

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Kardiologie des Virchow-Klinikums
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Optimale Behandlung des akuten Koronarsyndroms

OPTICS: The optimal treatment in acute coronary syndromes

Eine Evaluation der Gleichwertigkeit der
medikamentösen konservativen Therapie

Versus

der frühen Interventionsrevaskularisation
bei instabiler Angina pectoris

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mudather Gailani

Wad Medani (Sudan)

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Özcelik
2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Neumann
3. Priv.-Doz. Dr. med. T. Scheffold

Datum der Promotion: 03.06.2012

Widmung

Für meine Familie und Freunde, insbesondere meinen verstorbenen Freund Omer Mahgboub.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Akutes Koronarsyndrom (ACS)	1
1.1.1 Historie	1
1.1.2 Definition des ACS	3
1.1.3 Pathomechanismus des ACS	4
1.1.4 Epidemiologie	6
1.1.5 Leitlinienänderung des ACS	7
1.2 Diagnostik und Risikostratifizierung	7
1.2.1 Anamnese	7
1.2.2 Elektrokardiogramm (EKG)	8
1.2.3 Biomarker für das ACS	9
1.2.4 Bildgebende Verfahren	10
1.2.5 Risikoscores	10
1.3 Therapie des ACS	11
1.3.1 Antiischämische Behandlung	12
1.3.2 Nitrate	12
1.3.3 Betablocker	12
1.3.4 Calciumantagonisten	12
1.3.5 Zusatztherapie	13
1.3.6 Antikoagulation	13
1.3.7 Revaskularisierung	14
2 Fragestellung und Hypothese	15
2.1 Ziel der Studie	16

3	Patienten und Methoden	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.2	Methode	19
3.2.1	Einschlusskriterien.....	19
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	19
3.2.3	Definition des akuten MI	21
3.2.4	Ablauf der Untersuchung.....	22
3.2.4.1	Hospitalphase.....	22
3.2.4.2	Randomisierungsprozedur	23
3.2.5	Therapie	23
3.2.6	Konservative Gruppe A	26
3.2.7	Invasive Gruppe B	26
3.2.8	Gruppe C ‚Cross-over‘	27
3.2.9	Follow up	29
3.2.10	Abbruchkriterien.....	29
3.2.11	Rekrutierungsphase.....	30
3.2.12	Erprobungsmöglichkeiten	31
3.2.13	Komplikationen	32
3.2.14	Datenerhebung	33
3.2.14.1	Screening Form.....	34
3.2.14.2	CRF	36
3.2.15	Statistische Auswertung.....	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Demographische Daten	38
4.2	Zeitfenster	39
4.3	Risikofaktoren	39
4.3.1	Das Alter.....	39
4.3.2	Risikofaktoren für KHK	40
4.3.2.1	Nikotinabusus.....	40
4.3.2.2	Diabetes mellitus	41
4.3.2.3	Hyperlipoproteinämie	41
4.3.2.4	Arterielle Hypertonie.....	42

4.3.2.5	Positive FA für KHK.....	42
4.3.3	Bekannte KHK.....	43
4.3.4	ASS in der Vormedikation (zumindest seit 7 Tagen).....	43
4.3.5	Präsentation der Pat.....	44
4.3.5.1	Instabile APS.....	44
4.3.5.2	Biomarker.....	44
4.3.5.3	EKG-Veränderungen.....	45
4.3.6	Weitere Risikofaktoren.....	46
4.4	Vorerkrankungen.....	47
4.4.1	Kardiale Vorerkrankungen.....	47
4.4.2	Extrakardiale Vorerkrankung.....	48
4.5	Pharmakologische Basistherapie in der Screeningsphase.....	49
4.5.1	Acetylsalicylsäure (ASS).....	49
4.5.2	Clopidogrel.....	49
4.5.3	Heparin.....	50
4.5.4	Nitroglycerin.....	50
4.5.5	Betablocker.....	51
4.5.6	ACE-Hemmer/ AT1-Inhibitor.....	52
4.5.7	Statine (CSE-Hemmer).....	52
4.5.8	Diuretika.....	53
4.5.9	Calciumkanalblocker.....	53
4.6	Therapiestrategien.....	53
4.6.1	Therapie im konservativen Behandlungsarm.....	53
4.6.2	Therapie im invasiven Behandlungsarm.....	54
4.6.3	Cross over Patienten (Gruppe C).....	54
4.7	Koronarangiographie.....	55
4.8	PTCA und Stentimplantation.....	56
4.9	Koronarer Bypass-Operation.....	57
4.10	Zeitintervalle.....	58
4.10.1	Zeitintervall von Randomisierung bis zu Angiographie.....	58

Inhaltsverzeichnis IV

4.11 Endpunkte der Studie..... 59

 4.11.1 Primärer Endpunkt..... 59

 4.11.2 Sekundärer kombinierter Endpunkt 59

5 Diskussion 61

Literaturverzeichnis 70

Erklärung..... 82

Abkürzungsverzeichnis

ACB	aortokoronarer Bypass
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	acute coronary syndrome
APS	Angina pectoris-Beschwerdesymptomatik
ASS	Acetylsalizylsäure
AT1	Angiotensin 1 Rezeptoren
BMI	Bodymaßindex
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Isoenzym der Kreatinkinase
COPD	Chronic Obstructiv Pulmonary Disease /chronische obstruktive Lungenerkrankung
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Familienanamnese
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
h	Stunde/Stunden
I.E.	internationale Einheiten
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
LSB	Linksschenkelblock
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute/Minuten
ml	Milliliter
N	Patientenzahl
ng	Nanogramm
NSTEMI	Nicht-ST-Elevation-Myokardinfarkt
Pat.	Patient/Patienten

PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
s.c.	subkutan
s.l.	sublingual
STEMI	ST-Elevation-Myokardinfarkt
TN	Troponin
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus des ACS	4
Abbildung 2: Entstehung einer atheromatösen Plaque und als Folge deren Ruptur Entstehung eines akuten Thrombus.....	6
Abbildung 3: Therapie-Schema und Randomisierungsarme	28
Abbildung 4: Randomisierung der ACS-Patienten	31
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des ACS.....	8
Tabelle 2: Mögliche Ursachen für eine Troponinerhöhung.....	9
Tabelle 3: TIMI RISK SCORE für Instabile Angina/NSTEMI.....	11
Tabelle 4: Klassifikation der instabilen Angina pectoris.....	17
Tabelle 5: Optimale Therapie vor Randomisation.	25
Tabelle 6: Indikationen für (Re)-Angiographie nach Protokoll.....	27
Tabelle 7: Verteilung Geschlecht.....	38
Tabelle 8: BMI-Verteilung.....	38
Tabelle 9: Art der Einweisung auf der Notaufnahme.....	39
Tabelle 10: Verteilung des Alters.....	40
Tabelle 11: Verteilung der Raucheranamnese.....	40
Tabelle 12: Verteilung des Diabetes mellitus.....	41
Tabelle 13: Verteilung der Hyperlipoproteinämie.....	41
Tabelle 14: Verteilung Hypertonie-Prävalenz.....	42
Tabelle 15: positive FA für KHK.....	42
Tabelle 16: Verteilung einer anamnestisch bekannten APS.....	43
Tabelle 17: Pain Score Verteilung.....	44
Tabelle 18: Verteilung des Troponins I.....	45
Tabelle 19: Verteilung des Troponins T.....	45
Tabelle 20: Verteilung der EKG-Veränderung.....	45
Tabelle 21: Verteilung des TIMI Risk Score.....	46
Tabelle 22: Verteilung der Niereninsuffizienz.....	46
Tabelle 23: Verteilung des Schlaganfalls.....	47
Tabelle 24: Verteilung der pAVK.....	47
Tabelle 25: Verteilung des Vorhofflimmerns.....	48
Tabelle 26: COPD Verteilung.....	48
Tabelle 27: Verteilung der ASS-Gabe.....	49
Tabelle 28: Verteilung der Clopidogrel-Medikation.....	49
Tabelle 29: Verteilung Heparin Bolus.....	50
Tabelle 30: Verteilung der intravenösen Heparin-Gabe.....	50
Tabelle 31: Nitroglycerinverteilung (subl.) und (i.v.).....	51

Tabelle 32: Verteilung der intravenösen Nitrogabe	51
Tabelle 33: Verteilung der Betablocker-Gabe	52
Tabelle 34: Verteilung der ACE-/AT1-Inhibitor-Gabe	52
Tabelle 35: Verteilung der Statin-Gabe	53
Tabelle 36: Ursachen für ein Cross-over	54
Tabelle 37: Koronarstatus invasiv gegenüber Cross over	55
Tabelle 38: Verteilung der Koronarstatus nach 6 Monaten	56
Tabelle 39: Verteilung der Intervention (PTCA+ Bypass)	57
Tabelle 40: Zeitintervall von Randomisation zur Koronarangiographie	58
Tabelle 41: Primärer kombinierter Endpunkt nach 7 Tagen	59
Tabelle 42: Sekundärer kombinierter Endpunkt	60
Tabelle 43: Baseline Charakteristika bei Präsentation	64
Tabelle 44: Medikamentöse Therapie während der Untersuchung	65
Tabelle 45: Sekundärer (gelb) und primärer (grau) Endpunkt	66

1 Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen [1]. Die KHK wird unterschieden in die so genannte stabile KHK und in das akute Koronarsyndrom (acute coronary syndrome/ ACS).

Das ACS umfasst die instabile Angina, den Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) und den ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) [2] [3].

In der modernen Kardiologie gewinnt das Krankheitsbild des akuten ACS ständig an Stellenwert, insbesondere der NSTEMI rückt zunehmend in den Fokus der Betrachtung. Die Folge ist die Durchführung großer epidemiologischer Untersuchungen, die die Relevanz dieses Krankheitsbilds belegen. Trotz neuer medizinischer Methoden der Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung sind Pat. (Patienten) mit dem akuten ACS eine große Herausforderung im klinischen Alltag. Die Problematik besteht darin, dass es sich bei dem NSTEMI um eine vital bedrohliche, überwachungsbedürftige Erkrankung handelt, die aber nicht sofort differentialdiagnostisch erkennbar ist. Darüber hinaus wird die Frage nach der möglichen Behandlungsstrategie - ob invasive oder konservative, d.h. medikamentöse Therapie - kontrovers geführt [4]. Einige aktuelle Studien zu diesem Thema, die in dieser Arbeit genannt werden, kommen zu dem Ergebnis, dass die invasive Strategie gegenüber der konservativen die Überlegenere ist [5]. Dies konnte insbesondere für Pat. mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen belegt werden. Aus diesem Grund findet sich in den Leitlinien der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie die invasive Behandlungstherapie als empfehlenswert für Pat. mit ACS wieder [6]. Umstritten ist nach wie vor die Wahl des Zeitpunkts für die Durchführung der Koronarintervention und die antithrombotische Begleittherapie. Die antithrombotische Therapie ist dabei maßgebend, um das Interventionsergebnis zu optimieren.

1.1 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

1.1.1 Historie

Bereits seit dem 19. Jahrhundert ist Medizinern bekannt, dass eine Thrombose in einer der Koronarien und ein dadurch verursachter Verschluss der Blutzufuhr zum Tode führen kann. Der erste Myokardinfarkt (MI), der durch eine Koronarthrombose hervorgerufen wurde, wurde 1876 von dem deutschen Militärarzt und Professor Adam

Hammer in Wien diagnostiziert [7]. Zuvor hatte es nur Tierexperimente mit Unterbindung einer Koronararterie gegeben. Die Sektionsbefunde dieser Tiere legten nahe, dass die Koronarthrombose ein lebensbedrohliches Ereignis signalisiert. Die von Einthoven entwickelte Elektrokardiografie wurde 1903 von James B. Herrick zur Diagnostik des MI eingeführt [8] [9].

Die erste ausführliche Beschreibung nicht-tödlicher Herzinfarkte verfassten V. P. Obratsov und N. D. Strazhesko im Jahr 1910 [10]. Herrick setzte 1912 körperliche Ruhe als Therapieprinzip für Infarktpat. ein. Bei dieser gewählten Therapieform wurden die Pat. zwei Wochen lang dazu angehalten, ihr Krankenbett nicht zu verlassen und mussten dieserhalb auch ernährt werden [11]. Bis in die 1950er Jahre wurde diese Therapie als einzige Behandlungsmöglichkeit eingesetzt.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts führten Mediziner zu diesem Thema verstärkt Studien und Versuche durch. So beschrieb Wearn den Krankheitsverlauf von 19 Pat. mit einem MI, bei denen absolute Bettruhe und eine Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr zum Einsatz kamen [12]. Zunächst erhielten die Pat. Koffein oder Campher zur Behandlung von niedrigem Blutdruck und Herzrhythmusstörungen, später kam Morphin zur Behandlung der Schmerzen hinzu [13].

