeführt werden. Erst dann kann eine weitere selektive nicht-invasive Ischämiediagnostik erfolgen.

Die medikamentöse Basistherapie bei dem Verdacht auf ein ACS besteht neben der Gabe von Sauerstoff, einer entsprechenden Lagerung und einer effektiven Schmerztherapie in der Gabe von Aspirin 250 -500 mg i.v. sowie einem Bolus von unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin. Desweiteren wird die Gabe von Betablockern i.v. oder oral gerade bei tachykarden, hypertonen und nicht herzinsuffizienten Patienten empfohlen, wobei die Studien mit nachgewiesener Senkung der Mortalität vor der regelhaften Durchführung von Fibrinolyse und PCI veröffentlicht wurden (114). In neueren Analysen wird der routinemäßige Gebrauch weniger unterstützt (49;87).

Die Gabe von ACE-Hemmern innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarkt besonders bei Patienten mit reduzierter EF oder Herzinsuffizienzzeichen führt zu einer signifikanten Reduktion der 30-Tages-Sterblichkeit (11;13;47;119).

Zusätzlich sollte entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien die Gabe von 300 - 600 mg Clopidogrel erfolgen, das in der CURE-Studie als Kombinationstherapie zu ASS sich bei Patienten mit instabiler Angina pectoris als überlegen darstellte (115). Es konnte eine 20 %ige Abnahme des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall innerhalb von 9 Monaten im Vergleich zu einer Monotherapie nachgewiesen werden. Darüber hinaus wird die weitere Gabe von Clopidogrel für 9 Monate empfohlen.

Die Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten mit anfänglichem Bolus und anschließender kontinuierlicher Infusion wird beim transmuralen Infarkt, sowie bei der instabilen Angina pectoris mit Vorliegen von Risikofaktoren im Sinne eines Diabetes mellitus oder eines positiven Troponin T/I empfohlen (57;59). Dadurch gelingt eine signifikante Senkung von Tod und Myokardinfarkt im 30-Tages-Verlauf nach dem Infarkt.

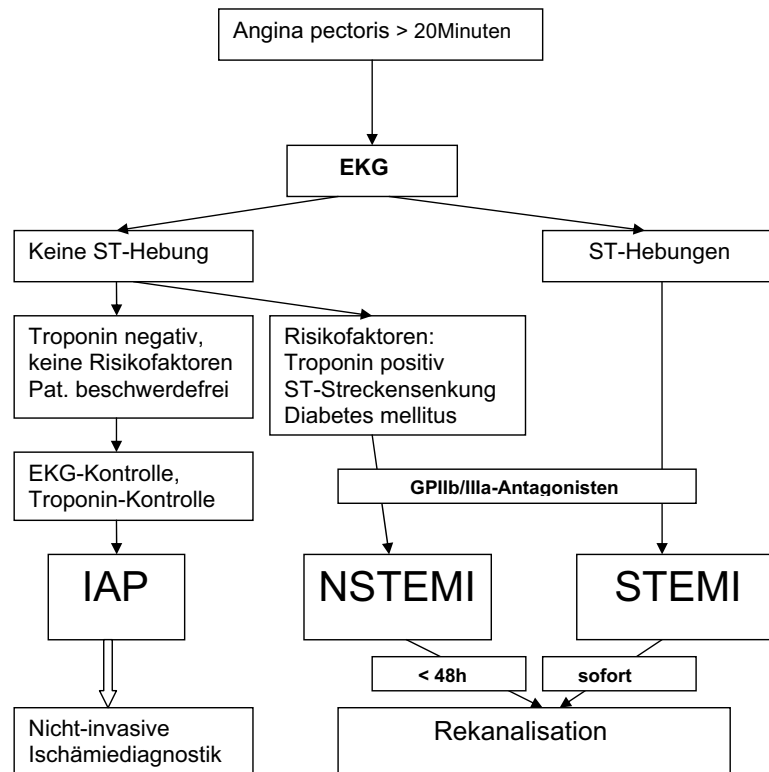


Abbildung 2: Schematischer Algorithmus zur Diagnose und Therapie des Akuten Koronarsyndroms.

3. Methoden

3.1. Registrierung der Patienten im Rahmen des ACOS-Registers

Zwischen 7/2000 und 11/2002 wurden bundesweit in 154 Kliniken 16.812 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom in den Notaufnahmen registriert und in das „Akute Coronar Syndrom“ (ACOS) -Register des Klinikums Ludwigshafen eingeschlossen. Dabei waren 18 % der Kliniken aus den neuen Bundesländern, 5 der Kliniken waren Universitätskliniken und 149 Häuser mit kardiologischer Fachabteilung. Über eine Herzkathetereinrichtung verfügten 56 % der Krankenhäuser.

Das ACOS-Register war ein prospektives, multizentrisches externes Qualitätssicherungsprogramm der Arbeitsgemeinschaft leitender kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) nach §137,3 SGB V mit konsekutivem Patienteneinschluß.

Ziel des ACOS-Registers war die prospektive Dokumentation sowie Analyse der Akuttherapie, des Krankheitsverlaufes und der medikamentösen Therapie von unselektierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Dadurch sollte im Sinne einer freiwilligen Qualitätssicherung die Umsetzung bestehender Leitlinien sowie deren Verbesserung und Optimierung im Alltag erfolgen.

Den teilnehmenden Kliniken wurden Auswertungen über den klinischen Verlauf sowie über die Therapie des eigenen Zentrums zum Vergleich mit dem Gesamtkollektiv zur Verfügung gestellt.

3.2. Datenerhebung

Die primäre Erfassung der Daten erfolgte auf der Grundlage eines standardisierten Erhebungsbogens (s. Anhang S. 65), der durch Ärzte im Verlauf des stationären Aufenthaltes ausgefüllt wurde. Die Follow up-Daten wurden bis 31. März 2004 in die Auswertung aufgenommen.

In den Basisdatensatz gingen ein: Alter, Geschlecht, kardiale Vorerkrankungen wie früherer Myokardinfarkt oder Z.n. Koronarintervention bzw. ACB-Operation sowie die klassischen Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterielle

Hypertonie, Adipositas und inhalatives Rauchen. Vorerkrankungen, die eine generalisierte Atherosklerose anzeigen, wie stattgehabter cerebraler Insult oder TIA sowie eine anamnestisch bekannte pAVK, wurden aufgenommen. Zudem wurde eine symptomatische Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikation gewertet. Im folgenden wird die NYHA-Klassifikation dargelegt:

NYHA I: keine Beschwerden bei Alltagsbelastung

NYHA II: leichte Beschwerden bei Alltagsbelastung

NYHA III: erhebliche Beschwerden bei Alltagsbelastung

NYHA IV: Ruhedyspnoe.

Dabei werden Beschwerden als inadäquate Erschöpfung, Dyspnoe, Angina pectoris und/oder Herzrhythmusstörungen angegeben.

Die Prähospitalzeit wurde unterteilt in die Zeiträume der ersten Stunde nach Symptombeginn, 1 - 3 Stunden und über 3 Stunden nach Auftreten der Beschwerden.

Die definitive Einteilung der Diagnose erfolgte in die entsprechend den neuen Vereinbarungen der internationalen kardiologischen Gesellschaften definierten Entitäten ST-Hebungs-Infarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI) und instabile Angina pectoris (IAP). Der klinische Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde mit der NYHA-Klassifikation beurteilt und wurde um die Kategorien Patienten im kardiogenen Schock und Reanimationspflichtigkeit erweitert.

Die Therapie wurde eingeteilt in Früh- und Entlassungsmedikation. Hierzu wurde die Medikation zu Beginn der stationären Aufnahme und bei Entlassung registriert. Die Rekanalisationstherapie innerhalb der ersten 48 Stunden - Lyse oder PCI – mit den entsprechenden Zeitfenstern bis zum Erhalt (Pforte-Balloon-Zeit, Pforte-Lyse-Zeit) wurde analysiert.

Die Komplikationen wurden in zwei Phasen registriert:

a.) Die Intrahospitalphase,

b.) Der Zeitraum des einjährigen Follow up. Dabei gingen die Ereignisse Tod, nicht-tödlicher Reinfarkt, nicht tödlicher Insult, MACE (Major adverse coronary events) sowie die Unterteilung in NF-MACCE (Non fatal Major adverse coronary cerebrovascular events), und MACCE (Major adverse coronary cerebrovascular events) ein.

Für eine sachgerechte Beurteilung der Komplikationen wurde eine sowohl univariable-, als auch multivariable Adjustierung nach Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Rekanalisation, EF < 40% sowie der Gabe von Statinen und Betablockern durchgeführt.

3.3. Datenschutz

Die Einverständniserklärung zur Weitergabe der persönlichen Daten für die Untersuchung von wissenschaftlichen Fragestellungen wurde im Rahmen einer standardisierten Aufklärung erteilt. Die Speicherung und wissenschaftliche Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Form unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze.

3.4. Nachbeobachtung

Die Follow-up Untersuchung wurde telefonisch durch das Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen sowie Galenus Med (Frankfurt am Main) nach dem 12. Monat nach Einschluss durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 388 Tage (Median). Die Daten wurden anhand eines einseitigen standardisierten Fragebogens erhoben (siehe Anhang S. 68).

3.5. Einschluss- und Ausschlusskriterien für Patienten

Einschlusskriterien waren ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) mit Einweisung innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn, ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) oder eine instabile Angina pectoris (IAP), die innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen in die Klinik eingewiesen wurden.

Grundlage für die Diagnose des Akuten Koronarsyndroms war die überarbeitete Definition der Joint European Society of Cardiology sowie des American College of Cardiology (23).

Dabei erfolgte die Einteilung der myokardialen Ischämie unter den Begriff des Akuten Koronarsyndroms mit den Untertypen des STEMI, NSTEMI und der instabilen Angina pectoris. Die Unterscheidung wurde anhand elektrokardiographischer Kriterien sowie der laborchemischen Messung

biochemischer Parameter durchgeführt. Das Troponin T erwies sich hinsichtlich seiner Sensitivität und Spezifität der CKMB überlegen und stellte ein hervorragendes Unterscheidungskriterium zwischen instabiler Angina ohne Myokardschädigung und dem NSTEMI dar (42).

3.6. Vergleich mit den Daten des Klinikums Nürnberg

In dem o.g. Zeitraum wurden im Klinikum Nürnberg 672 Patienten registriert. Für alle genannten Parameter, die im Rahmen dieses prospektiven Registers erhoben wurden, folgte die separate Auswertung für die entsprechenden Daten des Klinikums Nürnberg. So konnte eine prospektive Untersuchung mit Vergleichsmöglichkeit dieser Klinik in Relation zum Gesamtkollektiv durchgeführt werden.

3.7. Statistik

Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test oder der Fischer-Exakt-Test eingesetzt und die Odds ratio mit 95% Konfidenzbereich berechnet.

Um unabhängige Prädiktoren des Überlebens im 1-Jahres-Verlauf zu berechnen, wurde der Einfluss folgender Faktoren untersucht: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Z.n. apoplektischem Insult und TIA, Z.n. Herzinfarkt, kardiogener Schock und die Verordnung von Acetylsalicylsäure, Beta-Blockern, ACE-Hemmern und Statinen bei Entlassung.

In den prognostischen Analysen für das Klinikum Nürnberg wurden anamnestiche Parameter berücksichtigt, die eine univariate Assoziation $<0,02$ besaßen, sowie folgende Einflussfaktoren: STEMI, NSTEMI, instabile Angina pectoris, i.v. Katecholamine innerhalb der ersten 48h nach Aufnahme. Bei den Konsequenzen im Follow up wurden zusätzlich die Revaskularisation, reduzierte LV-Funktion ($<40\%$) sowie Statine bzw. ACE-Hemmer bei Entlassung in der Adjustierung berücksichtigt. Beta-Blocker zeigten univariat keine Assoziation zu Nürnberg ($p=0,71$) und wurden daher auch nicht eingeschlossen. Es wurde eine Backward-Selection mit einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ nach dem Test vom Wald-Typ durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Es wurden zwischen 1. Juli 2000 und 30. November 2002 insgesamt 16.812 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom aus 154 Zentren in Deutschland in die Untersuchung eingeschlossen. Davon wurden im Klinikum Nürnberg 672 Patienten registriert. Dieser Anteil entspricht 4% des Gesamtkollektivs.

Das Durchschnittsalter der Patienten im ACOS-Registers lag dabei bei 67,0 Jahren, im Klinikum Nürnberg bei 66,3 Jahren. In der Anzahl der Patienten über 75 Jahren zeigten sich keine Unterschiede. Der Anteil der Frauen war im Klinikum Nürnberg signifikant niedriger als im Kollektiv des ACOS-Registers (27,8 % vs. 32,8 %, $p < 0,02$).

4.2. Kardiale Vorerkrankungen

Hinsichtlich kardialer Vorerkrankungen waren im Nürnberger Kollektiv mit 17,3% vs. 21,4% signifikant weniger Patienten ($p = 0,007$) mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt belastet. Patienten, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt einer PCI oder einer ACB-Operation unterzogen worden waren, wiesen in beiden Patientenkollektiven keine signifikanten Unterschiede auf.

4.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Anzahl der Diabetiker und der Patienten mit Z.n. zerebralem Insult oder TIA zeigte in beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In Nürnberg waren signifikant mehr Patienten mit einer pAVK-Anamnese zu finden. So lag der Anteil des fränkischen Patientenkollektivs bei 11,5% gegenüber nur 7,6% im Gesamtkollektiv.

Die anderen klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas, definiert als $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Ebenso zeigten sich ähnliche Häufigkeiten bei Patienten mit einer manifesten Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung, die ebenfalls als kardiovaskulärer Risikofaktor zu werten ist.

Demgegenüber fanden sich im Patientenkollektiv des Klinikums Nürnberg signifikant mehr Raucher ($p < 0,01$) (siehe Abbildung 3).