In den 1950er Jahren wurde der MI als zweithäufige Todesursache in den Industrieländern angesehen [der zweite Weltkrieg als häufigste]. Diese Entwicklung setzte sich bis in die heutige Zeit fort, inzwischen ist der MI zur häufigsten Todesursache in den Industriestaaten gewachsen.

Die Bettruhe-Therapie verlor aufgrund der hohen Gefährdung durch Thrombosen und Lungenembolien an Bedeutung. Fortan wurde das Konzept der frühen Mobilisierung (arm chair treatment) von Bernard Lown in Verbindung mit einer großzügigen Flüssigkeitszufuhr und regelmäßigen Sauerstoffgaben befürwortet [14].

Die Cumarine als Antikoagulanzen wurden nach einem überstandenen MI zur Prophylaxe bereits 1948 verabreicht [15] [16] [17]. Die Lysetherapie mittels Streptokinase kam bereits 1959 zur Anwendung [18]. Die aortokoronare Venenbypass-Operation wurde 1968 eingeführt [18]. Jedoch erst seit Mitte der neunziger Jahre etablierte sich die Bypass-Operation durch die Entwicklung der arteriellen Koronarrevaskularisierung unter Verwendung einer der beiden Mammaria-interna Arterien als mögliche Therapieoption bei der KHK. 1977 wurde der Herzkatheter zur Diagnostik und Therapie der KHK eingeführt [18]. Erst Mitte der 1990er Jahre gelang es beim akuten MI Pat. mittels der Ballondilatation zu behandeln [19].

Die Definition des akuten MI hat in den letzten Jahren aufgrund des verbesserten Verständnisses der Pathophysiologie, der Entwicklung von Risikoscores und neuen diagnostischen Markern (Troponin (TN), natriuretische Peptide) einen Bedeutungswandel erlebt. Früher wurde zwischen TN positiver Angina pectoris-Beschwerdesymptomatik (APS), Q-wave- und Non-Q-wave Myokardinfarkten unterschieden. Im Jahr 2000 wurde der MI von der europäischen- und amerikanischen Kardiologengesellschaften als Nachweis eines typischen Ablaufs von herzspezifischen Nekrosemarkern bei Vorliegen einer prolongierten Ischämie oder im Zusammenhang mit einer Koronarintervention definiert [20]. Der Oberbegriff des ACS meint alle Infarktformen. Die Definition des akuten ACS wird anhand der Kriterien der instabilen APS, EKG-Veränderung und des Vorliegens positiver Myokardmarker festgelegt [21].

1.1.2 Definition des ACS

Das ACS ist ein Sammelbegriff für verschiedene Phasen der akuten KHK, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. Das ACS umfasst die Entitäten der instabilen APS und des akuten MI. Nach der aktuellen Nomenklatur von 2007 wird das ACS anhand des EKG und Labors in instabile APS, MI mit ST-Hebung (STEMI) und MI ohne ST-Hebung (NSTEMI) unterteilt [22]. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 1 dargestellt. Bei der instabilen APS und dem NSTEMI können aber ST-Senkungen, T-Negativierungen oder eine Pseudo-T-Normalisierung auftreten.

Entscheidend für die Diagnose des NSTEMI ist das positive TN. Die Übergänge dieser klinischen Formen sind fließend.

Für den akuten MI ist meistens eine komplette Okklusion des Gefäßlumens verantwortlich, die zu einer Ischämie im Endstromgebiet des betroffenen Koronargefäßes liegenden Myokards führt. Beim STEMI liegt durch den kompletten Verschluss des Gefäßes eine transmurale Ischämie vor, bei NSTEMI hingegen durch eine Verengung oder den subtotalen Verschluss eine Ischämie der inneren Myokardschicht. Die instabile APS zeichnet sich durch das Auftreten wiederholter Episoden myokardialer Ischämien während Ruhephasen oder Verrichten leichter Arbeit aus, ohne dass es zu einer signifikanten Myokardnekrose kommt.

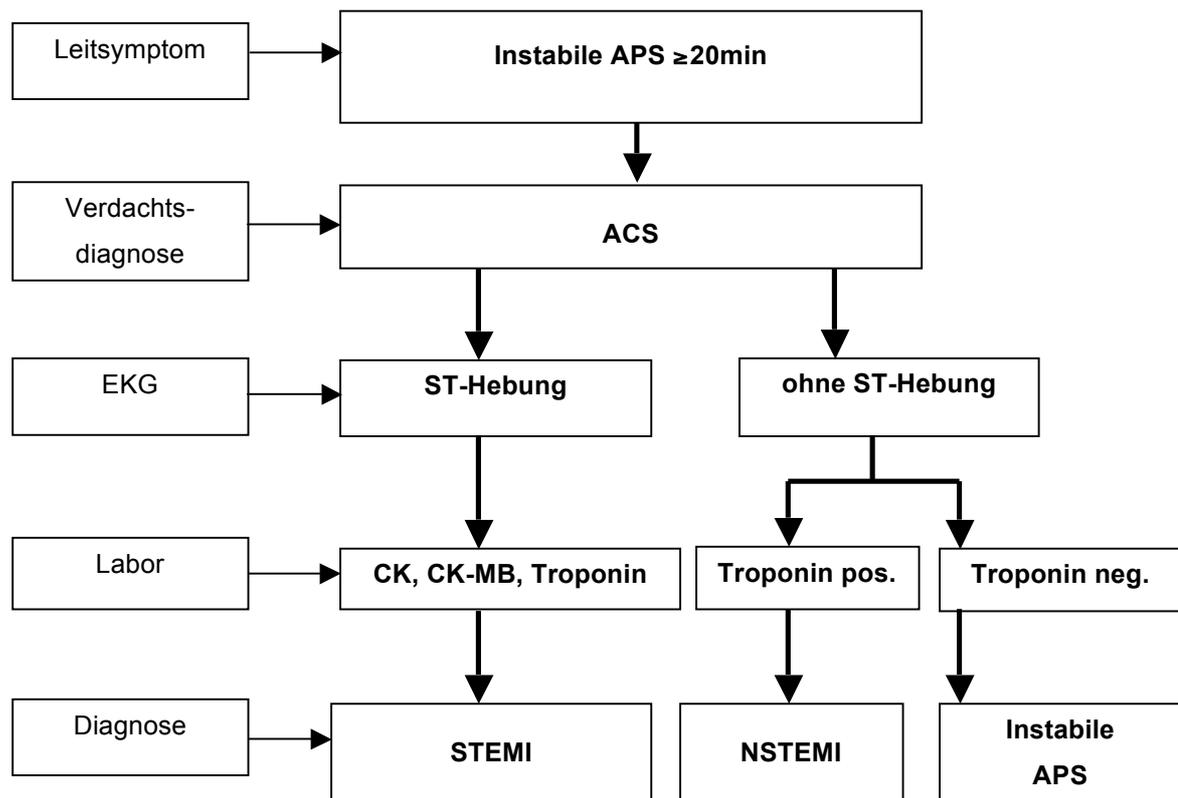


Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus des ACS, modifiziert nach Hamm (DGK-Leitlinien Pocketausgabe 2009)

1.1.3 Pathomechanismus des ACS

Der Ausgangspunkt der Atherogenese in den Koronargefäßen als pathomorphologische Grundlage der Entstehung eines ACS ist eine endotheliale Schädigung durch die Einwirkung von bekannten atherogenen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyper-/ Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus und hämodynamischen Faktoren [23] [24]. Weitere Komponenten, die zur Bildung der Atherosklerose beitragen, sind eine Lipidakkumulation und eine inflammatorische Reaktion. Durch die Endotheldysfunktion (verringerte Bioverfügbarkeit von Stickoxid) kommt es zu einer Permeabilitätsstörung, die den Einstrom von an Lipoprotein gebundenem Cholesterin - insbesondere Low Density Lipoprotein (LDL) - in die Intima der Gefäßwand ermöglicht. Dort erfolgt eine Oxidierung des LDL [25]. Durch Endotheldefekte bzw. über die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen wandern Monozyten in die Intima ein. Dort nehmen sie als ortsansässige Makrophagen das modifizierte LDL gebundene Cholesterin auf und speichern es in Vakuolen im Zytoplasma. Diese lipidgefüllten

Makrophagen werden auch Schaumzellen genannt. Durch diese Akkumulation von Lipiden bilden sich innerhalb der Intima arteriosklerotische Frühläsionen, so genannte „fatty streaks“, also streifenförmige Fetteinlagerungen in der Gefäßwand [25]. Hiermit beginnt die Atherombildung. Die Schaumzellen, die sich in der Intima anreichern, führen zu einem Wachstum der atherosklerotischen Plaque. Daraus resultiert eine mechanische Schädigung des Endothels und der Intima. Darüber hinaus bewirken diese Zellen als immunaktive Makrophagen über die Sekretion von Wachstumsfaktoren und bestimmten Zytokinen die Migration der glatten Muskelzellen von der Media in das Atherom und deren Proliferation in der Intima [26]. Durch diesen Vorgang und die Synthese extrazellulärer Matrix wird eine weitere Zunahme der Intimadicke begünstigt. Im Anschluss führen Kalziumablagerungen zur Kalzifizierung der atherosklerotischen Plaque [27].

Neben den oben beschriebenen pathogenetischen Mechanismen, die durch die langfristige Stenosierung des Koronargefäßes auf dem Boden einer Atherosklerose für das Syndrom der stabilen APS eine plausible Erklärung bieten, muss es jedoch zur Ausbildung des klinischen Bildes des ACS zusätzlich zu einer plötzlichen Einengung bzw. zum plötzlichen Verschluss des Gefäßes kommen [28]. Diesem Vorgang liegt eine Ruptur oder Erosion der Plaquekappe zugrunde, was eine Thrombusauflagerung mit distalen Embolisationen und somit eine akute Verengung des Gefäßlumens zur Folge hat [29]. Das Resultat ist die lokale myokardiale Zellnekrose [30], TN wird freigesetzt. Diese grundlegenden Mechanismen sind charakteristisch für die Entstehung der atherosklerotischen Läsion beim ACS und sind in Abb. 2 dargestellt [29].

Gerade im Hinblick auf das Verständnis des Übergangsprozesses von stabiler Plaque zu instabiler Plaque, welche zur klinischen Manifestation des ACS führt, hat es in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gegeben, d.h. die Bedeutsamkeit der Aktivität der Thrombozyten und des Gerinnungssystems als wesentliche Bestandteile dieses Prozesses werden mit einbezogen. Dementsprechend kommt der antithrombotischen Therapie eine besondere Stellung zu.

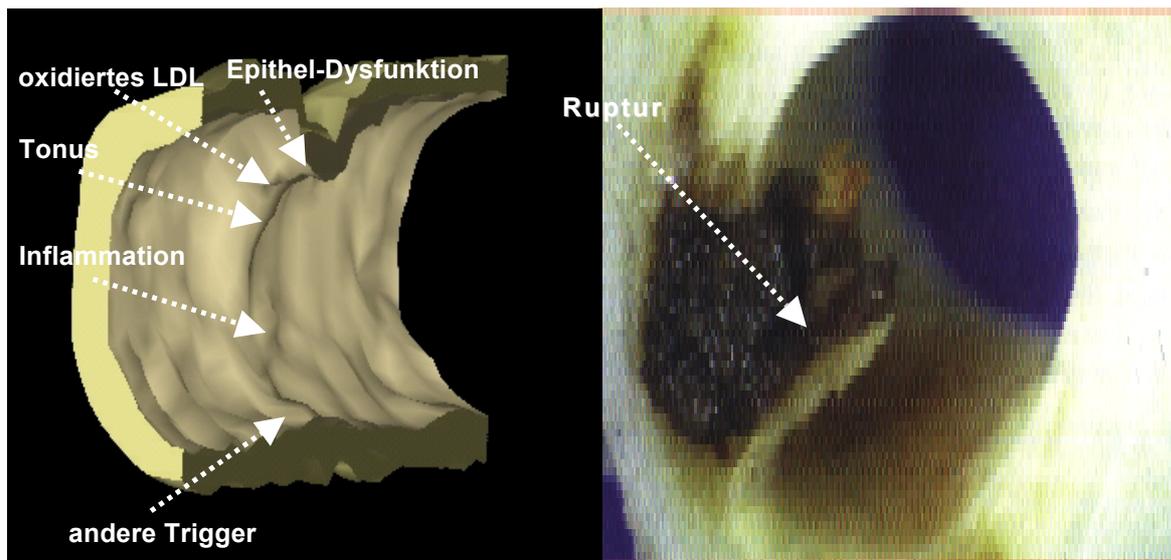


Abbildung 2: Entstehung einer atheromatösen Plaque und als Folge deren Ruptur Entstehung eines akuten Thrombus nach Davies MJ [29].