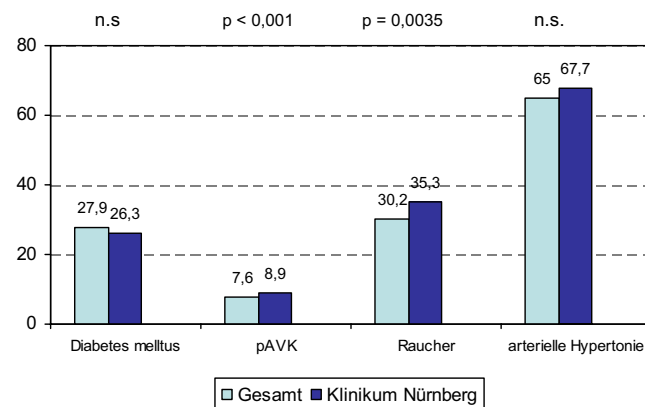


Abbildung 3: Verteilung der Risikofaktoren in der Gesamt-Patientenpopulation und in Nürnberg. Signifikant mehr Raucher und Patienten mit pAVK in Nürnberg. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit.

4.4. Kardiale Pumpfunktion

Eine reduzierte Pumpfunktion, ausgedrückt als Ejektionsfraktion (EF), stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar.

In der analysierten Patientenpopulation wurden in Nürnberg mit 17,7% versus 22,7% des Gesamtkollektivs signifikant weniger Patienten mit einer reduzierten EF $< 40\%$ eingeschlossen. Die Anzahl der Kardiomyopathien, ischämischer oder nicht-ischämischer Genese, mit einer stark reduzierten EF $< 30\%$, wies keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Abbildung 4).

Ebenso war die Anzahl der Patienten mit einer NYHA (New York Heart Association) II – IV-Symptomatik in beiden Kollektiven nicht signifikant verschieden (zur Erläuterung der NYHA-Klassifikation: siehe Methodenteil Seite 13).

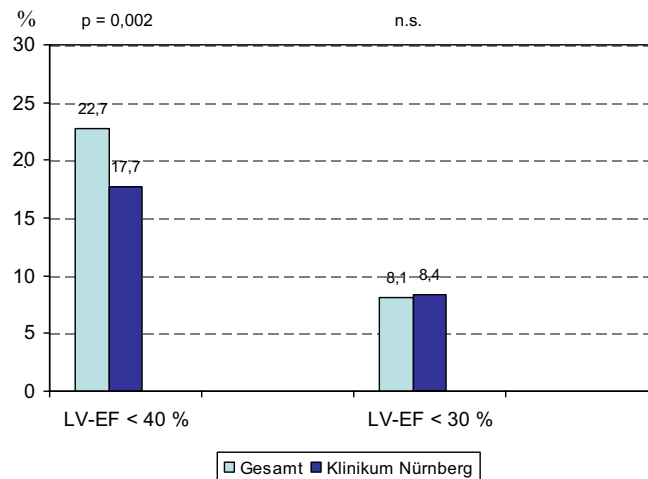


Abbildung 4: LV-Funktion: Signifikant mehr Patienten in der Gesamtpopulation mit einer EF < 40 %. EF = Ejektionfraktion.

4.5. Prähospitalzeit

Im Bereich der Prähospitalzeit (Zeitraum von der Entscheidung des Patienten, den Notarzt zu rufen bis zum Eintreffen in der Klinik) wurden in Nürnberg im Vergleich zum bundesweiten Gesamtkollektiv signifikant geringere Zeitintervalle benötigt ($p < 0,01$). So betrug die durchschnittliche Prähospitalzeit 201,0 Minuten vs. 241,0 Minuten.

Nach Differenzierung der gemessenen Zeitspannen ergab sich, dass innerhalb der ersten Stunde nach Infarkt ereignis in die Kliniken des Gesamtkollektivs 8,9% eingeliefert wurden, während in Nürnberg 9,4% aufgenommen wurden, sodass kein signifikanter Unterschied vorliegt.

Demgegenüber war der Anteil der Patienten, die innerhalb der zweiten bis dritten Stunde in die Klinik gebracht wurden, in Nürnberg mit 37,7% gegenüber 32,0% signifikant höher ($p < 0,01$) (siehe Abbildung 5).

Dementsprechend lag der Anteil der Patienten, die in Nürnberg erst später als 3 Stunden nach Schmerzbeginn in die Klinik eingewiesen wurden, signifikant niedriger als im Gesamtkollektiv. Die Analyse der Daten ergab, dass im Gesamtkollektiv 59,1% der Patienten vs. 52,8% in Nürnberg länger als 3 Stunden

bis zum Erreichen der Klinikpforte benötigten.

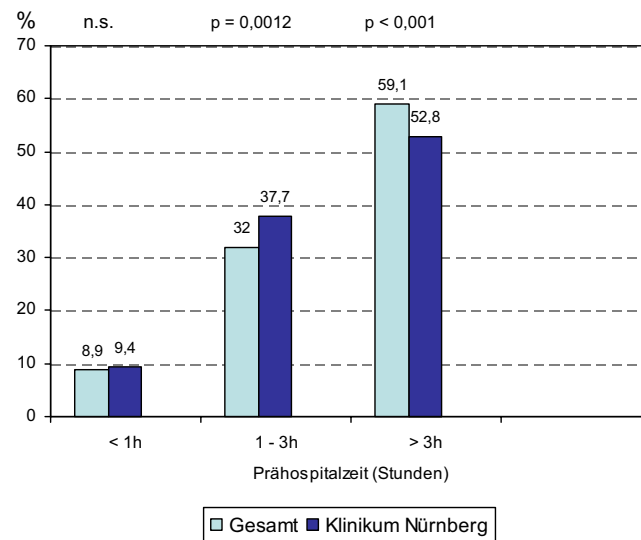


Abbildung 5: Prähospitalzeit: signifikant mehr Patienten wurden in Nürnberg innerhalb der zweiten und dritten Stunde schon in das Krankenhaus gebracht.

4.6. Patientencharakteristika und Diagnose bei Aufnahme

	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert
Diagnose/EKG/Symptomatik			
STEMI	49.4 % (8303/16812)	47.2 % (317/672)	0.341
NSTEMI	37.8 % (6358/16812)	47.9 % (322/672)	< 0.001
Instabile Angina pectoris	12.8 % (2151/16812)	4.9 % (33/672)	< 0.001
VWI (Vorderwandinfarkt)	50.0 % (2164/4327)	49.7 % (2780/16132)	0.091
Herzfrequenz \geq 100/Min	17.1 % (2873/16804)	13.8 % (93/672)	0.022
Syst. Blutdruck \leq 100 mmHg	8.5 % (1428/16719)	11.3 % (76/670)	0.008
Reanimation (prätherapeutisch)	3.8 % (100/2611)	4.4 % (8/180)	0.656
Kardiogener Schock	6.9 % (1152/16817)	13.2 % (89/672)	< 0.001

Tabelle 1: Infarktuntergruppen und Patientencharakteristika bei Aufnahme
STEMI = ST-Strecken-Elevations-Infarkt, NSTEMI = Non-ST-Strecken-Elevations-Infarkt

Die Infarkttypen wurden nach der neuen Einteilung in STEMI, NSTEMI und IAP (s.o.) klassifiziert. Die Häufigkeit der STEMI in Nürnberg unterschied sich nicht signifikant vom Gesamtkollektiv. Davon waren in beiden Kollektiven jeweils die Hälfte (50,0 % vs. 49,7%) als Vorderwandinfarkte diagnostiziert worden.

Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Häufigkeit der NSTEMIs, die Infarkttypen ohne typische ST-Streckenhebungen, aber mit Anstieg der laborchemischen Biomarker, wie Troponin T und I. Dabei waren im Klinikum Nürnberg mit 47,9% vs. 37,8% im Gesamtkollektiv deutlich mehr Patienten mit NSTEMI aufgenommen worden ($p < 0,0001$).

Dementsprechend lag der Anteil der Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), d.h. ohne signifikante EKG-Veränderungen und ohne Anstieg der Herzenzyme, in Nürnberg signifikant niedriger (4,9% vs. 12,8%, $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 6).

Die Unterschiede der Anzahl von Patienten mit instabiler Angina pectoris und NSTEMI sind möglicherweise durch den grundsätzlichen Einsatz von Biomarkern am Klinikum Nürnberg bedingt, welche im Jahre 2000 eine Neudefinition von IAP und NSTEMI ermöglichten und zum Zeitpunkt der Untersuchung möglicherweise nicht bundesweit eingesetzt wurden.

Zudem wurden in Nürnberg signifikant mehr Patienten mit einem initialen systolischen Blutdruck < 100 mmHg (11,3% vs. 8,5%, $p = 0,008$) sowie signifikant häufiger Patienten im kardiogenen Schock (13,2% vs. 6,9%, $p < 0,0001$) aufgenommen. Dies erklärt sich am ehesten durch die lokale Infrastruktur in der Region Nürnberg (siehe Diskussion Seite 36).

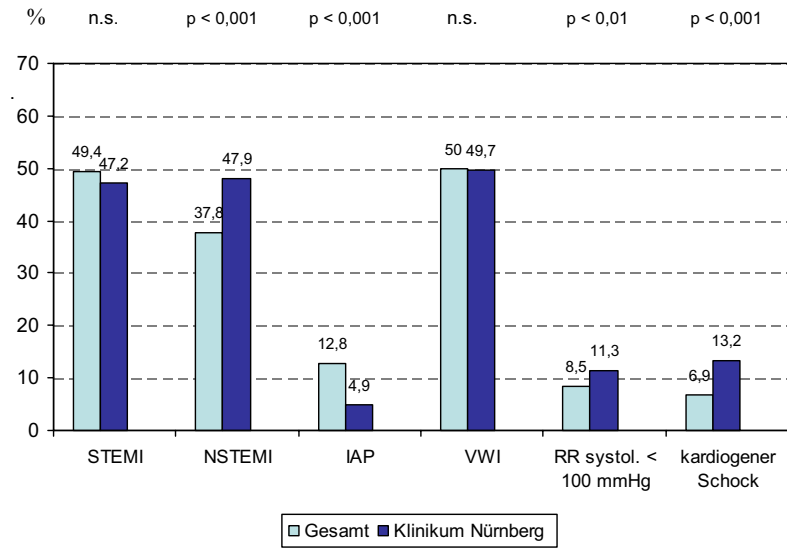


Abbildung 6: Verteilung der Infarkttypen im Gesamtkollektiv und in Nürnberg: signifikant mehr Patienten mit NSTEMI, signifikant weniger mit instabiler Angina pectoris. STEMI = ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt, NSTEMI = Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt, IAP = instabile Angina pectoris, VWI = Vorderwandinfarkt

	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert
Demographische Daten			
Alter (Jahre)	67.0 (58.2-75.6)	66.3 (57.4-75.1)	0.091
Alter > = 75 Jahre	26.7 % (4490/16816)	25.5 % (171/671)	0.467
Frauen	32.1 % (5397/16817)	27.8 % (187/672)	0.015
Kardiale Vorerkrankungen			
Z.n. Infarkt	21.4 % (3607/16817)	17.3 % (116/672)	0.006
Z.n. PCI, ACB-OP	16.1 % (2707/16817)	16.5 % (111/672)	0.761
Risikofaktoren			
Diabetes mellitus	27.9 % (4700/16817)	26.3 % (177/672)	0.342
Z.n. Stroke/TIA	6.9 % (1152/16817)	8.9 % (60/672)	0.029
PAVK(anamnestisch)	7.6 % (1286/16817)	11.5 % (77/672)	0.001
Raucher	30.2 % (5080/16817)	35.3 % (237/672)	0.003
Hyperlipidämie (anamn./med.)	50.1 % (8431/16817)	53.3 % (358/672)	0.096
Arterielle Hypertonie	65.0 % (10937/16817)	67.7 % (455/672)	0.138
Adipositas (BMI > = 30 kg/m ²)	21.1 % (3183/15085)	22.1 % (148/669)	0.507
Begleiterkrankungen			
Herzinsuffizienz b. Aufnahme	17.0 % (443/2611)	19.4 % (35/180)	0.358
Niereninsuffizienz (Begleiterkrankung)	3.5 % (597/16817)	2.7 % (18/672)	0.212
Prähospitalzeit			
Prähospitalzeit (Min.)(0-4 Tage)	241.0 (115.0-729.0)	201.0 (94.0-669.0)	0.004
Prähospitalzeit ≤ 1Std.	8.9 % (1413/15817)	9.4 % (63/668)	0.644
Prähospitalzeit 1-3 Std.	32.0 % (5064/15817)	37.7 % (252/668)	0.001
Prähospitalzeit > 3 Std.	59.1 % (9340/15817)	52.8 % (353/668)	0.008

Tabelle 2: Demographische Daten: Alter, Geschlecht sowie kardiale Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Begleiterkrankungen sowie Prähospitalzeit.
PCI = Perkutane Coronare Intervention, ACB = Aortocoronarer Bypass, TIA = Transitorische ischämische Attacke, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

4.7. Therapie

4.7.1. Rekanalisation innerhalb von 48 Stunden:

	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert
Rekanalisation (<48 Std.)			
Rekanalisation (Lyse u./o. PCI)	51.4 % (8535/16810)	44.0 % (296/672)	<0.001
Keine Rekanalisation	48.6 % (8175/16810)	56.0 % (376/672)	<0.001
PCI (keine Lyse)	38.0 % (6070/15988)	32.2 % (206/640)	0.002
Lyse (keine PCI)	10.9 % (1743/15988)	9.1 % (58/640)	0.127
Pforte-Ballon-Zeit (Min.)	119.0 (50.0-562.0)	99.5 (55.0-645.5)	0.650
Pforte-Lyse-Zeit (Min.)	30.0 (10.0-55.0)	26.5 (20.0-37.5)	0.991

Tabelle 3: Rekanalisation.

Auffällige Unterschiede präsentierten sich in der Häufigkeit der Akut-rekanalisationen bei Myokardinfarkt. Dabei erfolgte eine Rekanalisation im Sinne einer Perkutanen Koronaren Intervention (PCI) oder einer systemischen Fibrinolyse in Nürnberg signifikant seltener ($p < 0,001$). Während im Klinikum Nürnberg 44 % der Patienten einer Wiedereröffnung des Infarktgefäßes zugeführt wurden, fand dies in den am ACOS-Register teilnehmenden Kliniken in 51,4 % der Fälle statt.

Dabei bestanden gerade im Bereich der PCI signifikante Unterschiede zuungunsten des Klinikums Nürnberg (38 % vs. 32,2 %, $p = 0,002$).

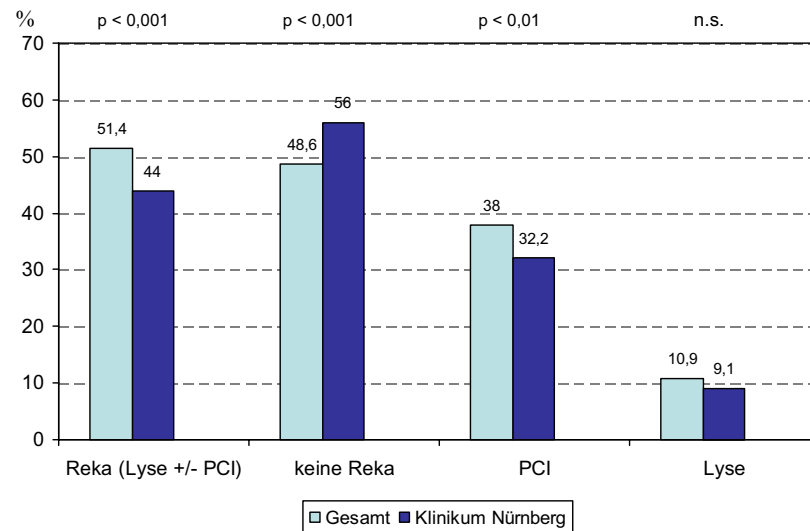


Abbildung 7: Rekanalisation: Signifikant mehr Rekanalisationen, vor allem PCI, im Gesamtkollektiv. Nicht-signifikant weniger Lysetherapien in Nürnberg.
 Reka = Rekanalisation, PCI = Perkutane Coronare Intervention

Die akute systemische Lysetherapie wurde in Nürnberg in 9,1 %, im Gesamtkollektiv in 10,9 % und damit in ähnlichem Umfang durchgeführt (siehe Abbildung 7).

Für die akute Rekanalisationstherapie gilt die Pforte-Ballon-Zeit bzw. die Pforte-Lyse-Zeit (Zeitintervall vom Eintreffen des Patienten in der Klinik bis zur Aufdehnung des Gefäßes/zur Applikation der Lyse) als wichtiger Parameter für eine effiziente Gefäßwiedereröffnung.

Hierbei waren die Zeitfenster im Klinikum Nürnberg nicht signifikant kürzer und lagen für die Pforte-Ballon-Zeit mit 99,5 Minuten und für die Pforte-Lyse-Zeit mit 26,5 Minuten in dem von den Leitlinien empfohlenen Bereich.

4.7.2. Frühmedikation

In beiden Kollektiven wurde die frühzeitige medikamentöse Therapie nach Infarktereignis, definiert als Behandlung innerhalb der ersten 48 Stunden, analysiert. Es wurde eine leitliniengerechte Therapie mit Arzneistoffen gefordert, bei denen in großen randomisierten Studien ein Überlebensvorteil nachgewiesen wurde. In Nürnberg wurden signifikant mehr Patienten mit dieser Therapie, bestehend aus den Bausteinen ASS (97,2 % vs. 89,5 %), Clopidogrel (71,6 % vs. 48,1 %), Statinen (96,3 % vs. 52,5 %), Betablockern (83,2 % vs. 78,2 %) und ACE-Hemmern (79,5 % vs. 62,2 %) versorgt (siehe Abbildung 8).

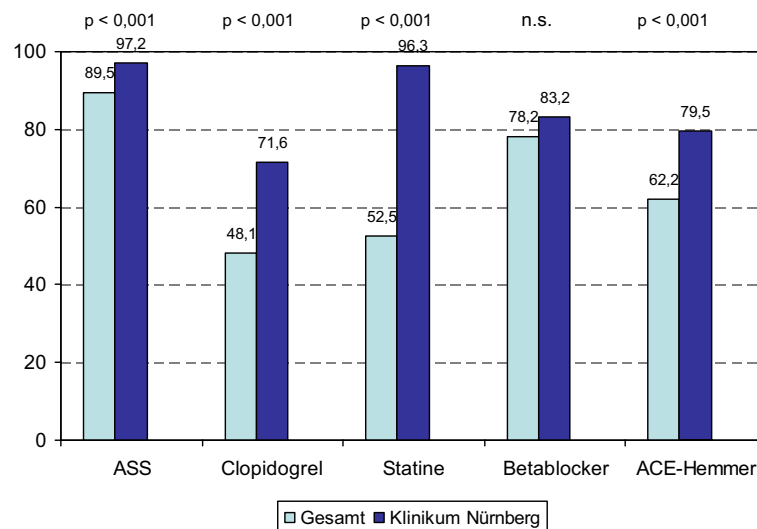


Abbildung 8: Frühmedikation (innerhalb der ersten 48 Stunden): Signifikant häufigere Gabe aller angeführten Wirkstoffe in Nürnberg.

4.7.3. Entlassungsmedikation

Am Ende des stationären Aufenthaltes wurde in Nürnberg eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit einer leitlinien gerechten Therapie entlassen. Dabei wurden insbesondere Clopidogrel (62,3% vs. 55,5%) und ACE-Hemmer (85,7% vs. 76,9%) signifikant häufiger verschrieben. Besonders hervorzuheben ist die signifikant höhere Verschreibungshäufigkeit von Statinen (94,7% vs. 76,4%, $p < 0,001$) bei Entlassung. In Nürnberg wurde ASS signifikant seltener verordnet (81,3% vs. 88,9%), dies ist im Zusammenhang mit dem oben gezeigten vermehrten Einsatz von Clopidogrel zur Thrombozytenhemmung zu betrachten. In der Gabe von Betablockern zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (siehe Abbildung 9 und Tabelle 4 Seite 27).

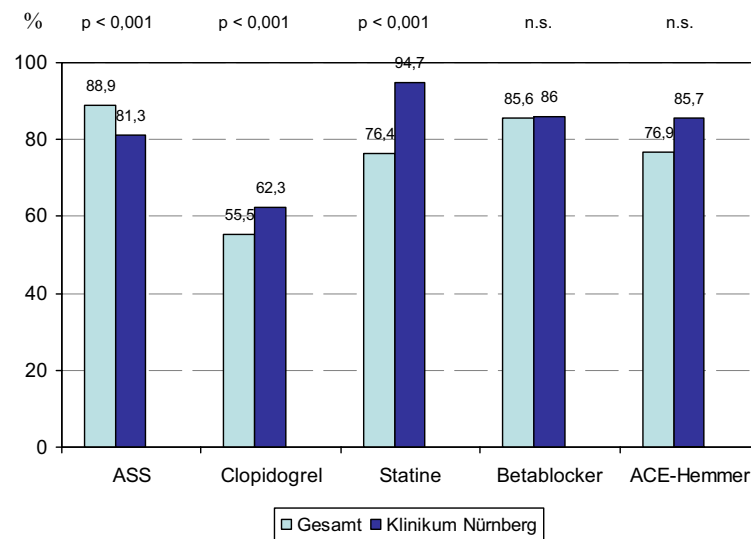


Abbildung 9: Entlassungsmedikation: Signifikant häufigere Gabe von Clopidogrel, Statinen und ACE-Hemmern bei Entlassung im Klinikum Nürnberg.

Frühmedikation	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert
ASS (< 48 h)	89.5 % (1506/16817)	97.2 % (653/672)	< 0.001
Clopidogrel (<48 h)	48.1 % (8084/16817)	71.6 % (481/672)	< 0.001
Statine (< 48 h)	52.5 % (10504/16817)	96.3 % (647/672)	< 0.001
β-Blocker (<48 h)	78.2 % (13144/16817)	83.2 % (559/672)	0.001
ACE-Hemmer (<48h)	62.2 % (10459/16817)	79.5 % (535/672)	< 0.001
Entlassungsmedikation			
ASS (Entl.med.)	88.9 % (13950/15694)	81.3 % (505/621)	< 0.001
Clopidogrel (Entl.med.)	55.5 % (8703/15694)	62.3 % (387/621)	< 0.001
Statine (Entl.med.)	76.4 % (11994/15694)	94.7 % (588/621)	< 0.001
β-Blocker (Entl.med.)	85.6 % (13441/15694)	86.0 % (534/621)	0.8080
ACE-Hemmer (Entl.med.)	76.9 % (12071/15694)	85.7 % (532/621)	< 0.001

Tabelle 4: Frühmedikation, Entlassungsmedikation.

4.8. Ischämiediagnostik und Rhythmusmonitoring vor Entlassung

Vor Entlassung folgte die Analyse der Anzahl durchgeführter Ischämietests der Postinfarktpatienten. Dabei zeigte sich, dass im Klinikum Nürnberg signifikant seltener eine Ischämiediagnostik in Form eines Belastungs-EKGs (18,0 % vs. 26,1 %) durchgeführt wurde. Bei den Patienten, die belastet wurden, traten nicht signifikant weniger Angina pectoris-Symptome oder elektrokardiographische Zeichen einer Ischämie auf.

4.9. Komplikationen

4.9.1. Intrahospital

Die hospitalen Komplikationen wurden hinsichtlich hospitalen Tod, Tod innerhalb der ersten 48 Stunden, nicht-tödlichem Reinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichen und tödlichen höhergradigen unerwünschten koronaren zerebrovaskulären Ereignissen, NF-MACCE (non-fatal Major adverse coronary cerebrovascular event) ausgewertet.

Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den genannten Parametern,

allerdings wurde eine nicht signifikant erhöhte Rate an intrahospitätem Tod im Klinikum Nürnberg (7,7 % vs. 6,7 %) verzeichnet (siehe Abbildung 10).

Die multivariable Analyse (Abbildung 11) wurde adjustiert für Alter, Geschlecht, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Stroke/TIA, pAVK, Rauchen, art. Hypertonie, Niereninsuffizienz, PHZ>3 Std., kardiogener Schock, NSTEMI, instabile Angina.

Es ergab sich hierbei eine Odds Ratio mit 95%-CI des Odds Ratios von:

Hospitaler Tod: 0,83 (0,58-1,18), NF-Reinfarkt: 0,67 (0,41-1,08), NF-Stroke: 1,61 (0,77-3,36), NF MACCE: 0,83 (0,56-1,24), MACE: 0,76 (0,57-1,01), MACCE: 0,82 (0,63-1,08), NF-CHF: 0,81 (0,55-1,20), Tod oder CHF: 0,77 (0,58-1,03)

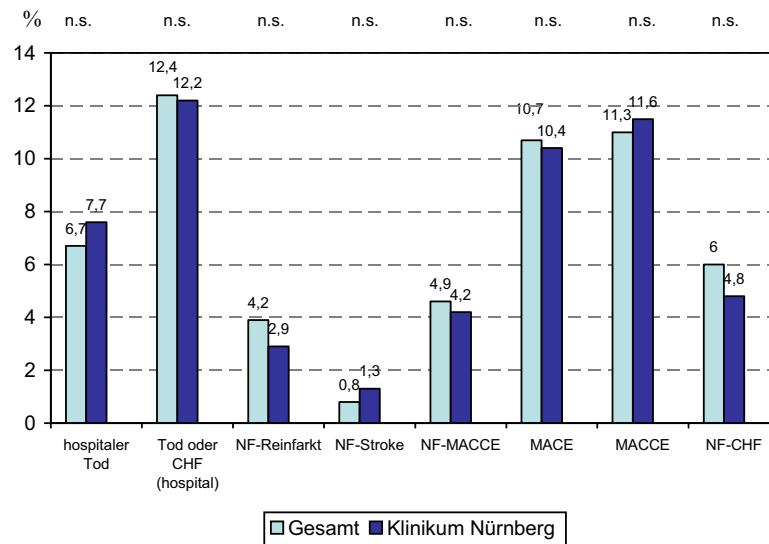


Abbildung 10: Hospitale Komplikationen: Nicht signifikant höhere intrahospitale Mortalität in Nürnberg. Ebenfalls zeigen sich bei den anderen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede.

NF = non fatal, MACCE = Major adverse coronary cerebrovascular events
MACE = Major adverse coronary events

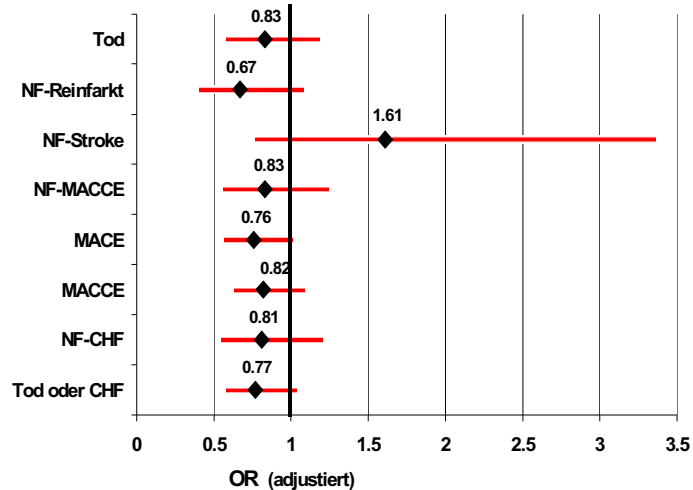
	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert
LV-Funktion (Angio, Echo)			
Reduz. LV-Funktion (<40%)	22.7 % (3456/15211)	17.7 % (116/656)	0.001
LV-Funktion mittelschw. reduziert.	14.7 % (2229/15211)	9.3 % (61/656)	< 0.001
LV-Funktion schwer reduziert. (<30%)	8.1 % (1227/15211)	8.4 % (55/656)	0.760
NYHA II	10.3 % (1729/16817)	9.2 % (62/672)	0.358
Ischämietest			
Ischämietest/ Belast.-EKG	26.1 % (4389/16817)	18.0 % (121/672)	< 0.001
ST-Senk \geq 1/Ischäm. od. AP	31.5 % (1164/3699)	26.5 % (30/113)	0.252
Bel.-EKG: max. Bel. < 75 W	14.6 % (455/3127)	8.1 % (9/111)	0.049
Langzeit-EKG			
LZ-EKG: VES \geq 10/h	26.2 % (1846/7036)	16.1 % (54/336)	< 0.001
LZ-EKG: VT (1/n)	13.2 % (901/6835)	10.1 % (34/336)	0.088
LZ-EKG: VT \geq 10/h VES (1/n)	7.4 % (496/6702)	4.8 % (16/336)	0.057

Tabelle 5: LV-Funktion, Ischämietest, Lang-Zeit-EKG.