1.1.4 Epidemiologie

Die kardiovaskulären Erkrankungen mit ihren Manifestationsformen stellen aufgrund ihrer hohen Inzidenz und Prävalenz vor allem in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache dar. Insgesamt sterben weltweit jährlich mehr als 16 Millionen Menschen infolge von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems [31]. Damit bilden die kardiovaskulären Erkrankungen ein Fünftel aller Todesfälle. Die koronare Herzkrankheit mit ihren Folgeerkrankungen ist die mit Abstand häufigste Mortalitätsursache bei Erkrankungen des kardiovaskulären Systems [32].

Die Inzidenz des NSTEMI nahm in den letzten Jahren ständig zu. Gleichzeitig ist die Prävalenz des STEMI zurückgegangen. Dem liegt möglicherweise die konsequentere und verbesserte Therapie der stabilen KHK [33] [34] [35] zugrunde. Demzufolge hat sich das Verhältnis von Pat. mit ACS und STEMI zu den NSTEMI-Pat. hin verschoben [36]. Möglicherweise findet sich die Begründung für diese Entwicklung nicht nur anhand der epidemiologischen Aspekte, sondern auch in einer sensitiveren Diagnostik und einer exakten Definition des MI, die in den letzten Jahren möglich wurden [37]. Zur Zeit werden jährlich drei Pat. auf 1000 Einwohner weltweit mit einem ACS ohne ST-Hebung im Krankenhaus aufgenommen, wie aus Registerresultaten zu entnehmen ist [38] [39] [40] [41] [42]. Dies macht das sozioökonomische Gewicht dieses Krankheitsbildes auch unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs der Krankheit deutlich. Hinzu kommt,

dass auch der Langzeitverlauf der NSTEMI-Pat. durch eine hohe Letalität gekennzeichnet ist. Zwar ist in der Akutphase die Krankenhausmortalität bei STEMI höher als bei NSTEMI-Pat. (7% vs. 5%), jedoch ist dieser Unterschied 6 Monate nach dem Initialereignis nicht zu verzeichnen (12 vs. 13%). Die Mortalität in der NSTEMI-Gruppe ist sogar nach 4 Jahren im Vergleich zu den STEMI-Pat. verdoppelt [43] [44]. Dieser Sachverhalt hebt die große Herausforderung der NSTEMI-Pat. für die interventionelle Kardiologie hervor.

1.1.5 Leitlinienänderung des ACS

Der wachsende Erkenntnisstand der letzten Jahre in Bezug auf die Pathophysiologie der akuten Koronarsyndrome hat zur Entwicklung von neuen diagnostischen Markern sowie zur Vereinfachung der Therapierichtlinien geführt. Mit der Unterscheidung der instabilen Angina, des NSTEMI und des STEMI begann somit ein neuer Abschnitt in der Akutdiagnostik und -therapie des ACS. Daraus folgte, dass eine Überarbeitung der Leitlinien notwendig wurde. Das Resultat ist die Leitlinienänderung der European Society of Cardiology im Jahre 2002 und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Jahre 2004 [45] [2].

1.2 Diagnostik und Risikostratifizierung

Jährlich wird in Deutschland bei mehr als 400000 Pat. ein ACS ohne ST-Streckenhebungen diagnostiziert [46]. Zur Diagnostik des ACS gehören eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, ein Ruhe-EKG, myokardiale Nekrosemarker (TN-T oder TN-I) und ein bildgebendes Verfahren.

1.2.1 Anamnese

Das Leitsymptom des ACS ist der retrosternale Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm-, Hals- oder Kinnbereich sowie Schweißausbrüche. Diese Beschwerdesymptomatik weist allerdings eine niedrige Spezifität auf. Die wichtigsten Differentialdiagnosen des Brustschmerzes sind in Tabelle 1 genannt. Der Brustschmerz kann sich als erstmals (de novo) oder als Zunahme einer bereits bestehenden, stabilen APS (Crescendo) 20% oder als anhaltend (Ruhe-Angina) 80%

präsentieren. Bei Ruhe-Angina, die länger als 20 Minuten anhält, ist die Verdachtsdiagnose eines ACS zu stellen. Charakteristisch für die typische APS ist die Besserung auf antiischämische Medikamente wie z.B. s.l. Nitraten innerhalb von 5 Minuten. Fehlen typische Angina-Beschwerden, ist das ACS niemals ausgeschlossen. Atypische Beschwerden können bei Jüngeren (25-40 Jahre), Älteren (>75 Jahre), Frauen, diabetes- oder nierenkranken Pat. auftreten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • (Tachykarde) Rhythmusstörungen • Perikarditis • Myokarditis • Aortendissektion
Pulmonale Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolie • Pleuritis • Pneumothorax
Skeletterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Rippenfraktur/Prellungen • BWS-Erkrankungen • Tietze-Syndrom
Gastrointestinalerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Ösophagitis/Ruptur • Ulcus (Perforation) • Akute Pankreatitis • Gallenkolik
Weitere Krankheitsbilder	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes Zoster • Tumorerkrankungen des Skelettes / der Thoraxwand

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des ACS, modifiziert nach Hamm (DGK-Leitlinien Pocketausgabe 2009)

1.2.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Das EKG spielt eine wichtige Rolle für die Diagnosestellung und die Risikostratifizierung. Das 12-Kanal-EKG dient der wichtigen Unterscheidung zwischen STEMI und NSTEMI, was wiederum ausschlaggebend für die weitere Therapieplanung ist. Daher sollte ein 12-Kanal-EKG sofort und erneut nach 6 Stunden nach erstmaligem Patientenkontakt geschrieben und ausgewertet werden. ST-Streckensenkungen von $\geq 0,2$ mm in zwei Ableitungen und mehr deuten auf ein ACS hin und haben den höchsten diagnostischen und prognostischen Wert [47] [48] [43]. Tiefe T-Inversionen ≥ 2 mm in den Brustableitungen weisen eine sechsfach erhöhte Mortalität auf. Ein unauffälliges EKG schließt das Vorliegen eines ACS nicht aus. 5% aller entlassenen Pat. mit einem unauffälligen EKG wiesen ein nicht diagnostiziertes ACS auf [49].

1.2.3 Biomarker für das ACS

Biomarker spielen heute zur Evaluierung des Pat. mit einem ACS eine zentrale Rolle. Als Marker einer Zellnekrose sind TN-T und TN-I der Kreatinkinase (CK) und dem Isoenzym MB (CKMB) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen [50]. Bei Vorliegen einer Myokardzellnekrose steigt der TN-Wert in der Regel nach 3-4 Stunden an und dokumentiert damit nach dem Konsensus der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC/ACC/AHA) ein ACS [51]. Die TN (Troponin T und I; TN-T und TN-I) stellen einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert und sollten daher zur Risikostratifizierung und Therapieplanung herangezogen werden, wobei eine TN-Erhöhung nicht immer eine Koronarpathologie beweist. Ein positiver TN-Test ist auch bei anderen Erkrankungen, die mit einem Myokardschaden einhergehen, möglich [52]. Tabelle 2 zeigt mögliche Ursachen eines positiven TN. Pat. mit positivem TN-Test sind als Hochrisikogruppe einzustufen und müssen weiter stationär überwacht und abgeklärt werden, da deren Risiko für MI oder Tod im 30 Tage-Zeitraum etwa 20% beträgt [53]. Bei einem negativen TN-Test ist das Risiko für Tod oder MI nicht höher als 1%. Allerdings ist eine KHK nicht ausgeschlossen, auch wenn kein positiver TN-Wert vorliegt. Ein negativer TN-Test bei Aufnahme reicht zur Beurteilung nicht aus, daher sollte 6 Stunden später der Test wiederholt werden. Andere biochemische Marker wie D-Dimere, das C-reaktive Protein (CRP) oder das natriuretische Peptid BNP spielen eher für die Differentialdiagnosen oder die Langzeitprognose eine wichtige Rolle [2].

Kardiale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • ACS • Akute Linksherzdekompensation • Rasche Tachykardie mit relativer Koronarinsuffizienz • Peri-/Myokarditis (toxisch oder infektiös) • Abstoßung nach Herztransplantation
Extrakardiale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Lungenembolie • Thoraxtrauma • Kardiopulmonale Reanimation • Hypertensive Krise • Schwere Niereninsuffizienz • Sepsis

Tabelle 2: Mögliche Ursachen für eine Troponinerhöhung, modifiziert nach Hamm (DGK-Leitlinien Pocketausgabe 2009)

1.2.4 Bildgebende Verfahren

Die Echokardiographie erlaubt als nicht invasive und schnelle Untersuchung nicht nur die Beurteilung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion, sondern gibt gegebenenfalls auch wichtige differentialdiagnostische Hinweise.

Der Goldstandard ist nach wie vor die Koronarangiographie. Sie dient nicht nur der Feststellung der Diagnose und Schweregradbeurteilung der koronaren Herzerkrankungen, sondern auch der Auswahl des geeigneten Reperfusionregimes und erlaubt eine weitere Risikobeurteilung [54]. Ca. 25% der Koronarangiogramme von Pat. mit Verdacht auf ACS zeigen einen normalen Koronarbefund oder nur eine geringgradige Wandveränderung.

1.2.5 Risikoscores

Diagnostik und Risikostratifizierung müssen bei ACS eng miteinander verbunden werden, um das individuelle Risiko abzuschätzen. Die Risikostratifizierung ist für die Festlegung der endgültigen Therapie entscheidend. Mit dem Ziel einer individuellen Risikostratifizierung wurden von den verschiedenen kardiologischen Gesellschaften Risikoscores entwickelt, die eine Risikoabschätzung unter Einbeziehung von Alter, Diabetes, Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, positiver Familienanamnese (FA), früheren kardiovaskulären Ereignissen (MI, Koronarintervention), positiven Labormarkern und EKG-Veränderungen ermöglichen. In der vorliegenden Untersuchung legten wir den TIMI Risk Score für NSTEMI und instabile APS zugrunde. Die Tabelle 3 zeigt die kardiovaskulären Risikofaktoren zur Bildung des TIMI Risk Scores. Bei Erreichen von 6 bis 7 Punkten ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 19% für Tod oder akuten MI sowie 41% für den kombinierten Punkt aus Tod, akutem MI oder akuter Revaskularisation [55].

Anamnese:		Punkte
Alter \geq 65	Errechnetes Alter \geq 65	1
\geq 3 Risikofaktoren für KHK	Rauchen	1
	Diabetes mellitus	
	Hyperlipidämie	
	Arterielle Hypertonie	
	Familienanamnese für KHK	
Bekannte KHK	Anamnestisch bekannte Koronarstenose $>$ 50%)	1
ASA seit 7 Tagen		1
Präsentation:		
Instabile APS	Ruhe-Angina \geq 20min.	1
Biomarker	Myokardnekrosemarker	1
EKG-Veränderung	ST-Streckensenkungen \geq 0,5mm	1
Risikoscore	Total	7

Tabelle 3: TIMI RISK SCORE für Instabile APS/NSTEMI (Antman, Cohen et al. 2000).

1.3 Therapie des ACS

Akute Koronarsyndrome sind häufig lebensbedrohliche Manifestationen, die der umsichtigen Diagnostik und Therapie bedürfen. Diese Anforderung sowie die kontrovers diskutierte Frage nach der optimalen Therapie der KHK beleuchten die Bedeutung der medizinischen Forschung auf diesem Gebiet. Sowohl in Bezug auf die Entwicklung neuartiger Therapieansätze als auch zur Verbesserung der technischen Handlungsmöglichkeiten ist somit der Vergleich der verschiedenen Therapieansätze eine große wissenschaftliche Herausforderung. Grundsätzlich beruht die Behandlung von Pat. mit einem ACS ohne ST-Hebung auf medikamentöser Therapie und Revaskularisierung [2]. Die Behandlungsziele des NSTEMI sind Beschwerdefreiheit, Verhinderung von Thrombuswachstum und von Embolisationen beim subtotalen Gefäßverschluss, Vermeidung eines größeren Myokardverlustes und damit Erhalt der linksventrikulären Funktion und Kontrolle rhythmogener Komplikationen [56]. Des Weiteren steht die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und der Letalität im Vordergrund dieser Behandlung. Die medikamentöse Therapie wird in die antiischämische Behandlung und die Antikoagulation; die revaskularisierende Therapie in die koronare Intervention und Bypass-Operation gegliedert.

1.3.1 Antiischämische Behandlung

Die antiischämische Therapie soll zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs sowie zur Verbesserung der Durchblutung des Myokards und damit zur Linderung der Beschwerden des Pat. führen. Antiischämische Substanzen sind Nitrate, β -Blocker und Calciumantagonisten.

1.3.2 Nitrate

Nitrate können als Spray oder als Zerbeißkapsel s.l. sowie intravenös (i.v.) gegeben werden. Sie bewirken eine Dilatation der Koronarien, der venösen Kapazitätsgefäße und in geringem Ausmaß auch der peripheren Arterien. Daher ist deren individuelle Gabe in der Akutphase eine effektive Behandlung bei koronarer Ischämie, Herzinsuffizienz und hypertensiven Blutdruckwerten. Eine Hypotonie mit systolischen Werten unter 90 mmHg sowie ein rechtsventrikulärer Infarkt stellen eine Kontraindikation der Nitrate dar. Die Wirkung der s.l. Nitrate hält ca. 20 min [2].

1.3.3 Betablocker

Beta-Rezeptor-Blocker sind wegen ihrer effektiven Frequenzsenkung und negativen Inotropie und damit Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs wirksame antiischämische Medikamente. Bei hämodynamischer Stabilität sollte frühzeitig mit einer intravenösen Betablockertherapie begonnen werden. Dadurch kann die Inzidenz von Kammerflimmern und die Mortalität bei Pat. mit einem ACS reduziert werden [57] [58]. Nach Ausschluss der Kontraindikationen für Betablocker wie Hypotension, Bradykardie, AV-Blockierung, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz und schweres Asthma bronchiale kann ein lang wirksamer Beta-Rezeptoren-Blocker wie z. B. Metoprolol 5 mg i.v. bis zur Senkung der Herzfrequenz auf 50-60/min eingesetzt werden [59]. Anschließend kann die Therapie oral weitergeführt werden.

1.3.4 Calciumantagonisten

Es gibt zwei Arten von Calciumantagonisten, die sogenannte Dihydropyridinen wie Nifedipin und die Nicht-Dihydropyridinen wie Diltiazem und Verapamil. In vielen Studien mit Calciumantagonisten bei instabiler APS wurde kein günstiger Effekt auf die Letalität

oder die Rate nichtfataler Myokardinfarkte verzeichnet [60]. Dihydropyridine wie Nifedipin ohne Betablockertherapie zeigten dosisabhängig zudem eine nachteilige Wirkung [61]. Im Gegensatz dazu wurde bei Diltiazem und Verapamil beim akuten MI ohne ST-Hebung (NSTEMI) ein protektiver Effekt festgestellt. Daher können diese in der Akutphase gegeben werden, wenn Beta-Blocker wegen einer schweren obstruktiven Lungenerkrankung kontraindiziert sind oder supraventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten [62] [63] [64].

1.3.5 Zusatztherapie

Statine (CSE-Hemmer)

Neben der bekannten cholesterinsenkenden Wirkung besitzen Statine sogenannte „pleiotrope Effekte“ wie Verbesserung der Endothelfunktion, antientzündliche Effekte und Thrombozytenaktivitätsminderung [65]. Diese Effekte treten zum Teil bereits nach wenigen Stunden auf und nehmen einen positiven Einfluss auf die pathophysiologischen Vorgänge beim ACS. Des Weiteren haben Statine günstige Wirkung auf Plaquestabilisation und auf inflammatorische Prozesse und damit auf die endotheliale Dysfunktion [66]. Daher stellen die ACC/AHA-Leitlinien eine Indikation zur Gabe von Lipidsenkern bei instabiler APS oder ACS ohne ST-Streckenhebung [67].

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)

Insbesondere bei Pat. mit Vorderwandinfarkt, Herzinsuffizienz bzw. eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion < 40%) bewirken orale ACE-Hemmer eine Mortalitätsreduktion [68]. Kontraindikationen sind ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg, Verschlechterungen der Nierenfunktion und Unverträglichkeiten. Bei Pat. mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeiten können ATI-Rezeptoren-Blocker eingesetzt werden.

1.3.6 Antikoagulation

Bei der medikamentösen Therapie spielt die Antikoagulation aufgrund der zentralen Bedeutung der aktivierten Gerinnung eine besondere Rolle. Dabei kommen verschiedene Substanzen zum Einsatz, die sich nicht nur hinsichtlich ihrer Aktivität, sondern vor allem auch bezüglich ihrer Nebenwirkungen, insbesondere der Blutungskomplikationen, unterscheiden [46]. Die gerinnungshemmende Therapie hat in

den letzten Jahren einen großen Wandel durch neue antithrombotische und plättchenhemmende Substanzen erlebt. Zu den Antithrombinen gehören Heparine, direkte Thrombininhibitoren wie Bivalirudin, Faktor-Xa-Inhibitoren wie Fondaparinux. Als Thrombozytenaggregationshemmer stehen Azetylsalicylsäure (Aspirin, ASS), Thienopyridine wie Clopidogrel, Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten (GP IIb/IIIa) wie Eptifibatid (Integrilin) zur Verfügung.

1.3.7 Revaskularisierung

Eine diagnostische Koronarangiographie geht der invasiven Intervention oder der Bypass-Operation voraus. In Abhängigkeit der Koronaranatomie erfolgt die Revaskularisation entweder chirurgisch (Bypass-Operation) oder interventionell durch perkutane transluminale Koronarangioplastie und Stentimplantation (PTCA mit Stenting). Die interventionelle Revaskularisierung führt durch mechanische Rekanalisierung zur Fragmentierung des Thrombus und Beseitigung der präexistenten Koronarstenose und ist beim ACS der Bypassoperation als Behandlungsoption wegen weniger traumatischer Behandlung sowie Zeitverzögerung und der höheren Komplikationsrate durch die Operation vorzuziehen. Komplexe Mehrgefäßerkrankungen mit Hauptstammstenose sind eine Indikation zur Bypassoperation. Dennoch machen die ständigen Fortschritte der interventionellen Therapie durch die Entwicklung neuer Stentarten, wie die Drug eluting Stents (DES), und der begleiteten medikamentösen Therapie die Behandlung der Mehrgefäßerkrankungen mit Hauptstammstenose durch PTCA und Stenting möglich [69].

2 Fragestellung und Hypothese

Pat. mit einem ACS oder instabiler APS weisen ein erhöhtes Risiko für Tod, MI oder schwere rezidivierende Ischämien trotz einer pharmakologischen Therapie auf [70]. Nach heutigem Verständnis der Pathomechanismen resultiert das ACS aus der Ruptur einer vulnerablen arteriosklerotischen Plaque mit nachfolgender Thrombusformation begleitet von einer Vasokonstriktion und damit Lumenreduktion, ohne dass es zu einem dauerhaften, kompletten Verschluss der betroffenen Koronararterie kommt [71] [72]. Darauf beruht die aktuelle Hypothese für ein effektives Behandlungsverfahren. Die Behandlungsstrategie des ACS differenziert zwischen einem primär medikamentösen Vorgehen und einer invasiven mechanischen Plaque/Stenose-Beseitigung. Die invasive Strategie mit einer frühen Revaskularisierungsoption basiert auf der schnellen Beseitigung der Koronarverengung und dadurch der Vermeidung der rezidivierenden Ischämie und des nachfolgenden MI. Für einen invasiven Ansatz steht die frühzeitige Stenose-Beseitigung durch die Stentimplantation, einhergehend mit einer antiaggregatorischen- und antithrombotischen Therapie, im Vordergrund [73]. Das Angriffsziel der medikamentösen Therapie ist ausschließlich die Thrombusformation. Die Konversion einer plättchenaktivierenden in eine plättcheninaktive Blutgefäßwand erfordert die Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und Aggregation durch Blockierung von membranständigen Rezeptoren der Thrombozyten und die effektive Hemmung der Thrombingeneration.

Zum Zeitpunkt der Initiierung der vorliegenden Arbeit standen Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten Studien sowie Daten aus einem internationalen Register zur Verfügung, die die Effektivität der unterschiedlichen Therapiestrategien verglichen. Dabei zeigte sich weder in der TIMI IIIB noch in der OASIS Registry die Überlegenheit einer Therapieform [74] [75]. Die VANQWISH-Studie hingegen favorisierte eindeutig den konservativen Therapieansatz, belegt durch eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität periprozedural [76]. Die Analyse der VANQWISH-Daten zeigte allerdings, dass der gezeigte Therapievorteil durch eine überproportionale Zunahme der operativen Revaskularisationsmortalität bedingt ist. Die FRISC II Studie und die TACTICS-TIMI 18 Studie wiesen für die invasive Strategie einen signifikanten Vorteil gegenüber der konservativen Therapie auf [77] [73].

In unterschiedlichen Studien wurde bislang versucht, die Überlegenheit der invasiven Strategie gegenüber dem konservativen Vorgehen oder vice versa zu demonstrieren [78] [77]. Neben dem unterschiedlichen Risikoprofil der eingeschlossenen Pat. lassen die bisherigen Studien vor allem aber Defizite hinsichtlich der konsequenten Umsetzung, d.h. dem Einsatz eines optimierten interventionellen bzw. medikamentösen Behandlungsregimes, der konkurrierenden Behandlungsverfahren erkennen. Hieraus ergibt sich die Grundlage der prospektiven, multizentrischen randomisierten OPTICS Studie (The optimal treatment in acute coronary syndromes), die versuchte, durch eine optimale Behandlungsstrategie bei Hochrisikopat., die Effektivität sowohl der mechanischen Plaque-Passivierung (frühzeitige Stentimplantation) als auch der pharmakologischen Hemmung von Thrombusbildung und -wachstum (Inhibition membranständiger GP IIb/IIIa Rezeptoren und Thrombinwirkung durch LMWH) zu überprüfen. Ein neuartiger Aspekt der medikamentösen ACS-Therapien neben der Hemmung des Gerinnungssystems ist die Reduzierung des Entzündungsgeschehens wie z.B. durch Statine. Durch den frühen Einsatz der Statine mit deren schnell eintretenden pleiotropen Effekten beim ACS konnte ein Rückgang der klinischen Ereignisse belegt werden [79] [80].

2.1 Ziel der Studie

Die Studienhypothese der OPTICS-Studie geht von einer Überlegenheit einer frühen optimierten invasiven Therapie im Vergleich zu einer optimierten konservativen, rein medikamentösen Therapie bei Pat. mit instabiler APS entsprechend der Braunwald-Klassifikation IIIB (siehe Tabelle 4) und positivem TN-Test aus. Der primäre Endpunkt aus Tod, nicht fatalem MI und (Re-) Angiographie wegen erneuter instabiler APS innerhalb von 30 Tagen sollte somit in der invasiven Gruppe im Vergleich zur konservativen Gruppe verringert sein.

Sekundäre Endpunkte: Die invasive Therapie führt zu einer Senkung des kombinierten Endpunktes (Tod, nicht fataler MI, (Re-)Angiographie wegen erneuter instabiler APS und Rehospitalisation wegen instabiler APS oder akutem oder stattgefundenem MI) nach 6 Monaten sowie zu einer Senkung der Ereignisrate jedes einzelnen Endpunktes des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen und nach 6 Monaten. Erfasst wurde ebenfalls der Anteil der Pat., die wegen erneuter kardialer Instabilität im Verlauf erstmals bzw. erneut invasiv behandelt werden mussten wie auch die Anzahl der Pat.,

die sich einer PTCA bzw. ACB-Operation im Beobachtungszeitraum unterziehen bzw. zusätzlich unterziehen mussten.

	Klasse I	Klasse II	Klasse III
Klinik	Crescendo-AP Neue AP bei geringer Belastung, keine Ruhe-AP	Subakute Ruhe-AP Ruhe-AP im letzten Monat, nicht in letzten 48h	Akute Ruhe-AP Ruhe-AP in den letzten 48h
A: extrakardiale Auslöser (z.B. Anämie)	I A	II A	III A
B: keine extrakardialen auslösenden Ursachen	I B	II B	III B
C: Post-Infarkt-Angina (maximal 2 Wochen)	I C	II C	III C

Tabelle 4: Braunwald-Klassifikation der instabilen APS.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Bei der OPTICS-Pilotstudie handelt es sich um einen Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsregime (optimierte medikamentöse Therapie versus optimierte interventionelle Therapie) bei Pat. mit instabiler APS und einem positiven TN. Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen und randomisierten Erhebung wurden Pat. erfasst, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2002 bis einschließlich 30.10.2005 ein ACS festgestellt wurde. Die Nachbeobachtung (Follow-up) wurde Ende April 2006 abgeschlossen. Es konnten 102 Pat. in diese Studie eingeschlossen werden, davon 48 Pat. in den konservativen und 54 Pat. in den invasiven Behandlungsarm. Ein der Studie entsprechender Antrag wurde der Ethikkommission der Charite vorgelegt und am 24.10.2001 bewilligt. Die Aufklärungs- und Einverständniserklärung lagen auf den Notaufnahmen und wurden nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch dem Pat. ausgehändigt. Die Pat. wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt. Alle Pat. haben nach der Aufklärung über Ablauf und Ziel der Studie ihr schriftliches Einverständnis zum Studieneinschluss gegeben. Es wurden keine Minderjährigen eingeschlossen; die Pat. waren nach den üblichen Kriterien der Geschäftsfähigkeit in die Behandlung eingeschlossen. Bis auf einen asiatischen Pat. waren die übrigen Pat. Kaukasier.