Hospitale Komplikationen	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert	Odds Ratio (95 %-CI des Odds Ratios)
Hospitaler Tod (%)	6.7 % (992/14729)	7.7 % (52/672)	0.311	0.83 (0.58-1.18)
NF-Reinfarkt (hospital) (%)	4,2 % (581/13737)	2.9 % (18/620)	0.106	0.67 (0.41-1.08)
NF-Stroke (hospital) (%)	0.8 % (109/13737)	1.3 % (8/620)	0.178	1.61 (0.77-3.36)
NF-MACCE (Re-MI/Stroke) (hospital) (%)	4.9 % (679/13737)	4.2 % (26/620)	0.398	0.83 (0.56-1.24)
MACE (Tod/Re-MI) (hospital) (%)	10.7 % (1573/14729)	10.4 % (70/672)	0.899	0.76 (0.57-1.01)
MACCE (Tod/Re-MI/Stroke) (hospital) (%)	11.3 % (1671/14729)	11.6 % (78/672)	0.834	0.82 (0.63-1.08)
NF-CHF (LV-EF <=40 + NYHA II+) (%)	6.0 % (830/13737)	4,8 % (30/620)	0.216	0.81 (0.55-1.20)
Tod oder CHF (hospital) (%)	12.4 % (1822/14729)	12.2 % (82/672)	0.897	0.77 (0.58-1.03)

Tab. 6: intrahospitale Komplikationen ; CHF = Chronic Heart failure FU = Follow up, NF-MACCE = Non fatal Major adverse coronary cerebrovascular events, MACE = Major adverse coronary events.

Hospitale Konsequenzen der Patienten aus Nürnberg im Vergleich zu denen aus anderen Kliniken



Adjustiert für: Alter, Geschlecht, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex oder TIA, pAVK, Rauchen, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Prähospitalzeit > 3 Stunden, kardiogener Schock, NSTEMI / instabile Angina

Abbildung 11: Intrahospitale Komplikationen

Bei der Betrachtung der univariablen Analyse, zeigt sich eine nicht signifikante Erhöhung der intrahospitalen Mortalität in Nürnberg. Im Gegensatz hierzu zeigt die multivariable Analyse, eine nicht signifikant niedrigere intrahospitale Mortalität. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der multivariablen Analyse die in Nürnberg deutlich höhere Anzahl an Patienten im cardiogenem Schock, sowie die ebenfalls deutlich höhere Anzahl an Patienten mit NSTEMI berücksichtigt wurden.

4.9.2. Follow up

Die Auswertung der Komplikationen im Verlauf erfolgte nach einem Jahr in der Follow up Untersuchung in einer univariablen und einer multivariablen Analyse, die adjustiert war nach Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Rekanalisation, EF < 40 % sowie der Gabe von Statinen und Betablockern bei Entlassung.

In Nürnberg nicht signifikant erhöhte Parameter im Follow up: Mortalität (10,1 % vs. 9,2 %), NF-Stroke (2,1% vs. 1,4%), NF-MACCE (4,6% vs. 4,3%), MACCE (13,5% vs. 12,6%).

In Nürnberg nicht signifikant niedrigere Parameter im Follow up: NF-Reinfarkt (2,7% vs 3,0%), Bypass-Operation (7,2% vs. 9,4%).

In Nürnberg signifikant niedrigere Parameter im Follow up: Revaskularisierung (9,2% vs 17,9%), PCI (2,0% vs 9,8%), Krankenhausaufenthalte (25,6% vs. 40,1%).

In der multivariablen Analyse ergab sich beim Vergleich Klinikum Nürnberg vs. Gesamtkollektiv im Follow up jeweils eine Odds Ratio mit 95%-CI des Odds Ratios von:

Tod im Follow up 1,49 (1,11-2,02), NF-Reinfarkt 0,94 (0,52-1,69), NF-Stroke 1,37 (0,69-2,74), NF-MACCE 1,04 (0,65-1,65), MACCE 1,31 (1,01-1,70), Revaskularisierung 0,45 (0,32-0,62), PCI 0,20 (0,10-0,38), Bypass-Operationen 0,70 (0,49-1,01), Krankenhausaufenthalte 0,54 (0,43-0,66). Die Ergebnisse der multivariablen Analyse sind in Tabelle 7 (Seite 33) und Abbildung 13 (Seite 34) dargestellt.

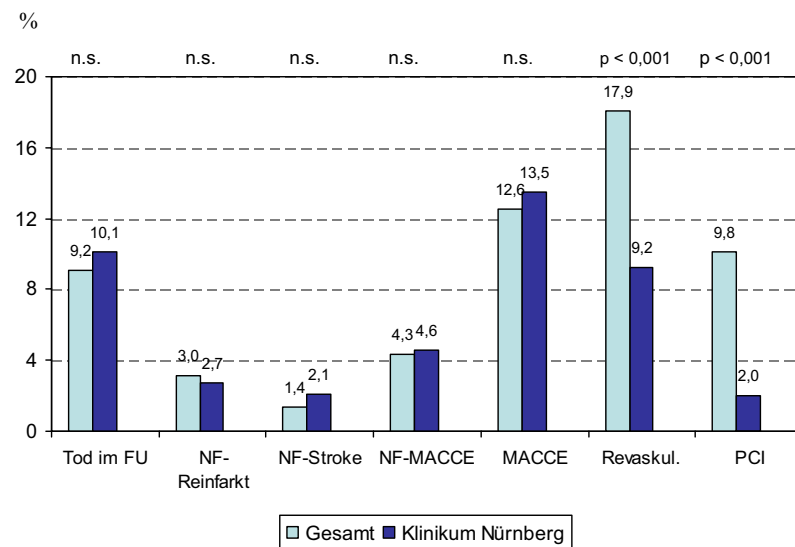


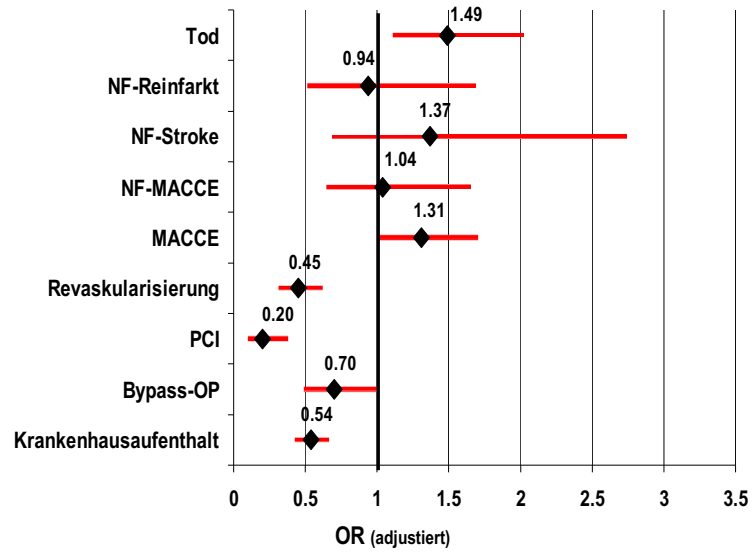
Abbildung 12: Komplikationen im Follow up, Revaskularisierungen (Wiederholungseingriffe), PCI: Nicht signifikant höhere Mortalität im Follow up im Patientenkollektiv in Nürnberg. Hochsignifikant höhere Zahl der Revaskularisierungen und folgenden PCIs im Gesamtkollektiv.

FU = Follow up, NF = non fatal, NF-MACCE = Non fatal Major adverse coronary cerebrovascular events, PCI = Perkutane Coronare Intervention.

Komplikationen im Follow up	Gesamt	Klinikum Nürnberg	P-Wert	Odds Ratio (95 %-CI des Odds Ratios)
Tod im FU (%)	9,2 % (1146/12485)	10,1 % (61/601)	0,421	1,49 (1,11 – 2,02)
NF-Reinfarkt im FU (%)	3,0 % (298/9790)	2,7 % (12/439)	0,710	0,94 (0,52 – 1,69)
NF-Stroke im FU (%)	1,4 % (136/9740)	2,1 % (9/438)	0,255	1,37 (0,69 – 2,74)
NF-MACCE im FU (Re-MI/Stroke) (%)	4,3 % (426/9821)	4,6 % (20/439)	0,826	1,04 (0,65 – 1,65)
MACCE im FU (Tod/Re-MI/Stroke) (%)	12,6 % (1572/12485)	13,5 % (81/601)	0,522	1,31 (1,01 – 1,70)
Revaskularisierung im FU (%)	17,9 % (1831/10234)	9,2 % (42/458)	< 0,001	0,45 (0,32 – 0,62)
PCI im FU (%)	9,8 % (988/10099)	2,0 % (9/452)	< 0,001	0,20 (0,10 – 0,38)
Bypass-Operation im FU (%)	9,4 % (961/10183)	7,2 % (33/456)	0,114	0,70 (0,49 – 1,01)
Krankenhausaufenthalt im FU (%)	40,1 % (4110/10254)	25,6 % (118/461)	< 0,001	0,54 (0,43 – 0,66)

Tabelle 7: Komplikationen im Follow up. FU = Follow up, NF-MACCE = Non fatal Major adverse coronary cerebrovascular events, MACE = Major adverse coronary events, PCI = Perkutane Coronare Intervention.

Konsequenzen im Follow up der Patienten aus Nürnberg im Vergleich zu denen aus anderen Kliniken



Adjustiert für: Alter, Geschlecht, Z.n. Myokardinfarkt, Diabetes, Z.n. Apoplex / TIA, pAVK, Rauchen, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Prähospitalzeit > 3 Stunden, kardiogener Schock, NSTEMI / instabile Angina, LVEF < 40%, Rekanalisation, Statine bei Entlassung, ACE-Hemmer bei Entlassung

Abbildung 13: Komplikationen im Follow up

5. Diskussion

5.1. Vorerkrankung, Risikofaktoren und Diagnose

Zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten existieren die klassischen Risikofaktoren und die typischen makroangiopathischen Erkrankungen als Spiegelbild der generalisierten Atherosklerose. Daneben geben die damit assoziierten Erkrankungen wie stattgehabter Myokardinfarkt, frühere ACB-Operationen oder cerebrale Insulte Auskunft über die Prognose und den Schweregrad der Erkrankung eines Patienten.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass die Patienten in Nürnberg zum einen signifikant häufiger Raucher und damit durch einen wesentlichen Risikofaktor mehr belastet waren und zum anderen deutlich häufiger an einer pAVK litten.

Daraus ist zu folgern, dass in das Klinikum Nürnberg potentiell höher gefährdete und angiologisch kränkere Patienten eingeliefert wurden. Hinsichtlich der klassischen Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen. Ebenso ergab sich keine höhere Zahl an früheren Bypass-OPs oder durchgemachter cerebraler Insulte.

Im Patientenkollektiv des Klinikums Nürnberg fand sich eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit einem elektrokardiographisch und laborchemisch dokumentierten NSTEMI. Die Anzahl der Patienten mit einer instabilen Angina pectoris war signifikant niedriger. Diese gegenläufigen Befunde könnten zum Zeitpunkt der Datenerhebung dadurch bedingt sein, dass die Bestimmung von Troponin bei Aufnahme und nach 6 Stunden in Nürnberg obligat durchgeführt wurde, während dies zu diesem Zeitpunkt aus finanziellen Gründen evtl. nicht an allen teilnehmenden Kliniken gewährleistet war. Hierdurch könnte es zu einer nicht einheitlichen Differenzierung der Diagnosen NSTEMI – IAP im Gesamtkollektiv gekommen sein. Daneben können Unterschiede in der Bevölkerungsstruktur des Einzugsgebietes verantwortlich sein. Denkbar wären Unterschiede in der Prävalenz bedingt durch Ernährungsgewohnheiten und den sozialen Status der Bevölkerung in den Zuweisungsgebieten (69). Flächendeckende länderübergreifende

Beobachtungen, wie z.B. die European Heart Surveillance, weisen auf solche Unterschiede hin (21).

Die Anzahl der Patienten mit STEMI in beiden Gruppen wies keine Unterschiede auf. Hinsichtlich der Symptome sind die Übergänge der myokardialen Ischämie fließend. Dies war in erster Linie ein Grund für die Neudefinition des ACS, welche eine Unterscheidung der verschiedenen Infarkttypen an der Erhöhung der Herzenzyme festmacht (23). Für die Differentialtherapie und Prognose ist die Einteilung in die verschiedenen Infarkttypen von entscheidender Bedeutung. Den Troponinen und der Creatininkinase kommt hierbei die größte prognostische Aussagekraft für das Risiko im 30-Tage-Verlauf zu (59;94).

Patienten mit NSTEMI haben eine deutlich schlechtere Kurz- wie Langzeitprognose als Patienten mit instabiler Angina pectoris. Dies konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (50;58;67;76;113).

5.2. Hämodynamische Instabilität

In das Klinikum Nürnberg wurden signifikant häufiger Patienten eingewiesen, die einen systolischen Blutdruck <100 mmHg aufwiesen oder sich im kardiogenen Schock befanden. Dies ist am ehesten durch die Infrastruktur in der Region Nürnberg während der Datenerhebungszeit zu erklären, in der nur das Klinikum Nürnberg eine 24 Stunden Interventionsbereitschaft unterhielt, während eine weitere Institution eine cardiologische Belegabteilung führte. Somit findet die hohe Anzahl an Hochrisikopatienten im Klinikum Nürnberg ihre Erklärung durch eine Präselektion durch die mit den lokalen Verhältnissen vertrauten Notärzte.

5.3. Prähospitalzeit

Seit Beginn der Rekanalisationstherapie in den 80er Jahren ist die Abhängigkeit der Infarktgröße von der Zeitdauer bis zur Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie bekannt (56). So ist das Ergebnis einer Rekanalisierungsmaßnahme stark zeitabhängig. Ein positiver Effekt jenseits der 12 Stunden nach Symptombeginn ist nicht zu erwarten. Deshalb wurden Zeitfenster definiert – Prähospitalzeit, „Door-to-needle“-Zeit, „Door-to-balloon“-Zeit, welche als

Indikatoren für eine zeitnahe adäquate Versorgung der Patienten in die Behandlungsleitlinien aufgenommen wurden. (55;56).

Die Prähospitalzeit in Nürnberg war signifikant kürzer, der Anteil der Patienten, die innerhalb der zweiten und dritten Stunde in die Klinik gebracht wurden, deutlich höher als in der Vergleichsgruppe. Dadurch war eine im Vergleich frühere Revaskularisierung möglich. Die Ursachen dafür sind ein reibungsloser Ablauf der prähospitalen Versorgung durch Leitstelle und Notarzt und kurze Anfahrtszeiten für Patienten im Stadtgebiet Nürnberg.

Zwei Drittel der Gesamtsterblichkeit nach Myokardinfarkt entfallen nach wie vor auf die Prähospitalphase und davon über die Hälfte auf die erste Stunde nach Symptombeginn (56).

5.4. Medikamentöse Therapie

5.4.1. Frühmedikation (< 48h)

Der adäquaten Frühmedikation bei akutem Myokardinfarkt kommt eine entscheidende Bedeutung für die Prognose des Patienten zu (56).

Acetylsalicylsäure zählt zur Standardtherapie sowohl des akuten Myokardinfarktes als auch der instabilen Angina pectoris. Dafür konnten eine deutliche Reduktion des kardialen Risikos und eine Prognoseverbesserung nachgewiesen werden (4;7;25;32;59;103).

Zusätzlich ist die Gabe von Clopidogrel gerade beim NSTEMI und der IAP als Kombinationstherapie mit ASS der Monotherapie deutlich überlegen (115).

Beide Medikamente wurden in der frühen Phase nach Myokardinfarkt im Klinikum Nürnberg signifikant häufiger gegeben, wobei die Gabe von Clopidogrel hier in 71,6 % der Fälle und im Vergleichskollektiv in 48,1 % erfolgte. Dies ist dadurch bedingt, dass in Nürnberg die Clopidogreltherapie sowohl bei Patienten mit STEMI und NSTEMI regelhaft durchgeführt wird, nicht zuletzt um einer ASS-Resistenz Rechnung zu tragen (7;32).

Subgruppenanalysen aus der TARGET-Studie geben zudem Hinweise auf einen additiven Effekt zur Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten (39).

Auch in der Gabe von Statinen und ACE-Hemmern innerhalb der ersten 48 Stunden

nach Klinikaufnahme lag das Klinikum Nürnberg signifikant über dem bundesweiten Durchschnitt. ACE-Hemmer sollten alle Patienten nach Myokardinfarkt mit fehlenden Kontraindikationen gemäß den Empfehlungen der Leitlinien innerhalb der ersten Tage erhalten, wobei Patienten mit einer reduzierten EF < 40 % und beginnenden Herzinsuffizienzzeichen durch eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität am meisten profitieren (11;13;47;119). Ob auch Patienten mit normaler EF und guter Kontraktilität einen ACE-Hemmer erhalten sollten, wird derzeit kontrovers diskutiert (41).

Ebenso gehört die Senkung des LDL-Cholesterins mittels CSE-Hemmern unter entsprechende Grenzwerte zur leitliniengerichteten Therapie in der Sekundärprophylaxe nach Infarkt. Neben der Senkung des Cholesterins kommt den Statinen eine wichtige Rolle in der Plaquestabilisierung durch antiinflammatorische Effekte zu (88;109). Schlüssige Daten für die Gabe in der Akutphase zur Prognoseverbesserung fehlen bisher (82;96;100).

Betablocker wurden in Nürnberg signifikant häufiger innerhalb der ersten 48 Stunden verabreicht. Die antiischämische Wirkung von Betablockern beim ACS ist lange bekannt. So sollten gerade tachykarde, hypertensive Patienten bei Fehlen von Kontraindikationen mit einer i.v.-Applikation behandelt werden mit dem Ziel, eine Herzfrequenzsenkung auf Werte zwischen 50-60 Schläge/min. zu erreichen. Dabei werden die gesicherten Daten beim STEMI auf die IAP übertragen (86;97;101;102). Danach reduziert die intravenöse Gabe signifikant die Mortalität. Diese Daten stammen aus einer Metaanalyse mehrerer Studien, die vor der Ära der systemischen Lyse und der PCI durchgeführt wurden (114). Neuere Daten aus Studien, in welchen eine Frührevascularisierung durchgeführt wurde, zeigen eine sekundäre Rolle der Betablocker im Bezug auf die Überlebensrate (87).

In den letzten Jahren ist durch die Kombination der Wirkstoffe, bestehend aus Plättchenhemmern, ACE-Hemmern und Betablockern als adjuvante Therapie in der Infarktbehandlung, eine eindrucksvolle Senkung der Mortalität gelungen (11;13;39;55;115). Im Klinikum Nürnberg erfolgt eine konsequente medikamentöse Therapie in der Frühphase nach Myokardinfarkt entsprechend den aktuellen Leitlinien. Die Vergleichsdaten zeigen, dass die Erkenntnisse, welche bereits in den Leitlinien aufgenommen wurden, teilweise nur verzögert in die Praxis umgesetzt werden.

5.4.2. Entlassungsmedikation

In Nürnberg wurden im Vergleich zum Gesamtkollektiv aus den oben aufgeführten Gründen signifikant häufiger ACE-Hemmer, Statine und Clopidogrel verordnet. Entsprechend erhielten signifikant weniger Patienten ASS. Bei Stentanlage wurden im Klinikum Nürnberg konsequent eine Kombinationstherapie aus beiden antithrombozytären Wirkstoffen verordnet.

Hinsichtlich der Gabe von Betablockern bei Entlassung zeigten sich keine Unterschiede zum bundesweiten Durchschnitt.

5.5. LV-Funktion

Im Patientenkollektiv des Klinikums Nürnberg fanden sich signifikant weniger Patienten mit einer EF < 40%. Demgegenüber waren keine Unterschiede bei Patienten mit schwer reduzierter EF < 30% vorhanden.

Eine Ursache dafür könnte sein, dass die Patienten mit besserer Pumpfunktion in die Klinik eingewiesen wurden, was bei der höheren Anzahl an NSTEMIs sowie an Patienten im kardiogenen Schock im Nürnberger Patientenkollektiv fraglich scheint.

Die Erklärung dafür könnte auch in einer guten intensivmedizinischen Betreuung mit adäquater Rekompensation und der leitliniengerechten frühzeitig begonnen medikamentösen Therapie zu suchen sein, die in der Gabe von ACE-Hemmern und Betablockern zwei Bausteine der Herzinsuffizienztherapie beinhaltet.

5.6. Revaskularisierung

5.6.1. Die Revaskularisierung von Patienten mit NSTEMI und IAP

In früheren Arbeiten konnten keine Vorteile einer frühen Revaskularisierung bei Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina pectoris dargestellt werden (31). Dies hat sich durch die Einführung neuer Techniken mit modernen Begleittherapien gewandelt. In der FRISC II- und der TACTICS-TIMI 18-Studie (21;38) wurde die invasive Therapiestrategie mit einem konservativen Procedere verglichen. Dabei

konnte gezeigt werden, dass durch das invasive Behandlungskonzept die Rate von Tod und Myokardinfarkt im 6-Monats-Verlauf signifikant gesenkt werden konnte. Eingeschlossen wurden Patienten mit typischer Symptomatik, elektrokardiographischen Veränderungen und positiven biochemischen Markern. Hochrisikopatienten profitierten besonders von der invasiven Strategie. Patienten mit erhöhten Herzenzymen erreichten signifikant seltener den primären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Rehospitalisierung. Auch Patienten mit Diabetes mellitus oder ST-Senkungen im EKG sind als Hochrisikopatienten zu werten, ohne dass eine Erhöhung der Herzenzyme im Sinne einer myokardialen Infarzierung vorläge (21;38). Das heißt, dass aufgrund der prognostischen Bedeutung dieser Indikatoren (Diabetes mellitus und ST-Senkungen) eine frühzeitige invasive Diagnostik angezeigt ist (38;77). In Subgruppenanalysen aus FRISC II und der TACTICS-TIMI 18 konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne Diabetes mellitus und ST-Senkungen nicht von einer frühzeitigen invasiven Behandlung profitieren und wie Patienten mit stabiler Angina pectoris zu behandeln sind (21;38).

Die RITA 3-Studie bestätigte die beschriebenen Ergebnisse. Auch hier reduzierte eine frühzeitige invasive Behandlung die Häufigkeit von Herzinfarkten und rezidivierenden Anginabeschwerden. (48).

Im Klinikum Nürnberg war die Zahl der Rekanalisationen innerhalb der ersten 48 Stunden mit 44,0% vs. 51,4% signifikant niedriger im Vergleich zum Gesamtkollektiv der ACOS-Kliniken, obwohl in Nürnberg signifikant mehr Patienten mit einem NSTEMI aufgenommen wurden. Dies sind Patienten, die entsprechend den Forderungen der aktuellen Leitlinien einer frühzeitigen Intervention zugeführt werden sollten (55).

In den großen randomisierten Studien zeigten diejenigen Patienten die geringste Komplikationsrate, welche rasch einer invasiven Myokardrevaskularisierung zugeführt wurden (19;38).

Eine retrospektive Analyse von TACTICS ergab ein sprunghaftes Ansteigen des Risikos, wenn die Katheterintervention jenseits der ersten 48 Stunden durchgeführt wurde. Darauf basieren die Forderungen der aktuellen Leitlinien, dass eine invasive Untersuchung innerhalb dieses Zeitraumes erfolgen sollte (55). Durch eine strikte Befolgung der Leitlinien könnte das Klinikum Nürnberg zusätzlich zu der bereits guten medikamentösen Therapie eine weitere Optimierung seiner Infarktbehandlung erreichen.

Als Folge dieses Behandlungskonzeptes ist eine deutlich steigende Zahl von invasiven Untersuchungen zu erwarten, welche eine entsprechende Erweiterung der Infrastruktur voraussetzt, nämlich 24 Stunden, 7 Tage Interventionsdienst und eine ausreichende Anzahl von Herzkatheterplätzen.

5.6.2. Die Revaskularisierung der Patienten mit STEMI

Therapiestrategie der ersten Wahl bei Patienten mit einem STEMI ist die interventionelle Rekanalisierung mittels PCI (19;21;38;55;56). Sollte ein Krankenhaus mit der Möglichkeit einer Katheterdiagnostik nicht innerhalb von 90 Minuten erreicht werden können, besteht die Alternative der systemischen Fibrinolyse (55;56).

Die Rate der primär durchgeführten systemischen Lysetherapien im Klinikum Nürnberg lag mit 9,1 % nicht signifikant niedriger als im Gesamtkollektiv. Das bedeutet, dass im Klinikum, einem Haus mit einer 24-Stunden-Rufbereitschaft für eine invasive Herzkatheterdiagnostik, eine Lysetherapie in gleicher Zahl wie im Gesamtkollektiv durchgeführt wurde. 44% der ACOS-Kliniken verfügten nicht über Katheterlabore und hatten somit nicht die Option einer interventionellen Behandlung.

Die Effizienz der Lysetherapie ist innerhalb der ersten 12 Stunden nach Schmerzbeginn belegt (3-5;8;9;12;16;22;79). In der 2. – 4. Stunde beginnt ein exponentieller Wirkungsverlust (33). Nur in den ersten 2-3 Stunden nach Beschwerdebeginn besitzt die systemische Lyse eine der PCI vergleichbare Reduktion von Mortalität und Reinfarktrate (34;36;99;111).

Betrachtet man die Ankunftszeiten der Patienten im ACOS-Register, dann zeigt sich, dass in Nürnberg mehr als die Hälfte der Patienten jenseits von 3 Stunden in die Klinik kamen. Für diese Patienten ist aus heutiger Sicht die invasive Diagnostik und Rekanalisation mittels Herzkatheter zu empfehlen, da die systemische Lysetherapie hier die schlechtere Alternative darstellt (2;4;32;34;99;111). Über ein Drittel der Patienten in Nürnberg wurden innerhalb der zweiten und dritten Stunde eingeliefert, einem Zeitraum mit nachgewiesener guter Wirksamkeit einer systemischen Lysetherapie. Nach derzeit gültigen Leitlinien sollte in einem Klinikum mit 24-stündiger Interventionsbereitschaft der primären Katheterintervention der Vorzug

gegeben werden, insbesondere auch deshalb, weil jeder Patient nach erfolgreicher systemischer Lyse aufgrund der in 80 % weiter bestehenden signifikanten Koronarstenosen zeitnah eine Katheteruntersuchung erhalten sollte. Bei Durchführung einer Koronarintervention gelingt in etwa 90 % der Fälle die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes (1). Bei systemischer Lyse ist in etwa 25 % der Fälle eine Rescue-PTCA wegen fehlender ST-Resolution und Beschwerdepersistenz nötig (34).

Insgesamt zeigen zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien und Register eine Überlegenheit der PCI gegenüber der systemischen Lysetherapie (15;26;51;53;54;65;84;99;108;111;112;117). Dabei konnte eine Reduktion der Infarkt mortalität durch die primäre PCI um 25% im Vergleich zur Fibrinolysetherapie nachgewiesen werden. Dieser Effekt blieb im Langzeitverlauf erhalten (52;65;110;118). Daneben wird zudem eine Reduktion der Reinfarktrate um mehr als die Hälfte sowie der Schlaganfallinzidenz beschrieben, die auf eine Vermeidung von intrazerebralen Blutungen zurückzuführen ist (65).

Die beschriebenen Vorteile der primären PCI waren unabhängig davon, ob die Patienten im aufnehmenden Krankenhaus behandelt werden konnten oder ob sie in einem entsprechend ausgerüsteten Transportfahrzeug in ein Krankenhaus mit Katheterlabor verlegt werden mussten (65).

Für Patienten im kardiogenen Schock, die im Klinikum Nürnberg signifikant häufiger eingeliefert wurden, sind die Ergebnisse einer primär systemischen Fibrinolyse ungünstig. Auch hier wird von den Leitlinien die invasive Herzkatheterbehandlung als primäre Rekanalisierungsmaßnahme empfohlen (61;62;104;107).

Die momentan diskutierte Reperfusionstrategie mittels „facilitated PCI“, eine Kombination einer frühen systemischen Lysetherapie durch den Notarzt mit anschließender Kathethertherapie stellt eine weitere Therapieoption dar.