Stichprobenumfang

Initial war der Einschluss von 200 Pat. geplant, und zwar je 100 Pat. pro Behandlungsarm, jedoch wurde aufgrund der klaren Überlegenheit der invasiven Behandlung die Pilotstudie nach dem Einschluss von 102 Pat. aus ethischen Gründen abgebrochen.

Probandenversicherung

Eine Probandenversicherung wurde für alle Pat. während der Gesamtdauer der Studie über den ECCLESIA Versicherungsdienst GmbH abgeschlossen.

Krankenhäuser

Zunächst hatten sich fünf Krankenhäuser zur Teilnahme an der OPTICS-Studie registrieren lassen. Jedoch nahmen letztlich nur drei von ihnen aktiv teil. Das waren als

Hauptzentrum die Franz-Volhard-Klinik Charite Campus-Buch, das Virchow-Klinikum Charite Campus-Virchow und das Vivantes-Klinikum am Friedrichshain. Alle verfügten über ein Herzkatheterlabor mit 24-Stunden-Bereitschaftsdienst zur Intervention.

3.2 Methode

Vor der Randomisierung wurden alle geeigneten Pat. mit instabiler APS nach einem empfohlenen Therapieschema behandelt. Entsprechend den Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie bei positivem TN-T-Test (≥ 0.03 ng/ml) erhielten alle Pat. einen Eptifibatid-Doppel-Bolus + Infusion sowie Dalteparin. Eine zusätzliche, klinisch orientierte Begleittherapie erfolgte nach den üblichen Behandlungsmaßnahmen entsprechend einem vorgegebenen Schema (siehe Tabelle 5). Wurde durch diese Maßnahme eine Beschwerdefreiheit erreicht, erfolgte eine erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Reevaluierung des TN-T-Status. Die Pat. wurden dann in eine invasive Gruppe bzw. in eine Gruppe mit Fortführung der medikamentösen Therapie (konservative Gruppe) randomisiert. In der invasiven Gruppe erfolgte eine Herzkatheteruntersuchung mit ggfs. nachfolgender Revaskularisation (PTCA und elektiver Stentimplantation) der culprit lesion. Pat. mit Indikation zur operativen Revaskularisation wurden innerhalb von 14 Tagen einer aortokoronaren Bypass-Operation zugeführt.

3.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Pat. mit instabiler APS entsprechend der sog. Braunwald-Klassifikation III B (siehe Tabelle 4) innerhalb der letzten 48 Stunden und mit positivem TN-T ≥ 0.03 ng/ml (oder TN-I ≥ 0.3 ng/ml) innerhalb der ersten 6 Stunden nach Klinikaufnahme. Zeichen der kardialen Ischämie wurden durch entsprechende EKG-Kriterien verifiziert.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Pat. mit akuter Myokarditis, Aortendissektion, Perikarderkrankungen, Pat. mit sekundärer APS (Braunwald Klasse A), Postinfarkt-APS (Braunwald Klasse C) und vasospastischer APS sowie Pat. mit STEMI.

Weitere Ausschlusskriterien:

- EKG-Kriterien: Linksschenkelblock (LSB), ST-Erhöpfung ≥ 0.3 mV
- ST-Erhöpfung ≥ 0.1 mV länger als 20 min andauernd
- Zurückliegende PTCA oder ACB-Operation < 3 Monate
- Akute Blutung
- Anamnese einer zerebralen Hämorrhagie innerhalb von 12 Monaten oder eines ischämischen zerebralen Ereignisses innerhalb von 6 Monaten
- Intrakranielle oder intraspinale Chirurgie oder Trauma innerhalb der letzten 2 Monate
- Bedeutsame Operation innerhalb der letzten 6 Wochen
- Intrakranieller Tumor, AV-Malformation oder Aneurysma
- Bekannte hämorrhagische Diathese
- Vorbestehende Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$)
- Bekannte Vaskulitis
- Bekannte hypertensive oder diabetische Retinopathie
- Schwere Leber- oder Nierenerkrankung
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder GFR < 30%
- Schwere Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen
- INR ≥ 2.0
- Mögliche Schwangerschaft
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Keine Einwilligung in die Studie
- Thrombolyse innerhalb der letzten 48h
- Pat. jünger als 25 Jahre oder älter als 85 Jahre
- Gesamt CK > 3-fach oberhalb der Norm
- Bekannte klinisch bedeutsame Osteoporose
- Andere schwere lebensbedrohende Erkrankungen
- Endoskopisch bekannte Magen-Darm-Ulzera
- Anämie: Hb < 115 g/l für Männer, bzw. < 105 g/l bei Frauen
- Systolischer Blutdruck > 200 mm Hg oder diastolisch > 110 mmHg trotz Behandlung
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Dalteparin oder Eptifibatide
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit

- Unfähigkeit zur aktiven Teilnahme in der Studie

3.2.3 Definition des akuten MI

Für die Diagnose eines MI müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein [20]:

- I- Typischer Thoraxschmerz ≥ 20 min
- II- Typische EKG-Veränderung
- III- Erhöhung der Herzenzyme

Für diese Untersuchung wurden die EKG-Veränderungen wie folgt unterteilt:

- I- Eindeutige EKG-Veränderungen sind neu aufgetretene Q-Wellen, R-Verlust über der Vorderwand und ST-Hebungen mit spiegelbildenden T-Inversionen in zwei konsekutiven EKGs.
- II- Verdächtige EKG-Veränderungen sind persistierende Q-Welle oder ST-Hebung in einer Ableitung, neu aufgetretene ST-Senkungen oder T-Inversionen sowie neu aufgetretener LSB.

Bei Fehlen der eindeutigen EKG-Veränderungen wurde eine Erhöhung des CK-Wertes über das Dreifache des Normwertes in der jeweiligen Klinik als Vorliegen eines akuten MI definiert. Anhand des Verlaufs des CK-Wertes wurden drei Formen des akuten MI unterschieden.

- I- Fortlaufender MI mit Anstieg der CK über das Dreifache des Normwertes bei Aufnahme oder innerhalb der ersten sechs Stunden (Prärandomisierungsphasen). Dies war ein Ausschluss von der OPTICS-Studie.
- II- Neu aufgetretener MI mit Anstieg der CK über das Dreifache des Normwertes nach Einschluss in die Studie.
- III- Rezidivierender MI mit Anstieg der CK über das Dreifache des Normwertes nach initialem Rückgang oder sogar Normalisierung.

3.2.4 Ablauf der Untersuchung

3.2.4.1 Hospitalphase

Prärandomisierung Phase I

In dieser Phase wurden alle Pat. mit Verdacht auf ein ACS bei Aufnahme im Sinne von instabiler APS oder Angina-Äquivalent gescreent. Bei diesen Pat. wurden Serienelektrokardiogramme (EKGs) geschrieben sowie mittels 24 Stunden-EKGs überwacht. Eine Laborabnahme inklusive Myokardbiomarker (TN, CK und CK-MB), Nierenfunktions- und Leberfunktionsparameter, C-reaktives Protein, Blutbild, Glucose und Lipidwerten wurde durchgeführt. Ziel dieser Phase war es, geeignete Pat. entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien auszusuchen sowie deren Beschwerdefreiheit mittels einer Therapie entsprechend des empfohlenen Therapieschemas (siehe Tabelle 5) zu erreichen.

Prärandomisierung Phase II

Angestrebt wurde eine weitere Stabilisierung und Beschwerdefreiheit der geeigneten Pat. Die Bestimmung des TN und der CK wurden erneut vorgenommen, die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie wurden ebenfalls erneut geprüft.

Randomisierungsphase

Eine Randomisierung musste innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme nach erneuter Evaluierung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen. Voraussetzungen waren neben Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien ein positiver TN-T- oder TN-I-Test innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme und völlige Beschwerdefreiheit. Nachdem der Pat. sein Einverständnis gegeben hatte und zudem die schriftliche Aufklärung unterschrieben hatte, erfolgte die Gabe von Eptifibatide und Dalteparin. Die Pat. wurden dann entweder in eine Gruppe mit invasiver Diagnostik (Herzkatheter und nachfolgende Revaskularisation) oder in eine Gruppe mit Fortführung der medikamentösen Therapie überführt.

3.2.4.2 Randomisierungsprozedur

Die Randomisierung für alle Kliniken erfolgte zentral in der Franz-Volhard-Klinik, um eine gleiche Verteilung der beiden Gruppen zu sichern. Eine Randomisierungsliste für jedes Center wurde von einem unabhängigen Statistiker durch ein Computerprogramm gefertigt. Die Gruppenvergabenummer wurde sowohl in einer zentralen Identifikationsliste als auch in CRF in jedem Center dokumentiert. Eine Randomisierungscodeliste mit der zugehörigen Gruppenverteilung zu der oben genannten Nummer existierte nur im Studienzentrum (Franz-Volhard-Klinik) und bei der Safety Committee. Bei der Randomisierung schickte jedes Center ein Fax an die Franz-Volhard-Klinik mit folgenden Daten: Initialen, Größe, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, Diagnosen und TN-Level des Pat. sowie Einverständniserklärung, Patientennummer und Name des verantwortlichen Studienarztes. Anhand der CRF-Nummer wurden die Pat. im Anschluss entweder der konservativen (A) oder der invasiven Gruppe (B) aus der Randomisierung-Identifikationsliste zugeordnet. Ein Fax mit Benennung der Randomisierungsgruppe wurde dem entsprechenden Center zurückgesendet. Die Patientennummer und –gruppe wurden im CRF eingetragen.

3.2.5 Therapie

Die Therapie des ACS unterscheidet sich in eine eher symptomorientierte Akuttherapie und eine kausale Therapie.

Wir verabreichten 500 mg ASS unabhängig von ASS-Dauermedikation und gewichtsadaptiert Heparin 100 I.E./kg KG i.v. sowie Clopidogrel 300 mg oral. Nitrate wurden entsprechend der Schmerzsymptomatik und des Blutdruckwertes entweder als Spray oder i.v. eingesetzt. Die Beginn-Dosis war 5 µg/kg/min und wurde bei Bedarf bis 20 µg/kg/min gesteigert. 5 mg intravenöse Metoprolol-Gabe erfolgte nach Ausschluss einer Kontraindikation (siehe Kapitel 1.3.3.), danach wurde es innerhalb der nächsten Stunde titriert bis eine Herzfrequenz von ≤ 60 /min oder eine Reduktion der initialen Herzfrequenz um 20 Schläge/min erreicht wurde. Nach den Ergebnissen der HOPE-Studie wurden allen Pat. abhängig von Kontraindikationen (siehe Kapitel 1.3.5.2.) entweder ACE-Hemmer (Ramipril 2,5-5 mg oral) oder Angiotensin-Rezeptorinhibitor (AT1-Inhibitoren) gegeben [81]. Des Weiteren bekamen alle Pat. entsprechend der Ergebnisse der AVERT-Studie Atorvastatin innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme [82].

Im weiteren Verlauf wurden alle intravenösen Medikamente auf die orale Gabe umgestellt. Bei Vorliegen eines positiven TN-Testes wurde die Basistherapie mit dem Betablocker, ACE/AT1-Inhibitor, ASS, Clopidogrel und Atorvastatin fortgesetzt, soweit keine Kontraindikation bei den einzelnen Medikamenten bestand. Hinzu kam die kausale Therapie mit den Studienmedikamenten Eptifibatide (Integrilin®) und Dalteparin (Fragmin®), Integrilin als Dopplebolus und dann als Infusion gewichtsadaptiert für mindestens 48 Stunden. Das unfraktionierte Heparin, falls noch als Infusion lief, wurde bei den für die Studie geeigneten Pat. gegen das niedermolekulare Heparin (NMH) Dalteparin (Fragmin®) 120 I.E./kg/12h s.c. getauscht. Die Behandlung mit Eptifibatide und Dalteparin haben alle Pat. in der Studie erhalten. Eine Zusammenfassung der in dieser Studie eingesetzten medikamentösen Therapie bietet Tabelle 5 an.