5.7. Hospitale und Follow up-Komplikationen

Bei den intrahospital registrierten Komplikationen zeigt sich eine in Nürnberg nicht signifikant höhere Anzahl an intrahospitalem Tod. Folgende Ursachen könnten hierfür verantwortlich gemacht werden:

Die hämodynamische Situation der Patienten im Klinikum Nürnberg war signifikant schlechter, die Anzahl der Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 100

mmHg sowie im kardiogenen Schock war deutlich erhöht. Entwickelt ein Patient in der Akutphase des Myokardinfarktes eine Linksherzinsuffizienz, ist seine Kurz- wie auch Langzeitprognose eingeschränkt (83). Bei dem prognostisch kritischen kardiogenen Schock sind die Patienten vital bedroht. Die Mortalität beträgt trotz der neuen Entwicklungen der invasiven Kardiologie 50% (56).

Zudem war, wie oben dargelegt, die Zahl der Patienten mit laborchemisch wie elektrokardiographisch nachgewiesenem NSTEMI signifikant höher als im Gesamtkollektiv, was für eine höhere Spätmortalität sprechen könnte (21;38;42;50;55;58;113). Bei der entsprechenden multivariablen Analyse, welche die Patientencharakteristika kardiogener Schock, NSTEMI und instabile Angina berücksichtigt trat der intrahospitale Tod seltener auf als im Gesamtkollektiv. Der Unterschied erreichte nicht das Signifikanzniveau

Im Klinikum Nürnberg wurden signifikant mehr Patienten mit einer pAVK als Spiegelbild einer generalisierten Atherosklerose sowie Patienten mit dem wichtigen Risikofaktor inhalatives Rauchen eingeliefert. Damit waren die Patienten des Klinikums primär stärker gefährdet.

Dem entsprechend präsentierte sich das Patientenkollektiv in Nürnberg hämodynamisch und angiologisch deutlich schlechter. Allein diese Patientencharakteristika können eine nicht signifikant erhöhte Mortalität ursächlich erklären, welche bei der statistischen univariablen Auswertung nachweisbar war, nicht jedoch bei der multivariablen Auswertung, wenn diese Parameter berücksichtigt wurden.

Insgesamt lassen die Daten auf eine gute intensivmedizinische Betreuung dieser schwer erkrankten Patienten schließen.

Der Übergang der Infarktsubtypen ist fließend, was nicht zuletzt zur Neudefinition und Subsumierung unter den Begriff des Akuten Koronarsyndroms im Jahre 2000 führte (23). Aus prognostischer und therapeutischer Sicht gibt es deutliche Unterschiede. So bestehen bei einem Patienten mit positivem Troponin T und damit einer laborchemisch nachgewiesenen Infarzierung eine erhöhte Mortalität sowie eine höhere Reinfarktrate als bei einem Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne Enzymerhöhung (42;50;58;63;64;67 - 69;76;113).

Im Klinikum Nürnberg wurden Patienten mit IAP und NSTEMI signifikant seltener innerhalb der ersten 48 Stunden einer invasiven Behandlung zugeführt. Entsprechend der Studienlage steigt damit das Risiko der Patienten. Auch dies kann zu der erhöhten Mortalität im Follow up beitragen (21;38).

Auffallend war die signifikant häufigere Durchführung von Herzkatheteruntersuchungen im Verlauf des Follow up im Gesamtkollektiv. Bislang gibt es keine Daten, die einen prognostischen Vorteil bei Durchführung von Kontrollangiographien bei Patienten ohne Beschwerden oder Ischämienachweis zeigen. Entsprechend den aktuellen Leitlinien soll keine regelhafte Kontrollangiographie bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden. Diese ist zu rechtfertigen bei besonderer Risikokonstellation oder erneut auftretenden Angina pectoris Symptomen bzw. geführtem Ischämienachweis (55;56).

5.8. Ist die Teilnahme an einer Studie für den einzelnen Patienten von Vorteil?

Auf der Suche nach Evidenz für die korrekte Behandlung haben große Studien in den letzten 20 Jahren wichtige Daten und Erkenntnisse geliefert. Dadurch wurde eine große therapeutische Sicherheit und Reduktion der Komplikationsrate in der Herzinfarktbehandlung erreicht. Die Registerdaten aus dem klinischen Alltag bestätigten in sehr hohem Maße die Ergebnisse randomisierter Studien bei selektierten Patientenkollektiven. Die Erkenntnisse der randomisierten kontrollierten Studien und Register dienen zur Erstellung von Leitlinien als Grundlage für eine weitere Standardisierung der Herzinfarkttherapie. Diese ermöglichen eine flächendeckende Angleichung der Therapie des Herzinfarktes.

Die leitliniengerechte Standardisierung der Therapie des Akuten Coronarsyndromes mittels der Erstellung von Behandlungspfaden und Behandlungsalgorithmen führt zu einer Prozessoptimierung, wodurch die Letalität des Herzinfarktes im Krankenhaus von 15% auf 8 % reduziert werden konnte.

Nur dadurch, dass Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden, sind die Weiterentwicklung einer Therapie und der Vergleich von Behandlungsformen möglich. Durch die Einrichtung von Gremien wie der Ethikkommission und des DSMB (Data Safety Monitoring Board) ist die Überwachung der Patientensicherheit, eine exakte Dokumentation und Veröffentlichung der Daten gewährleistet. Die Teilnahme an randomisierten Studien garantiert dem Patienten die höchste Qualität des Behandlungsprozesses.

Ein wesentlicher Grund für die Teilnahme an Registern wie dem ACOS-Register mit

über 16.000 Patienten ist die interne Qualitätskontrolle. Die Auswertung der Daten gilt als externe Qualitätssicherung der einzelnen Institute und als internes „Benchmarking“ als Grundlage für eine Prozessoptimierung. Dies ermöglicht die Schaffung von hausspezifischen Behandlungsalgorithmen und Behandlungspfaden mit dem Ziel einer Optimierung von Behandlungsprozessen und Behandlungsergebnissen.

6. Zusammenfassung

6.1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache. In Deutschland werden jährlich 400.000 Patienten mit der Diagnose eines Akuten Koronarsyndromes behandelt. Hierzu zählen der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI), der Non-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (IAP).

Im Rahmen des ACOS-Registers wurden im Institut für Herzinfarktforschung am Klinikum Ludwigshafen in Zusammenarbeit mit 154 Kliniken in Deutschland 16.812 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im Zeitraum von 1. Juli 2000 bis 30. November 2002 registriert und analysiert. Im Klinikum Nürnberg wurden 672 Patienten registriert. Dies entspricht einem Anteil von 4%. Dabei wurden 8.303 Patienten mit der klinischen Diagnose eines ST-Strecken-Hebungs-Infarktes (STEMI), 6.358 Patienten mit dem Bild eines Nicht-ST-Hebungs-Infarktes (NSTEMI) und 2.151 Patienten mit instabiler Angina pectoris aufgenommen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich des Klinikums Nürnberg mit dem bundesweiten Durchschnitt und die Analyse der Stellung der eigenen Klinik in der Akut- und Weiterversorgung von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom.

6.2. Ergebnisse

Signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren. Dabei war die Anzahl sowohl von Rauchern als auch von Patienten mit einer pAVK im Klinikum Nürnberg höher.

Die Anzahl der Patienten mit einem NSTEMI sowie der Patienten, die hämodynamisch instabil und im manifesten kardiogenen Schock waren, war am Klinikum Nürnberg höher als im Gesamtkollektiv.

Eine akute Rekanalisationstherapie wurde im Klinikum seltener durchgeführt. Dabei war besonders die Anzahl der PCI geringer, während die der Akut-Lysetherapie keine Unterschiede zeigte.

Eine medikamentöse Frühtherapie (innerhalb der ersten 48 Stunden) sowie Entlassungstherapie mit prognostischem Benefit für den Patienten erfolgten in Nürnberg häufiger im Vergleich zum bundesweiten Gesamtkollektiv.

Insgesamt zeigen die Daten bei der univariablen Analyse intrahospital eine nicht signifikant erhöhte Mortalität für das Patientenkollektiv des Klinikums Nürnberg. Bei der multivariablen Analyse mit Berücksichtigung der höheren Anzahl an Patienten mit kardiogenem Schock und NSTEMI im Klinikum Nürnberg zeigt sich im Gegensatz dazu eine nicht signifikant erniedrigte Mortalität in Nürnberg. Sämtliche sonst beschriebenen Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

6.3. Diskussion

Anhand der erhobenen Daten war eine intrahospital sowie im Rahmen des Follow up eine gering und nicht signifikant erhöhte Mortalität für das Patientenkollektiv des Klinikums Nürnberg nachweisbar. Folgende Ursachen scheinen hierfür verantwortlich zu sein:

Die Zahl der hämodynamisch instabilen Patienten sowie derjenigen mit einem kardiogenen Schock war in Nürnberg signifikant höher als im bundesweiten Vergleichskollektiv. Die Zahl der Patienten mit NSTEMI war im Klinikum Nürnberg signifikant erhöht. Bei der multivariablen Analyse mit Berücksichtigung der genannten Patientecharakteristika im Sinne einer Risikostratifikation, war die intrahospitale Mortalität in Nürnberg niedriger als im Gesamtkollektiv. Auch dieses Ergebnis erreichte kein Signifikanzniveau. Die Gegenläufigkeit der Ergebnisse zeigt, dass eine univariable Analyse der intrahospitalen Mortalität für die Beurteilung der Akutbehandlung des Myocardinfarktes nicht geeignet ist (120). Zudem bestand häufiger eine pAVK, die als Spiegel der generalisierten Atherosklerose den angiologischen Zustand des Patienten repräsentiert. Das Patientenkollektiv in Nürnberg war durch einen wichtigen Risikofaktor in der Entstehung der Atherosklerose und damit der koronaren Ischämie, das inhalative Zigarettenrauchen, signifikant häufiger betroffen. Eine Akutrevaskularisierung wurde im Klinikum

Nürnberg im Vergleich zum Gesamtkollektiv signifikant weniger häufig durchgeführt. In diesem Zusammenhang konnte in neuesten Studien gezeigt werden, dass Patienten mit NSTEMI, mit Diabetes mellitus und mit elektrokardiographischen ST-Senkungen von einer frühen Katheterintervention – innerhalb von 48 Stunden – profitieren und das Risiko für Tod und Myokardinfarkt im 6-Monats-Verlauf damit signifikant gesenkt werden kann.

Die prognostisch wichtige medikamentöse Therapie, bestehend aus Betablockern, ACE-Hemmern, Statinen, ASS und Clopidogrel sowohl als Frühtherapie als auch bei Entlassung wurde in Nürnberg signifikant häufiger durchgeführt.

6.4. Schlussfolgerung

Der Vergleich der Patienten mit Akutem Koronarsyndrom im Klinikum Nürnberg gegenüber dem ACOS-Gesamtkollektiv zeigte eine Erhöhung der Gesamtmortalität in Nürnberg (7,6% vs 6,7%). Bei der multivariablen Analyse der Patientencharakteristika im Sinne einer Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von Schock, Herzinsuffizienz und NSTEMI war die intrahospitale Mortalität in Nürnberg reduziert (OR 0,83 CI 0,58-1,18). Beide Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Weiterhin zeigte sich in Nürnberg eine erhöhte Anzahl an Patienten mit pAVK und Nikotinkonsum. Zusätzlich muss in Nürnberg eine im Vergleich zum Gesamtkollektiv geringere Rate von Katheterinterventionen in Betracht gezogen werden (Nürnberg 32% vs. Gesamtkollektiv 38%). Maßnahmen zur internen Prozessoptimierung im Krankenhaus zum effektiveren Einsatz der akuten Katheterbehandlung des Herzinfarktes wurden aufgrund dieser Ergebnisse veranlasst.

7. Literaturverzeichnis

- (1) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312(14):932-936.
- (2) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1(8478):397-402.
- (3) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1(8478):397-402.
- (4) 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(8607):349-360.
- (5) In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990; 336(8707):71-75.
- (6) Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336(8719):827-830.
- (7) Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336(8719):827-830.
- (8) ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339(8796):753-770.

- (9) An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329(10):673-682.
- (10) Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med* 1993; 329(6):383-389.
- (11) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343(8906):1115-1122.
- (12) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343(8893):311-322.
- (13) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345(8951):669-685.
- (14) Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996; 347(9001):561-568.
- (15) A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336(23):1621-1628.
- (16) A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(16):1118-1123.
- (17) 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. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Circulation* 1997; 96(5):1445-1453.

(18) Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349(9063):1422-1428.

(19) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(21):1488-1497.

(20) Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352(9122):87-92.

(21) Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999; 354(9180):701-707.

(22) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354(9180):716-722.

(23) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21(18):1502-1513.

(24) Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9247):2037-2044.

- (25) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
- (26) Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(8):733-742.
- (27) Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23(4):308-314.
- (28) Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100(15):1602-1608.
- (29) Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100(15):1593-1601.
- (30) Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95(11):2508-2516.
- (31) Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG et al. 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(25):1785-1792.
- (32) Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary

syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100(20):2045-2048.

(33) Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348(9030):771-775.

(34) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360(9336):825-829.

(35) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):970-1062.

(36) Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106(13):1622-1626.

(37) Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90(7):760-762.

(38) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. 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(25):1879-1887.

(39) Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL et al. 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(7):1188-1195.

- (40) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(7):447-452.
- (41) Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104(5):522-526.
- (42) de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92(12):3401-3407.
- (43) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431):331-337.
- (44) Doggrell SA. CLARITY about the use of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(10):1761-1764.
- (45) Durand-Zaleski I, Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 Suppl 4:19-27.:19-27.
- (46) Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355(9219):1936-1942.
- (47) Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9215):1575-1581.

(48) Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(11):1341-81. Epub 2006 May 30.

(49) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002; 360(9335):743-751.

(50) Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95(8):2053-2059.

(51) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 1993; 328(10):685-691.

(52) Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145(1):47-57.

(53) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(10):673-679.

- (54) Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(11):1713-1719.
- (55) Hamm CW. [Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). I: ACS without persistent ST segment elevations]. *Z Kardiol* 2004; 93(1):72-90.
- (56) Hamm CW. [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Z Kardiol* 2004; 93(4):324-341.
- (57) Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340(21):1623-1629.
- (58) Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327(3):146-150.
- (59) 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(9192):1757-1762.
- (60) Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2106-2110.
- (61) Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341(9):625-634.