Medikamente	Kontraindikation*	Dosis
Aspirin	Hypersensitivität Aktive Blutung Erhöhtes Blutungsrisiko	500 mg i.v. oder p.o
LMWH-Heparin Dalteparin	Aktive Blutung Bekannte heparin-induzierte Thrombozytopenie Erhöhtes Blutungsrisiko Frischer Schlaganfall	120 I.E. /kg i.v. 2/Tag
Nitrate	Hypotension	5 bis 10 µg/min kontinuierliche Infusion. Titriert bis 75-100 µg/min bis Erreichen einer Beschwerdefreiheit oder limitierende Nebenwirkungen (Kopfschmerzen oder Hypotension mit einem systolischen Blutdruck <90 mmHg oder mehr als 30% unter dem initialen Blutdrucklevel bei Hypotension bei Aufnahme)
β-Blocker-Selektion bevorzugt kurzwirkende β-Blocker wie Metoprolol oder ultrakurzwirkende wie Esmolol. Bei milder Obstruktion oder einer bekannten chronischen obstruktiven Lungenerkrankung Therapieversuch mit reduzierter Dosis.	Im EKG PR-Intervall >0.24 Sekunden oder II° oder III° atrioventrikulärer Block. Herzfrequenz <55/ min Systolischer Blutdruck <90 mmHg. Schock. Linksventrikuläre kongestive Herzinsuffizienz. Fortgeschrittene obstruktive Lungenerkrankung.	Metoprolol 5-mg vorsichtige i.v. Gabe (innerhalb von 1-2 Minuten). Wiederholt alle 5 Minuten bis eine totale initiale Dosis von 15 mg. Folgend in 1-2 Stunden 25 bis 50 mg oral. Esmolol: Beginn mit 0.1 mg/kg/min i.v. Vorsichtige Titration bis 0.05 mg/kg/min alle 10-15 Minuten abhängig vom Blutdruck bis zum Erreichen der Zieltherapie, Nebenwirkungen oder Erreichen eine Dosis von 0.20 mg/kg/min. Danach Fortsetzen mit einem langwirksamen β-Blocker oral wie oben beschrieben.
Calciumkanalblocker Bei Kontraindikation des Betablockers wegen COPD, bei supraventrikulärer Rhythmusstörungen	Bradykardie oder II° oder III° atrioventrikulärer Block WPW-Syndrom	
ACE-Hemmer AT-1-Rezeptorinhibitor	trockener Husten. akutes Nierenversagen. Hyperkaliämie.	Nach dem Ergebnis der HOPE-Studie sollten alle Patienten einen ACE-Hemmer (Ramipril 2.5 to 5 mg) oder einen AT1-Rezeptor- Inhibitor bei ACE-Hemmerunverträglichkeit bekommen.
CSE-Hemmer	Lebererkrankungen. Myopathien	In Anlehnung an die Ergebnisse der AVERT- und CARE-Studie ist eine Inhibition der Cholesterolsynthese mit CSE-Hemmer anzustreben. In Abhängigkeit des aktuellen LDL-Levels sollten alle Patienten (abgesehen von Kontraindikationen) einen hochdosierten Statin erhalten.
Clopidogrel	Hypersensitivität. Aktive Blutung. Erhöhtes Blutungsrisiko.	Aufsättigungsdosis 300 mg p.o., gefolgt von 75 mg für Dauer von 30 Tage in beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 5: Optimale Therapie vor Randomisation (*Allergien oder bekannte Intoleranzen sind Kontraindikationen für alle Medikamente, die in dieser Tabelle gelistet sind).

3.2.6 Konservative Gruppe A

Ein Ziel dieser Untersuchung war, die Sicherheit und Realisierbarkeit der konservativen rein medikamentösen Therapie zu evaluieren. In einigen Krankenhäusern ohne 24-h-Herzkatheterbereitschaft ist diese Therapieform die einzige Therapieoption des ACS. Ziel der medikamentösen Therapie ist die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bis zu einer späteren möglichen Intervention.

Nach der initialen Akuttherapie (siehe Kapitel 3.2.5.) wurde das Integrilin für insgesamt 48 Stunden appliziert, der Betablocker und falls notwendig auch das Nitrat auf orale Gabe umgesetzt. ASS als Dauertherapie und Clopidogrel für die nächsten 30 Tage wurden weitergegeben. Ein Statin, in den meisten Fällen Atorvastatin, wurde unabhängig des LDL-Wertes für weitere 6 Monate verabreicht. Alle Pat. mussten der s.c. Dalteparin-Gabe (120 I.E./kg/12h) für ein Maximum von 30 Tagen zustimmen. Nach einer siebentägigen Fortführung der oben beschriebenen Therapie wurde im Falle einer klinischen Stabilisierung des Pat. eine Ergometrie bei definiertem Belastungsniveau mit 90 W für Männer und 75 W für Frauen durchgeführt. Die Entlassung der Pat. in der medikamentösen Gruppe erfolgte, wenn das orientierende Belastungs-EKG keinen Anhalt für eine noch bestehende Ischämie ergab. Pat. mit noch bestehender APS wurden einer invasiven Diagnostik (Herzkatheter) unterzogen (siehe Cross-over-Kriterien). Die so genannte ‚home treatment‘ Phase dauerte 180 Tage.

3.2.7 Invasive Gruppe B

Die medikamentöse Behandlung bzw. Zusatzbehandlung in der invasiven Gruppe erfolgte ähnlich wie bei Gruppe A. Dalteparin wurde nur 2 mal s.c. gegeben, die Integrilin-Weitergabe wurde vom Koronarbefund abhängig gemacht. Ziel der invasiven Therapie war eine frühzeitige Revaskularisation innerhalb von 24 Stunden nach der Randomisierung und eine frühzeitige Entlassung der Pat. aus der stationären Behandlung. Es sollten bei allen Interventionen nicht nur PTCA, sondern auch Stentimplantationen erfolgen.

3.2.8 Gruppe C ,Cross-over'

,'Cross-over' Pat. waren Pat. der konservativen Gruppe, die sich nach der initialen Stabilisierungsphase aufgrund des Auftretens der in Tabelle 6 genannten Kriterien einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen mussten. Ein Cross-over konnte akut, subakut oder im Follow-up auftreten. Akut war innerhalb der ersten 7 Tage, subakut bei der definierten Ergometrie und Follow-up nach Entlassung bis 180 Tage nach Therapiestart.

Angiographie Kriterien
1. Refraktäre oder rezidivierende Symptome, trotz maximaler medikamentöser Therapie (instabile APS Braunwald Klasse IIIB) oder kardiale Beschwerden mit hohem Verdacht für Myokardischämie (Anginaäquivalent) in Krankenhaus mit oder ohne Zeichen der kardialen Ischämie im EKG (siehe Einschlusskriterien).
2. Refraktäre oder rezidivierende Symptome, trotz maximaler medikamentöser Therapie (instabile Angina Braunwald Klasse IIIB) oder kardiale Beschwerden mit hohem Verdacht für Myokardischämie (Anginaäquivalent) im Laufe des Follow-up mit oder ohne Zeichen der kardialen Ischämie im EKG (siehe Einschlusskriterien).
3. Schwere Ischämie (ST-Streckensenkungen >3mm oder Hinweis auf Myokardischämie in der vor Entlassung aus dem Krankenhaus durchgeführten Ergometrie (2.-7. Tag nach Aufnahme)
4. Belastungsinduzierte ST-Streckenhebungen (in Ableitungen ohne Q-Zacken oder T-Inversion).
5. Blutdruckabfall oder pathologische Blutdruckregulation bei Belastung.
6. Wiederholte Krankenhausaufnahmen wegen instabiler APS (Braunwald Klasse IIIB) mit oder ohne Zeichen der kardialen Ischämie im EKG.
7. Jeder neue MI

Tabelle 6: Indikationen für (Re)-Angiographie nach Protokoll

Die Abbildung 3 zeigt eine Zusammenfassung der Therapieschemata und Randomisierungsarme.

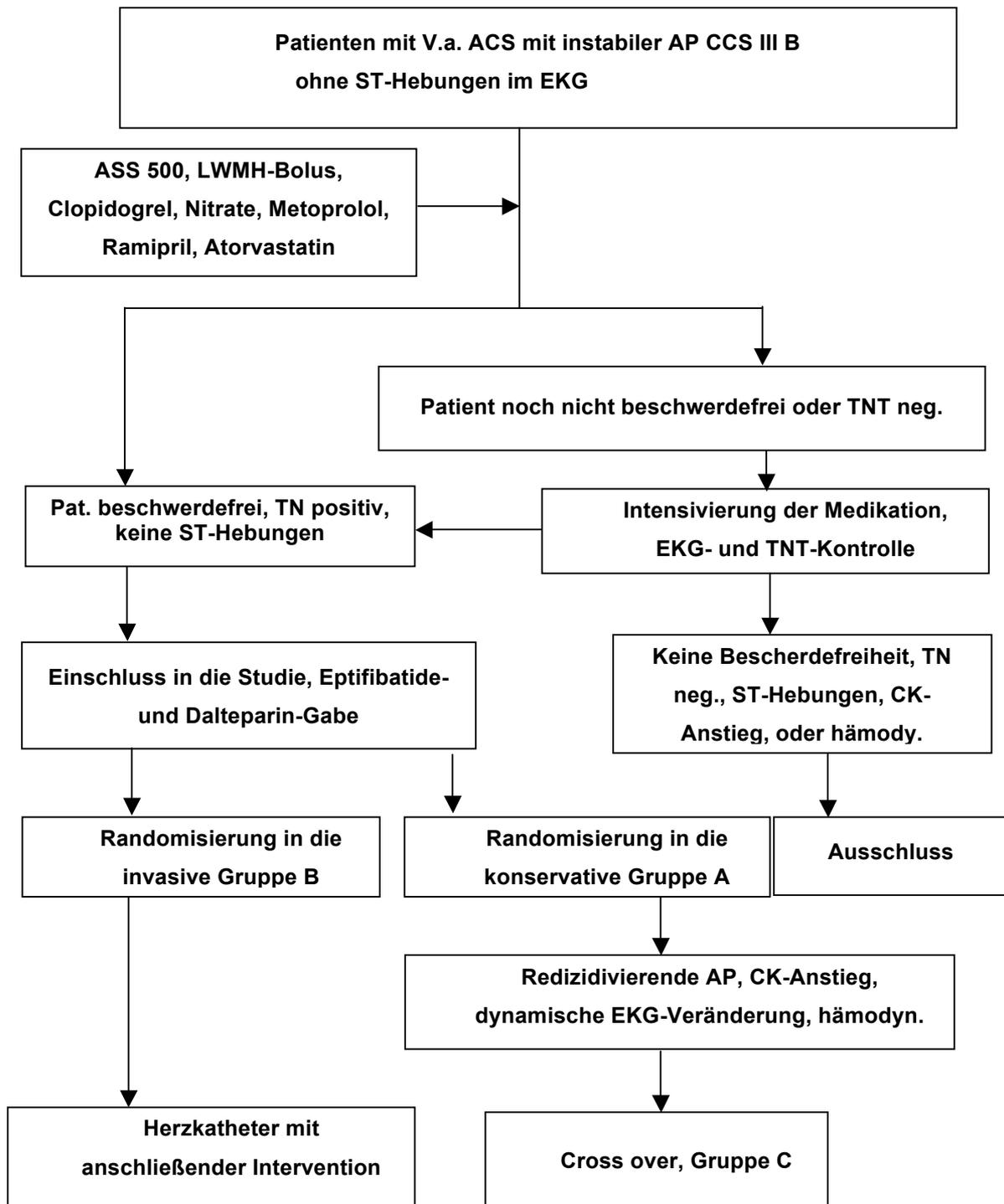


Abbildung 3: Therapie-Schema und Randomisierungsarme

3.2.9 Follow up

Die Nachbeobachtung wurde nach 30 Tagen (telefonisches Erfragen des klinischen Zustandes) und nach drei Monaten durch eine ambulante Untersuchung und Anamneseerhebung vorgenommen. Für alle Pat. war eine Herzkatheteruntersuchung bzw. Rekoronarangiographie nach sechs Monaten obligat.

1-Monats-Visite

Nach einem Monat erfolgte eine telefonische Visite, dabei wurden Beschwerden, Tod, kardiale Ereignisse, Rehospitalisierung, Medikamente, speziell ASS, Clopidogrel, β -Blocker, ACE-Hemmer/ AT-Antagonisten, Calciumkanalblocker und Statine registriert. Des Weiteren wurde nach dem Ernährungszustand und Nikotinkonsum gefragt.

3-Monats-Visite

Nach drei Monaten fand eine klinische Visite statt. Zu den erhobenen Daten der 1-Monatsvisite wurde zusätzlich eine körperliche Untersuchung durchgeführt, ein EKG geschrieben und eine Blutabnahme vorgenommen.

6-Monats-Visite

Nach sechs Monaten wurden alle Pat. stationär aufgenommen. Analog zur 3-Monatsvisite wurden die Daten erhoben. Zusätzlich kamen eine Ergometrie und Erstkoronarangiographie bei den konservativ gebliebenen Pat. sowie die Kontrollkoronarangiographie bei den initial invasiv behandelten oder Cross-over Pat. hinzu.

3.2.10 Abbruchkriterien

Ziel der Studie war ein komplettes klinisches und angiographisches Follow-up von allen randomisierten Patienten. Die hieraus erhaltenen Daten zur Effektivität und Sicherheit beider Therapiestrategien wurden auf einer "Intention to treat"- Basis analysiert. Der Pat. konnte zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für seine Weiterbehandlung aus der Studie ausscheiden. Nach Maßgabe des Prüfarztes

konnte der Pat. aus der Studie genommen werden, wenn dieser Schritt für das Wohl des Pat. erforderlich war. Falls ein Pat. entschied, die Studie abubrechen, wurden in jedem Fall Informationen für den Grund des Abbruchs eingeholt. Falls möglich, wurden zeitnah nach dem Abbruch eine Abschlussuntersuchung und die prüfungsrelevanten Untersuchungen durchgeführt.

Es wurde außerdem ein Data- und Safety Monitoring Board eingesetzt. Diese Kommission konnte ebenfalls die Studie aus ethischen Gründen abbrechen.

3.2.11 Rekrutierungsphase

Die Rekrutierung der geeigneten Pat. in diese Untersuchung gestaltete sich schwer. Zum einen ließ sich bei einigen Pat. mit dem Hochrisikoprofil mit positivem TN die Beschwerdefreiheit trotz der maximalen Therapie nicht erreichen. Einige andere wollten das Risiko der späteren Intervention nicht eingehen. Bei manchen traten während der Prärandomisationsphase Ausschlusskriterien wie ST-Hebungen, CK-Anstieg über 3-faches der Norm oder hämodynamische Instabilität auf. In der Abbildung 4 wird dies veranschaulicht.

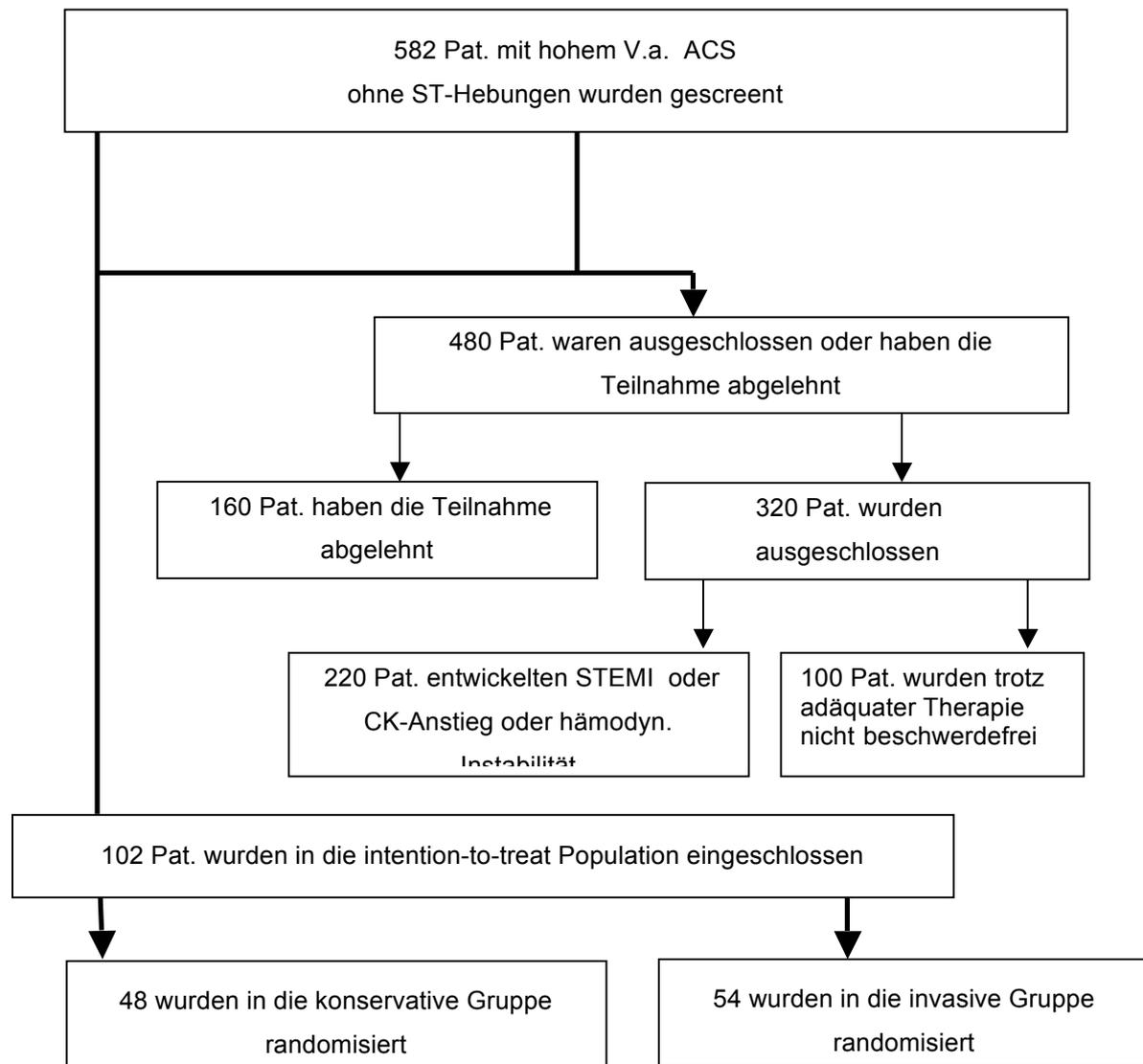


Abbildung 4: Randomisierung der ACS-Patienten

3.2.12 Erprobungsmöglichkeiten

Alle eingesetzten Medikamente bzw. das interventionelle Vorgehen waren bei Pat. mit instabiler APS in mehreren Untersuchungen bereits eingesetzt worden. Die eingesetzten Medikamente sind entsprechend dem Arzneimittelgesetz (AMG) zugelassen. Eine Erweiterung der Zulassung für Eptifibatide für die Indikation „Instabile Angina“ war vor Beginn der Studie erteilt worden. Hinsichtlich der Studienmedikationen Eptifibatide und Dalteparin konnte die Unbedenklichkeit bzw. der Vorteil gegenüber einer herkömmlichen Therapie in Studien dokumentiert werden [83] [84].

3.2.13 Komplikationen

Abschätzen der Wahrscheinlichkeit möglicher Komplikationen

Die bestehenden möglichen Risiken entsprachen denen im Rahmen von Ballonangioplastien: Das Risiko einer Gefäß-Perforation liegt bei 0.5% und kann mit einer Notfall-Operation behandelt werden. Leistenkomplikationen können ebenfalls im bekannten Ausmaß veranschlagt werden, da keine größeren Schleusen während der Katheteruntersuchung eingesetzt wurden als bei einer routinemäßigen Herzkatheterdiagnostik. Schwerwiegende Komplikationen wie Tod oder MI sind selten und liegen etwa bei 1 pro 1000 für Todesfälle. Grundsätzlich war nicht davon auszugehen, dass bei den im Rahmen dieser Studie vorgesehenen Untersuchungen ein studienbedingtes erhöhtes Risiko vorlag. Im Protokoll des Untersuchungsplanes wurde auf die therapeutische Freiheit des Untersuchers hingewiesen, der während des Eingriffes die alleinige Entscheidung über das interventionelle Vorgehen hatte. Aus diesem Grunde unterschied sich das Risiko bei dieser Studie nicht von dem Risiko normaler katheterunterstützter Eingriffe an stenosierten Koronargefäßen. Durch die mechanische Thrombusfragmentierung und dadurch bedingte Verletzung der Gefäßwand kommt zur Proliferation der Endothelzellen und glatter Muskelzellen [85]. Dies begünstigt wiederum die Restenoserate von 25 bis 30% in diesem Gebiet [86]. Durch Einsetzen der Koronarstents verbesserten sich die Akut- und Langzeitergebnisse durch sofortige Stabilisierung und Verhinderung einer narbigen Koronarstenose [87]. Grundsätzlich waren auch keine anderen Komplikationen durch den Einsatz des Stents zu erwarten. Die Gefahr einer subakuten Stentthrombose konnte unter anderem durch die adjuvante medikamentöse Therapie und verbesserte Technik in den letzten Jahren sukzessive auf unter 1% reduziert werden [88]. Falls ein Wiederverschluss auftrat, konnte eine erneute Katheteruntersuchung oder eine Notfall-ACB-Operation durchgeführt und somit die Komplikation behandelt werden. Die Untersuchung wurde nur an Pat. durchgeführt, für die eine klare Indikation vorlag.

Die medikamentöse Therapie beinhaltete das Risiko entsprechend dem Risikoprofil der eingesetzten und bereits zugelassenen Medikamente. Dalteparin war für die instabile APS als Therapiemaßnahme bislang nicht zugelassen, nach Studienlage waren keine zusätzlichen Risiken bekannt [89] [77]. Eine Zunahme der Blutungskomplikationen musste nicht erwartet werden [90]. Dalteparin befand sich im Zulassungsverfahren. Die Risiken der eingesetzten Medikamente lagen in möglichen lokalen oder intrakraniellen Blutungskomplikationen vor allem bei kathetergestützten Eingriffen.

Die in dieser Studie eingesetzten Dosierungen waren identisch mit denen in anderen Studien verabreichten Dosen [83] [91] [84] [77] [92]. Eine Zunahme des Blutungsrisikos hatte sich dabei nicht gezeigt [93]. Für Eptifibatide liegt seit Juli 1999 die Zulassung für die Behandlung der instabilen APS vor.

3.2.14 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden die direkte Befragung des Pat., die Krankenakten sowie die kontinuierliche Evaluierung des klinischen Patientenstatus zu Hilfe genommen. Zu diesem Ziel wurden standardisierte Erhebungsbögen, ein Screening- und CRF-Bogen (Case Report Form) sowie eine computergestützte Datenbank errichtet. Patientenbezogene Daten wurden entsprechend der Aufbewahrungspflicht archiviert. Die Erhebungsbögen werden 15 Jahre nach Ende der Studie aufbewahrt.

3.2.14.1 Screening Form

Die folgenden Variablen wurden vor der Randomisierung erfasst:

Demographische Daten: <ul style="list-style-type: none">• Geschlecht• Alter• Ethnie• Art der Einweisung
Körperliche Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none">• Größe• Gewicht• Herzfrequenz• Blutdruck
Vorerkrankungen: <ul style="list-style-type: none">• stattgefundener MI• anamnestisch bekannte APS• Herzinsuffizienz• stattgefundener Schlaganfall• Schrittmacher oder Defibrillator• bekannte KHK• Z.n. koronarer Intervention (Stent, Bypass)• Diabetes mellitus• Tumor• Niereninsuffizienz• Klappenfehler• vorbehandelte Herzklappen• Vorhofflimmern• Z.n. einem Trauma oder einer großen Operation innerhalb der letzten vier Wochen• FA für KHK• Hyperlipoproteinämie• chronische obstruktive Lungenerkrankung• periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)• Nikotinabusus• stattgefundene gastrointestinale Blutung• Z.n. Reanimation.

Anamnese bei der Vorstellung:

<p>Zeitliche Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Beschwerden, • Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung, Ankunft im Krankenhaus, Ankunft im Studienzenter
<p>Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Befragte Symptome: • typische instabile APS nach Braunwald-Klassifikation, Dyspnoe, atypische APS. • Zeichen der Herzinsuffizienz, Schockzeichen. • Wenn sich bei dem Patienten keine typische instabile APS IIIB nach Braunwald innerhalb der letzten 48 Stunden oder Anginaäquivalent feststellen ließ, wurde die Screeningsphase abgebrochen und der Patient nicht eingeschlossen.
<p>Elektrokardiogramm (EKG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit der Aufzeichnung, • der Grund-Rhythmus, • ST-Streckensenkungen > 2 mm in mehr als einer Ableitung, • Q-Zacken > 3 mm oder • Q/R > 1/3, R-Verlust, • T-Inversion > 1 mm, • Rhythmusstörungen, • Pseudo-T-Normalisierung, • unspezifische EKG-Veränderungen. • Bei neu aufgetretenem LSB oder ST-Streckenhebungen > 0,2 mV in zwei Ableitungen für mehr als 20 Minuten wurde der Patient nicht eingeschlossen.
<p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardnekrosemarker CK, CKMB sowie Troponin (entweder TNT oder TNI). • Blutbild, Kreatinin, Natrium, Kalium, • ALAT, ASAT, Lipidwerte, CRP, • Gerinnung, Glucose, HBA1c.

Die Evaluierung der klinischen Beschwerden, das Labor und EKG wurden noch mal innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme wiederholt.