- (62) Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285(2):190-192.
- (63) James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P et al. 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(3):275-281.
- (64) Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83(3):902-912.
- (65) 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(9351):13-20.
- (66) Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(5):319-327.
- (67) Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93(9):1651-1657.
- (68) Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(1):43-48.
- (69) Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hormann A. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen*. Aug 2005; 67 Suppl. 1: S. 31- 37.
- (70) Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de WF, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and

antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327(1):1-6.

(71) McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Tokarski G et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001; 104(13):1483-1488.

(72) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281):527-533.

(73) Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360(9330):355-360.

(74) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1773-1780.

(75) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(20):2686-2692.

(76) Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6):1812-1817.

(77) Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286(19):2405-2412.

- (78) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1315-1323.
- (79) Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(6):1566-1569.
- (80) Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98(24):2695-2701.
- (81) Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(12):1593-1599.
- (82) Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 287(23):3087-3095.
- (83) Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61(15):1165-1171.
- (84) O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganghadarhan V, Walton J, Jr. et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314(13):812-818.
- (85) O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(19):2468-2473.

- (86) Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57(11):899-906.
- (87) Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):634-640.
- (88) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344(26):1959-1965.
- (89) Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002; 23(18):1441-1448.
- (90) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352(12):1179-1189.
- (91) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294(10):1224-1232.
- (92) Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. *Am Heart J* 2005; 149(2):227-233.
- (93) Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction

treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005; 112(25):3846-3854.

(94) Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):22-29.

(95) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362(9390):1093-1099.

(96) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13):1711-1718.

(97) Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Ahlberg NR. [Legal implications of medical guidelines. A Task Force of the European Society of Cardiology]. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1(12):1632-1638.

(98) Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352(9129):673-681.

(99) Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108(23):2851-2856.

(100) Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285(4):430-436.

(101) Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1(8232):1225-1228.

(102) Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(3):717-722.

(103) Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1):2045-2048.

(104) Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1240-1245.

(105) Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354(9195):2019-2024.

(106) Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344(25):1888-1894.

(107) Urban P, Stauffer JC, Bleed D, Khatchatrian N, Amann W, Bertel O et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999; 20(14):1030-1038.

(108) Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82(4):426-431.

- (109) Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89(1):1-6.
- (110) Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278(23):2093-2098.
- (111) Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24(1):94-104.
- (112) Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21(10):823-831.
- (113) Wu AH, Abbas SA, Green S, Pearsall L, Dhakam S, Azar R et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76(12):970-972.
- (114) Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 1993; 11(4):S61-S73.
- (115) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494-502.
- (116) Zahn R, Hamm CW, Zeymer U, Schneider S, Nienaber CA, Richardt G et al. "Real life" use of sirolimus-eluting coronary stents in Germany. Results from the prospective multi-centre German Cypher Registry. *Z Kardiol* 2004; 93(4):287-294.

(117) Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328(10):680-684.

(118) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341(19):1413-1419.

(119) Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96(12):4239-4245.

(120) Hochadel M, Schneider S, Gottwik M, Zahn R, Zeymer U, Senges J: Evaluation of hospitals regarding outcomes and baseline risk: An application to percutaneous coronary intervention. *Clin. Res. cardiol* 2007: 502-507.

Akutes Coronar-Syndrom Register

Externes Qualitätssicherungsprogramm der ALKK nach § 137, 3 SGB 5

Erstes externes Qualitätssicherungsprojekt zur Therapie des akuten Coronarsyndroms in Deutschland



Aufnahme / Diagnose

1

Klinik-Code: Patienten-Nr.:

Patient:

Initialen: Vorname: Nachname: Geb.-Datum: / /
 Geschlecht: m w Größe: cm Gewicht: kg

Aufnahme:

Prähospitalreanimation: Ja Nein
 Klinikankunft: / / /
 Beginn der aktuellen AP: / / /
 Therapieresistenz: Ja Nein RR: / mmHg

EKG:

HF: / min
 SR AFib Schrittmacher LSB RSB AV-Block III
 ST-Hebung ST-Senkung T-Inversion pathol. Q ST/T-normal

Labor (Maximalwerte innerhalb 48 h):

CRP: mg/dl
 Troponin: neg pos Trop.T Trop.I Troponin: ng/ml
 Chol.: mg/dl LDL: mg/dl HDL: mg/dl
 CK: U/l Kreatinin: mg/dl Glucose: mg/dl
oder in SI-Einheiten:
 Chol.: mmol/l LDL: mmol/l HDL: mmol/l
 CK: µkat/l Kreatinin: µmol/l Glucose: mmol/l

Diagnose:

ST-Hebungsinfarkt VW HW
 Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Trop +)
 Instabile Angina pectoris (EKG-Δ)

 Datum/Unterschrift



Akutes Coronar-Syndrom Register

Externes Qualitätssicherungsprogramm der ALKK nach § 137, 3 SGB 5

Erstes externes Qualitätssicherungsprojekt zur Therapie des akuten Coronarsyndroms in Deutschland



Therapie

2

Klinik-Code:

Patienten-Nr.:

Patient:

Initialen: Vorname: Nachname:

Geb.-Datum: / /

Geschlecht: m w

Begleiterkrankungen / Risikofaktoren:

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Früherer Myokardinfarkt | <input type="checkbox"/> Art. Hypertonie | <input type="checkbox"/> pAVK |
| <input type="checkbox"/> Frühere PTCA | <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> Krea >2 mg/dl |
| <input type="checkbox"/> Frühere Bypass-OP | <input type="checkbox"/> Nikotin <input type="checkbox"/> Ex-Nikotin (>1 Jahr) | <input type="checkbox"/> COLD |
| <input type="checkbox"/> Z.n. Apoplex / TIA | <input type="checkbox"/> Hyperlipidämie | <input type="checkbox"/> Malignom |

Bisherige Dauermedikation vor stationärer Aufnahme:

- | | | | |
|---|--------------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> Betablocker | <input type="checkbox"/> ACE-Hemmer | <input type="checkbox"/> Nitrat | <input type="checkbox"/> Ca-Antagonisten |
| <input type="checkbox"/> ASS | <input type="checkbox"/> Clopidogrel | <input type="checkbox"/> Marcumar | <input type="checkbox"/> AT ₁ -Antagonisten |
| <input type="checkbox"/> Sotalol | <input type="checkbox"/> Amiodaron | <input type="checkbox"/> Orale Antidiabetika | <input type="checkbox"/> Insulin |
| <input type="checkbox"/> CSE-Hemmer, welcher: | <input type="checkbox"/> Simvastatin | <input type="checkbox"/> Pravastatin | <input type="checkbox"/> Andere CSE-H. |

Reperfusionstherapie:

- | | | |
|--------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> Thrombolyse | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> PTCA | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> |

Akute Therapie < 48h:

- | | | | |
|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Betablocker | <input type="checkbox"/> ACE-Hemmer | <input type="checkbox"/> ASS | <input type="checkbox"/> Clopidogrel |
| <input type="checkbox"/> Tirofiban: <input type="text"/> <input type="text"/> h | <input type="checkbox"/> Abciximab | <input type="checkbox"/> andere IIb/IIIa-Antagonisten | |
| <input type="checkbox"/> Heparin i.v. | <input type="checkbox"/> Niedermol. Heparin | <input type="checkbox"/> Katecholamine i.v. | |
| <input type="checkbox"/> CSE-Hemmer, welcher: | <input type="checkbox"/> Simvastatin | <input type="checkbox"/> Pravastatin | <input type="checkbox"/> Andere CSE-H. |

Koronarangiographie / Intervention:

- (akut oder im Verlauf, bei mehreren jeweils die erste Prozedur) Tag Monat Jahr LVEDP: mmHg
- Durchgeführt: Nein Ja Datum: / / poststationär geplant
- KHK: Stenose ≥50%: Hauptstamm LAD CX RCA Bypass
- Infarktgefäß / Culpritstenose: Hauptstamm LAD CX RCA Bypass
- PTCA: Nein Ja Datum: / / poststationär geplant
- Gefäß: Hauptstamm LAD CX RCA Bypass
- TIMI-Fluß vor PTCA: nach PTCA: Erfolg (Stenose <50%): Nein Ja
- Stent: Nein Ja
- Bypass-OP: Nein Ja Datum: / / poststationär geplant

Datum/Unterschrift





Erhebungsbogen Follow-UP



ID: Patienten-ID: Klinik-Nr: Patienten-Nr:

Patient

Name: Vorname: I-Vorn.: I-Nachn.:
Strasse: PLZ: Ort:
Geburtsdatum: Geschlecht: männlich weiblich k.E. Telefon:
K-Ankunft: Entlass-Datum: Follow Up-Datum:
Gewicht: kg Patient nicht erreichbar

Symptomatik

Angina pectoris CCS: Dyspnoe NYHA:

Komplikationen

Achtung! Nur Komplikationen seit Entlassung

Tod: Nein Ja k.E. Datum:
Kardiovaskulär: Nein Ja k.E. plötzlich: Nein Ja k.E.
Herzinfarkt: Nein Ja k.E. wenn ja, erstes Datum:
Bypass-Operation: Nein Ja k.E. wenn ja, erstes Datum:
Ballondilatation: Nein Ja k.E. wenn ja, erstes Datum:
Apoplex: Nein Ja k.E. wenn ja, erstes Datum:
Erneute Einweisung: Nein Ja k.E. wenn ja, erstes Datum:
Anzahl Einweisungen: Krs.tage insg. (ohne Reha):

Dauermedikation

CSE-Hemmer Substanz:
CSE-H.abgesetzt: Nein Ja k.E. wenn ja, wann: Monat Jahr
warum:
CSE-H.umgesetzt /
erneut begonnen: Nein Ja k.E. wenn ja, wann: Monat Jahr
mit Pause > 1 Woche: Nein Ja k.E. warum:
Substanz
Alter CSE-Hemmer:
Neuer CSE-Hemmer:
 Betablocker
 ACE-Hemmer
 ASS Clopidogrel Marcumar AT1-Antagonist Ca-Antagonist Nitrate
 Sotalol Amiodaron Insulin Orale Antidiabetik

Rehabehandlung: Nein Ja k.E.

Herzsportgruppe: Nein Ja k.E.

Anmerkung:



TEILNEHMENDE KLINIKEN

PD Dr. E. Altmann, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Dr. O. Altmann, Diakonissenkrankenhaus Dresden
Dr. G. Weber, Kreiskrankenhaus Pirna
PD Dr. G. Hempel, Kreiskrankenhaus Bautzen
Dr. H. Klinger, Dr. U. Scholze, Diakonissenkrankenhaus Emmaus
Dr. W. P. Sommer, Kreiskrankenhaus Weisswasser
Prof. Dr. Park, Klinikum Hoyerswerda
Prof. Dr. Schuler, Herzzentrum Leipzig
PD Dr. H.G. Olbrich, KH St. Elisabeth und St. Barbara, Halle
Dr. D. Heibutzki, Kreiskrankenhaus Köthen
Dipl.-Med. H. Kramer, Kreiskrankenhaus Aschersleben
Dr. J. Truckenbrodt, Kreiskrankenhaus Zeitz
Dr. R. Schinke, Kreiskrankenhaus Bitterfeld
Dr. S. Rosocha, Städt. Klinikum Dessau Klinik
PD Dr. F. Meier, Kreiskrankenhaus Rudolstadt
Dr. Schellner, DRK-Krankenhaus Rabenstein Chemnitz
PD. Dr. E. Pleger, Krankenhaus Prenzlauer Berg, Berlin
Dr. H. Kuckuck, Vivantes Wenckebech Krankenhaus Berlin
Prof. Dr. K. P. Schüren, Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin
Dr. O. J. Titlbach, Krankenhaus Hellersdorf Berlin
Dr. J. Beckert, Caritas Kliniken Pankow Klinikbereich Maria Heimsuchung Berlin
Prof. Dr. E. Fleck, Deutsches Herzzentrum Berlin
Dr. E. Franz, St. Josefskrankenhaus Potsdam
Prof. Dr. M. Oeff, Städtisches Klinikum Brandenburg a. d. Havel
Dr. U. Burchard, Klinikum Frankfurt (Oder)
Prof. Dr. Horst Koch, Krankenhaus Beeskow
Dr. H. Barkhausen, Asklepios-Klinik Parchim
Dr. G. Gerke, Kreiskrankenhaus Buxtehude
Dr. G. Lockert, Elbe Klinikum Stade
Prof. Dr. V. Sill, Allgemeines Krankenhaus Wandsbek Hamburg
Dr. Freudenthaler, Dr. Mäder, Dr. Gützwow, Ostholstein-Kliniken, Klinik Eutin
Dr. A. Jakobeit, Dr. S. Kaminsky, Ostholstein-Kliniken, Klinik Oldenburg
Dipl. med H. Greiner-Leben, Städt. Krankenhaus Wismar
PD Dr. H. G. Lahrtz, Dr. B. Gerrard, Kreiskrankenhaus Eckernförde
PD Dr. M. Kentsch, Krankenhaus Itzehoe
PD Dr. T. Schleiffer, St. Willehad-Hospital Wilhelmshaven
PD Dr. A. Heisel, Reinhard-Nieter-Krankenhaus Wilhelmshaven
Prof. Dr. W. Josephs, Kreiskrankenhaus Norden
Dr. B. Pensel, Kreiskrankenhaus Aurich
OA Dr. W. Peiffer, Ammerland-Klinik Westerstede
Dr. J. Jahn, Borromäus-Hospital Leer
PD Dr. J. Potratz, Diakoniekrankenhaus Rotenburg
PD Dr. G. Inselmann, Stadtkrankenhaus Cuxhaven
PD Dr. U. Sander, DRK-Krankenhaus am Bürgerpark Bremerhaven
Prof. Dr. H. J. Engel, OA Dr. Hegeler, Zentralkrankenhaus Links der Weser, Bremen



Dr. B. Rühlmann, Zentralkrankenhaus Bremen Nord
Dr. A. Jacobs, Heidekreis-Klinikum, Krankenhaus Soltau
Dr. K. H. Wiese, Heidekreis-Klinikum, Walsrode
CA Dr. B. Martin, DRK Krankenhaus Clementinenhaus Hannover
PD Dr. A. Hepp, Vincenz-Krankenhaus Hannover
Dr. U. Grommas, Städtisches Krankenhaus Wolfenbüttel
Dr. J. Molling, Prof. Dr. H. Klein, Universitätsklinikum Magdeburg
PD Dr. E. Vester, Evang. Krankenhaus Düsseldorf
PD Dr. Lüthen, Marienhospital Düsseldorf
Dr. K. H. Konz, Krankenhaus Maria Hilf, Franziskushaus Mönchengladbach
Dr. N. Ludwig, Kamillianer Krankenhaus Mönchengladbach
Dr. K. Emmrich, Klinikum Niederberg Velbert
Dr. H. Loellgen, Klinikum Burger Strasse Remscheid
Dr. R. Lemke, Krankenhaus Bethanien Dortmund
Dr. S. Rebhuhn, Katholisches Krankenhaus Dortmund-West
Prof. Dr. J. Barmeyer, Bergmannsheil-Uniklinik Bochum
Dr. F. J. Wittstamm, Kliniken Essen Mitte
Dr. B. Koslowski, Kliniken Essen-Süd Ev. KH Essen-Werden
Prof. Dr. U. Loos, Dr. Philip, Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen
Dr. P.-G. Auer, St. Josef Hospital Gelsenkirchen
CA Dr. E. Wobser, Knappschaftskrankenhaus Bergmannsheil Gelsenkirchen
Dr. K.W. Heinrich, Evangelisches u. Johanniter Klinikum Duisburg
Prof. Dr. H. G. Klues, Klinikum Krefeld
Dr. P. Kleine-Kathöfer, St. Franziskus-Hospital, Kardiologie Münster
Prof. Dr. P. Baumgart, Clemenshospital, Münster
Dr. T. Dorsel, Josefs-Hospital, Warendorf
Prof. Dr. N. Treese, Marienhospital Osnabrück
Prof. Dr. J. Thale, Klinikum Osnabrück
Prof. Dr. J. Thale, Schüchtermann-Klinik Bad Rothenfelde
PD Dr. M. M. Ritter, St. Elisabeth-Hospital von Bodelschwingh Krankenhaus Ibbenbüren
PD Dr. H. J. Deutsch, St. Katharinen Hospital, Frechen
Dr. D. Mitrenga, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
Dr. C. Withöft, Eduardus-Krankenhaus, Köln
Dr. P. Sawitzki, St. Franziskus-Hospital, Köln
Prof. Dr. C. Pohl, St. Elisabeth-Krankenhaus, Köln
Prof. Dr. J. Kindler, Kreiskrankenhaus Marienhöhe, Würselen
PD Dr. N. Busch, Knappschafts-Krankenhaus Bardenberg, Würselen
Dr. H. Schmitt, Bethlehem-Krankenhaus Stolberg
Prof. Dr. C. J. Schuster, St. Antonius-Hospital, Eschweiler
Prof. Dr. D. Gulba, Krankenhaus Düren
Dr. P. Stollte, Universitätsklinik Bonn
PD Dr. H. Kahles, Marien-Hospital, Euskirchen
Dr. K. E. Hauptmann, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Dr. J. Cailloud, Evang. Elisabeth-Krankenhaus, Trier
Prof. Dr. T. Eisenhauer, Städt. Klinikum Kemperhof, Koblenz
Dr. G. Lauck, DRK-Krankenhaus Neuwied
Prof. Dr. R. Schräder, Krankenhaus St. Markus, Frankfurt/Main
Prof. Dr. C. Hamm/ Frau Reuschling, Kerckhoff Forschungszentrum, Bad Nauheim

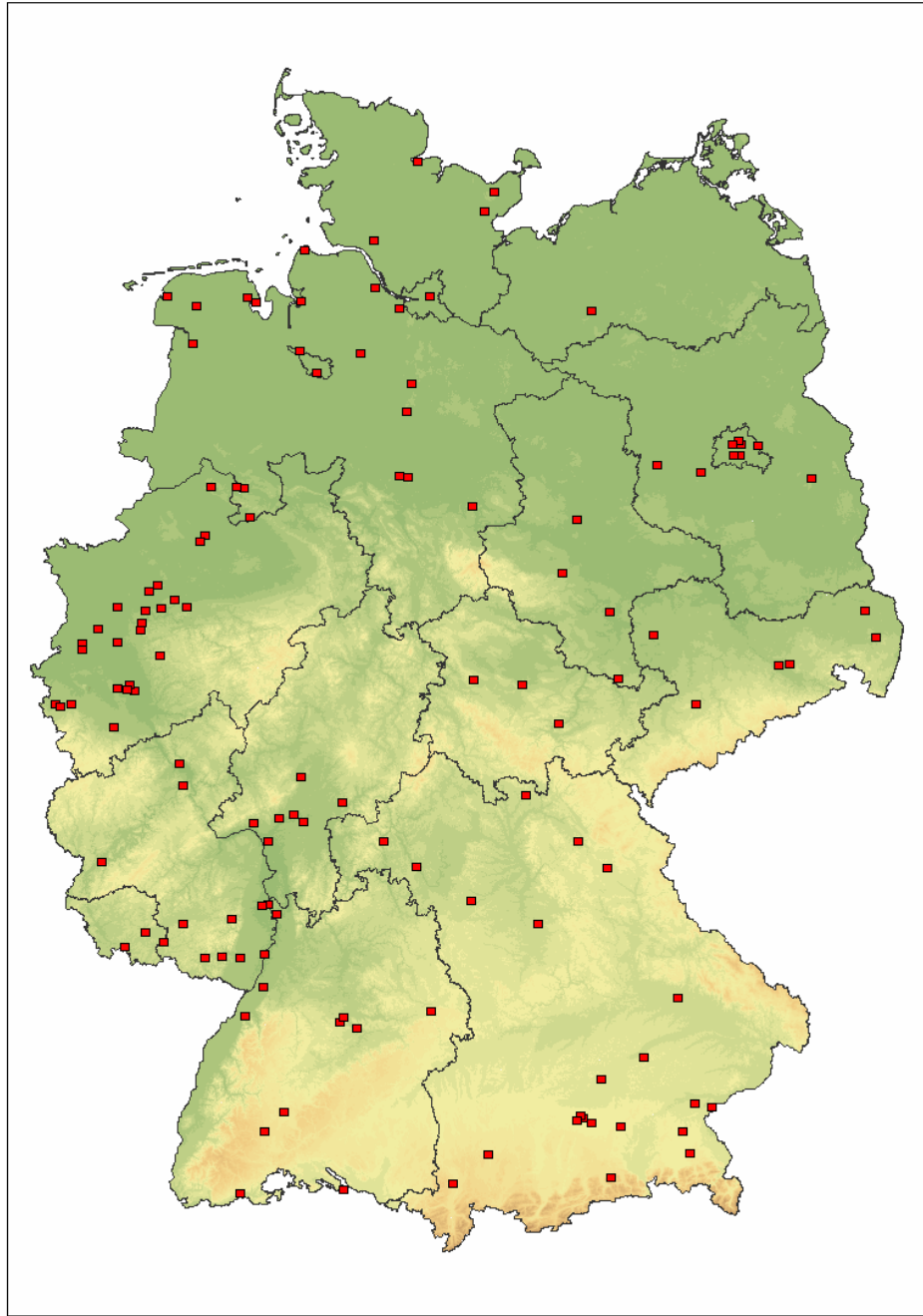


Prof. Dr. H. Klepzig, Städt. Kliniken Offenbach
Prof. Dr. H. von Lilienfeld-Toar, Mainz-Kinzig-Klinik, Gelnhausen
Prof. Dr. W. Kasper, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden
Prof. Dr. H. J. von Mengden, Stadt Krankenhaus Rüsselsheim
Prof. Dr. S. Sen, Städtisches Krankenhaus Frankfurt-Höchst
PD Dr. G. Görge, Klinikum Saarbrücken
Dr. Kampschulte, St. Elisabeth-Krankenhaus, Zweibrücken
PD Dr. A. von Bierbrauer, Krankenhaus Neunkirchen
Dr. H. J. Gabriel, St. Johannes Krankenhaus, Landstuhl
Frau Dr. Setz, St. Josefs Krankenhaus Dahn
Prof. Dr. J. Senges, Klinikum Ludwigshafen
Prof. Dr. H. Weiss, St. Marien- und St. Annastifts Krankenhaus Ludwigshafen
OA Dr. H. Ramisch, Evangelisches Krankenhaus Bad Dürkheim
Dr. F. Niedermeier, Städtisches Krankenhaus Frankenthal
Prof. Dr. A. Horsch, Stiftungs-Krankenhaus Speyer
Prof. Dr. A. Weizel, Diakonie-Krankenhaus Mannheim
Dr. E. Chorianopoulos, Theresien-Krankenhaus Mannheim
Prof. Dr. R. Hehrmann, Diakonissenkrankenhaus Stuttgart
Prof. Dr. U. Säcitem, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
PD Dr. U. Solzbach, Ostalbklinikum Aalen
Prof. Dr. M. Leschke, Städtische Kliniken Esslingen
Dr. J. Manthey, Kreiskrankenhaus am Plattenwald, Bad Friedrichshall
Prof. Dr. B. D. Gonska, St. Vincentius-Krankenhaus Karlsruhe
Prof. Dr. H. J. Augustin, Stadtklinik Baden-Baden
Dr. C. Beyerlein-Buchner, Asklepios Südpfalz Germersheim
Dr. K. Weindel, Vinzentius-Krankenhaus Landau
OA Dr. A. Reck, Kreiskrankenhaus Annweiler
Prof. Dr. W. Jung, Klinikum Villingen-Schwenningen
Prof. Dr. G. Müller-Esch, Klinikum Konstanz
Dr. H. Zeif, Herz-Zentrum Bodensee, Konstanz
Prof. Dr. B. Steinke, Kreiskrankenhaus Rottweil
Dr. G. Hauf, Herzzentrum Bad Krozingen
Dr. R. Cardoso, Krankenhaus Spitalfond Waldshut-Tiengen
Dr. V. Klauss, Klinikum Innenstadt der LMU München
Prof. Dr. T. Graf von Arnim, Rotkreuz-Krankenhaus München
Dr. M. Roth, Stiftsklinikum Augustinum München
Dr. C. Spes, Städt. Krankenhaus Neuperlach München
Prof. Dr. W. Delius, Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen
DR. K. Schlotterbeck, Kreiskrankenhaus Traunstein
Dr. Bruckmaier, Kreiskrankenhaus Trostberg
PD Dr. G. Pilz, Kardiologie Agatharied Hausham
Dr. R. Brückl, Kreis Krankenhaus Landshut-Achdorf
Prof. Dr. A. Dietz, Kreiskrankenhaus Burghausen
Dr. K. Hahn, Kreiskrankenhaus Altötting
Prof. Dr. Pfafferott, Klinikum Ingolstadt
Dr. K. G. Mackes, Kreiskrankenhaus Freising
Dr. H. Leonard Schneider, Kreiskrankenhaus Ebersberg
Dr. F. Seidel, Klinikum Kempten



Dr. A. Überreiter, Klinikum Ostallgäu Kaufbeuren
Prof. Dr. M. Gottwik, Klinikum Nürnberg Süd
Dr. W. Spitzer, Kreiskrankenhaus Neustadt/Aisch
Dr C. Schultes, Kreiskrankenhaus Eschenbach
Dr. Rinke, Kreiskrankenhaus Wörth
Prof. Dr. J. Jehle, Klinikum St. Elisabeth Straubing
Dr. L. Kammermeyer, Klinikum Deggendorf
Prof.Dr.med. W. Mäurer, Klinikum Bayreuth
Prof. Dr. J. Brachmann, Klinikum Coburg
Prof. Dr. G. Ertl, Universitätsklinikum Würzburg
Dr. W. Kestel, Kreiskrankenhaus Lohr am Main
Prof. Dr. H. D. Bundschu, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim
Frau Prof. Dr. I. ABmann, Klinikum Erfurt
Dr. F. Münscher-Paulig, Hufeland-Krankenhaus, Bad Langensalza







9. Danksagung

Herrn Prof. Ertl danke ich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Gottwik für die Unterstützung sowie für die Möglichkeit der Erhebung der ACOS-Daten an der Medizinischen Klinik 8, Kardiologie des Klinikums Nürnberg.

Vielen Dank an Herrn Prof. Senges, für die Möglichkeit der statistischen Auswertung am Institut für Herzinfarktforschung Klinikum Ludwigshafen.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Jünger für die Unterweisung und Unterstützung bei der Erstellung der Methodik und der statistischen Auswertung.



10. Lebenslauf

Personalien

Name, Vorname: Grabowski, Gabriel
Geburtsdatum: 07.06.1963
Geburtsort: Buenos Aires / Argentinien
Familienstand: Verheiratet seit 16.09.1992. 2 Kinder: Joel (1994) und Sarina (1996)
Vater: Benedicto Grabowski Kantor und Religionslehrer an der Israelitischen Kultusgemeinde Nürnberg
Mutter: Norma Lerer Grabowski Opern u- Konzertsängerin

Schulischer Werdegang:

1969-1970 Bialik Schule Buenos Aires / Argentinien
1970-1972 Gabirol Schule Madrid / Spanien
1972-1983 Rudolf-Steiner Schule Nürnberg
1983 Allgemeine Hochschulreife

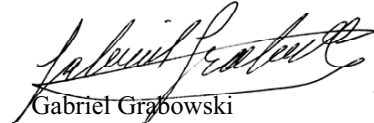
Universitärer Werdegang:

1983-1986 Studium der Humanmedizin an der Med. Hochschule Hannover
1986 Ärztliche Vorprüfung
1986-1991 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
1987 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1990 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07.05.1991 3. Abschnitt der Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang:

1991-1992 Arzt im Praktikum Chirurgische Abteilung des Martha Maria Krankenhauses Nürnberg
1992-1993 Assistenzarzt Innere Med. Gastroenterologie Klinikum Nürnberg
1993-2001 Assistenzarzt Innere Med. Pneumologie Klinikum Nürnberg
07.12.2000 Facharztprüfung Internist
24.04.2002 Prüfung zum Lungenfacharzt

Seit Sept. 2001 Eigene Praxis als Internist
Seit April. 2002 Eigene Praxis als Internist und Lungenfacharzt


Gabriel Grabowski

Nürnberg, 19.05.2008