Auf der Notaufnahme wurden die häusliche Medikation sowie die Akutmedikation bei Aufnahme erfasst, speziell die Gabe von ASS, Heparin, Nitroglycerin, Clopidogrel Aufsättigungsdosis, Calciumantagonisten, Diuretika, ACE-Hemmer, Statin und die Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten. Bei Bedarf wurde die empfohlene Therapie vor Randomisation (siehe Tabelle 5) eingesetzt.

Wenn der Pat. die Einschlusskriterien erfüllte und beschwerdefrei blieb, wurde er randomisiert.

3.2.14.2 CRF

Für beide Gruppen wurde im CRF die Gabe von Dalteparin und Eptifibatide direkt nach Einschluss dokumentiert. Des Weiteren wurden alle Medikamente erfasst.

Konservativ medikamentöse Gruppe:

In diesem Behandlungsarm wurde bei Beschwerdefreiheit, keinem signifikanten Anstieg der Herzenzyme und keiner dynamischen ST-Streckenveränderung oder LSB im EKG vor Entlassung eine ergometrische Untersuchung mit definierter Belastungsstufe (bei Männern bis 90 Watt, bei Frauen bis 75 Watt) durchgeführt. Erfasst wurden Belastungsstufe, Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung, Rhythmusstörungen sowie ST-Streckenveränderungen.

Invasiv behandelte Gruppe:

In diesem Behandlungsarm erfolgte die Koronarangiographie innerhalb von 24 Stunden. Der koronarangiographische Befund, die Koronarintervention und jede etwaige Komplikation wurden detailliert erfasst.

Für beide Gruppen wurden entweder vor Entlassung oder nach erfolgter Intervention ein EKG, Laborparameter wie in der Prärandomisierungsphase und eine Evaluierung klinischer Beschwerdesymptomatik sowie aller Endpunkte und unerwünschter Ereignisse durchgeführt.

3.2.15 Statistische Auswertung

Mittels der Datenverarbeitungsprogramme Microsoft Excel 2000 und SAS 9.1.3 (Cary, NC) wurde die statistische Auswertung erstellt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung verwendet. Kategorielle Variablen werden in Prozentzahlen (%) angegeben, zusätzlich wurden absolute Zahlen (n) genannt. Der Student's t-test wurde zur Berechnung signifikanter Differenzen bei den kontinuierlichen Variablen zwischen den zwei Behandlungsarmen eingesetzt. Bei den kategoriellen Variablen wurde der Fisher's exact test zum Vergleich beider Gruppen hinzugezogen.

Zum Vergleich der beiden Behandlungsoptionen wurden Kaplan-Meier plot und log rank-Test eingesetzt. Das Cox-Proportional-Hazards-Regression-Modell wurde zum Adjustieren der Baselinedifferenzen zwischen beiden Behandlungsstrategien benutzt. Die proportional Hazards Annahme wurde mit den log-log plots geprüft. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurde der p-Wert zweiseitig bestimmt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $<0,05$ betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Die Studienpopulation umfasste 39 Frauen und 63 Männer (siehe Tabelle 7), deren Alter im Durchschnitt $69,2 \pm 7,8$ Jahre beziehungsweise $60,7 \pm 12,5$ Jahre betrug. Der Altersdurchschnitt lag in der konservativen Gruppe bei $65,0 \pm 9,4$ Jahre, in der invasiven Gruppe bei $64,3 \pm 10,3$ Jahre, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,7$). Der Bodymaßindex (BMI) wurde aus den eingegebenen Werten für Gewicht in Kilogramm (kg) und Größe in Meter (m) mit der Formel $\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$ errechnet. Der BMI wurde als zu hoch definiert, wenn er zum Zeitpunkt der Untersuchung über 25 kg/m^2 lag. Im Durchschnitt lag er im Patientenkollektiv bei $27,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$; in der konservativen Gruppe bei $28,0 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ und in der invasiven Gruppe bei $27,3 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$, so dass zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,84$) bestanden. Eine genaue Verteilung ist in Tabelle 8 zu sehen.

Geschlecht		Frauen	Männer	p-Wert
		N (%)	N (%)	(Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	20 (41,7)	28 (58,3)	0,544
	B N=54	19 (35,2)	35 (64,8)	
	Alle N=102	39 (38,2)	63 (61,8)	

Tabelle 7: Verteilung Geschlecht

BMI		N	MEAN	STD	MIN	Q25	MED	Q75	Max.	p-Wert
										(T-Test)
N	A N=48	48	28	4,8	19,7	24,8	27	30,2	45,8	0,443
	B N=54	54	27,3	4,1	18,3	24,8	27	30,5	36,9	
	Alle N=102	102	27,7	4,4	18,3	24,8	27	30,5	45,8	

Tabelle 8: BMI-Verteilung

Interessant war die Aufteilung der Einweisung oder Vorstellung der Pat. auf der Notaufnahme im Studienzentrum; 23% der Pat. wurden von einem ärztlichen Kollegen direkt auf die Notaufnahme eingewiesen, 14% stellten sich selber auf der Notaufnahme vor, 8% wurden vom Notarzt, 17% vom Rettungsdienst auf die Notaufnahme gebracht und 38% wurden von einem anderen Krankenhaus verlegt. Zwischen den zwei Behandlungsgruppen bezüglich der Art der Vorstellung war der Unterschied statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

Art der Einweisung		fehlende Werte N (%)	Ambulant N (%)	Selbstvorsteller N (%)	Notarzt N (%)	Feuerwehr N (%)	Verlegung N (%)	Alle N (%)	p-Wert (Fisher (exact)- Test)
N	A N=48	1 (2,1)	10 (20,8)	4 (8,3)	5 (10,4)	5 (10,4)	23 (47,9)	47 (97,9)	0,105
	B N=54	1 (1,9)	13 (24,1)	10 (18,5)	3 (5,6)	12 (22,2)	15 (27,8)	53 (98,1)	
	Alle N=102	2 (2)	23 (22,5)	14 (14)	8 (8,0)	17 (17)	38 (38)	100 (98)	

Tabelle 9: Art der Einweisung auf der Notaufnahme

4.2 Zeitfenster

Der Zeitlatenzwert im Patientenkollektiv von Beschwerdebeginn bis zum Erreichen einer Klinik betrug im Schnitt $13,3 \pm 25,9$ h, der von Beschwerdebeginn bis zur Randomisation betrug $22,4 \pm 33,5$ h. Das Zeitfenster von Beschwerdebeginn bis zu Abnahme des TN-Werts lag bei $23,9 \pm 35,2$ h.

4.3 Risikofaktoren

Für diese Untersuchung wurde der TIMI Risk Score bestimmt. Die einzelnen Risikofaktoren zur Bildung dieses Scores sind in Tabelle 3 dargestellt.

4.3.1 Das Alter

Im Mittel lag das Alter aller Pat. bei 66 Jahren, d.h. mehr als 50% aller Pat. waren älter als 65 Jahren und wiesen damit einen Punkt für den TIMI Risk Score auf.

Die Altersverteilung in beiden Gruppen ist in Tabelle 10 dargestellt.

Alter		MEAN	STD	MIN	Q25	MED	Q75	Max.	p-Wert (T-Test)
N	A N=48	65,0	9,4	34	60	65,5	72	82	0,717
	B N=54	64,3	10,3	43	55	67	71	83	
	Alle N=102	64,6	9,9	34	57	66	71	83	

Tabelle 10: Verteilung des Alters

4.3.2 Risikofaktoren für KHK

4.3.2.1 Nikotinabusus

Es befanden sich unter dem Patientenkollektiv bei Diagnosestellung des ACS 34 (33,3%) Raucher, 39 (38,6%) Ex-Raucher und 28 (27,7%) Nichtraucher. In den zwei Behandlungsarmen waren im konservativen Arm 17 (35,4%) und im invasiven Arm ebenfalls 17 (32,1%) Raucher, sodass es zwischen beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied gab. Die Dokumentation des Nikotinkonsums erfolgte unabhängig von quantitativen Maßstäben wie „pack years“. Die Verteilung der Raucheranamnese ist in Tabelle 11 zu sehen.

Nikotinabusus		fehlende Werte N (% fehlend)	ja, noch N (% von gültig)	ja, Früher N (% von gültig)	nein N (% von gültig)	p-Wert (Fisher (exact)- Test)
N	A N=48	0 (0)	17 (35,4)	18 (37,5)	13 (27,1)	0,937
	B N=54	1 (1,9)	17 (32,1)	21 (39,6)	15 (28,3)	
	Alle N=102	1 (1,0)	34 (33,3)	39 (38,2)	28 (27,5)	

Tabelle 11: Verteilung der Raucheranamnese

4.3.2.2 Diabetes mellitus

Der Anteil der Diabetiker im Patientenkollektiv betrug 24 (23,5%); in der konservativen Gruppe waren es 12 (25%) und in der invasiven ebenfalls 12 (22,2%), hiernach bestand keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. 7 der Diabetiker wurden mit Insulin behandelt, 14 bekamen orale Antidiabetika und bei 3 Pat. wurde der Diabetes diätetisch geführt. Die Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Diabetiker.

Diabetes mellitus		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	12 (25,0)	36 (75,0)	0,817
	B N=54	12 (22,2)	42 (77,8)	
	Alle N=102	24 (23,5)	78 (76,5)	

Tabelle 12: Verteilung des Diabetes mellitus

4.3.2.3 Hyperlipoproteinämie

Eine Hyperlipoproteinämie wurde unabhängig von der Art der Dyslipidämie bei 53% der Pat. festgestellt. In dem konservativen Behandlungsarm waren es 50% und im invasiven Arm 55,6%. Die Verteilung der Hyperlipoproteinämie in beiden Gruppen wird in Tabelle 13 gezeigt. Dabei gab es keine signifikante Differenz.

Hyperlipidämie		fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	4 (8,3)	24 (50,0)	20 (41,7)	0,684
	B N=54	3 (5,6)	30 (55,6)	21 (38,9)	
	Alle N=102	7 (6,9)	54 (52,9)	41 (40,2)	

Tabelle 13: Verteilung der Hyperlipoproteinämie

4.3.2.4 Arterielle Hypertonie

Unter einer arteriellen Hypertonie litten 37 (77%) Pat. in der konservativen und 42 (77%) Pat. in der invasiven Gruppe. Eine statistisch signifikante Differenz lag ebenfalls nicht vor (siehe Tabelle 14).

Arterielle Hypertonie		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	37 (77,1)	11 (22,9)	1,00
	B N=54	42 (77,8)	12 (22,2)	
	Alle N=102	79 (77,5)	23 (22,5)	

Tabelle 14: Verteilung Hypertonie-Prävalenz

4.3.2.5 Positive FA für KHK

Anamnestisch gab es 11 Pat. (10,8%) mit positiver Anamnese für KHK. Die Tabelle 15 zeigt die weitere Verteilung in den beiden Behandlungsgruppen.

Positive Familienanamnese für KHK		fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	1 (2,1)	6 (12,5)	41 (85,4)	0,752
	B N=54	2 (3,7)	5 (9,3)	47 (87,0)	
	Alle N=102	3 (2,9)	11 (10,8)	88 (86,3)	

Tabelle 15: positive FA für KHK

Bei Vorkommen von drei der fünf oben genannten Risikofaktoren für KHK ergibt sich ein Punkt für den TIMI Risk Score.

4.3.3 Bekannte KHK

Bei Anamneseerhebung gaben 64 (63%) Pat. an, dass sie zumindest einmal vor dem jetzigen Ereignis eine APS hatten (siehe Tabelle 16). In der invasiven Behandlungsgruppe waren es 36 (66,7%) Pat. und im konservativen Arm 28 (58,3%) Patienten. 15 (14,7%) Pat. erlitten bereits einen MI, hierbei waren 10 (18,5%) in den invasiven Arm und 5 (10,4%) Pat. in den konservativen Arm randomisiert. Eine koronare Intervention (PTCA/Stent) wurde bereits bei 13 (12,7%) Pat. durchgeführt, 10 (18,5%) in dem invasiven und 3 (6,3%) Pat. im konservativen Arm. Zumindest einen koronaren Bypass in der Vorgeschichte hatten 2 (2%) der Pat., jeweils einer in jedem Arm. Auffällig ist, dass die Pat., die in den invasiven Behandlungsarm eingeschlossen waren, gehäuft APS in der Vergangenheit erlitten hatten. Dementsprechend gab es in der Behandlungsgruppe auch vermehrt Myokardinfarkte und koronare Interventionen. Jedoch war hierbei keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen auszumachen.

Frühe AP		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	28 (58,3)	20 (41,7)	0,417
	B N=54	36 (66,7)	18 (32,3)	
	Alle N=102	64 (62,7)	38 (37,3)	

Tabelle 16: Verteilung einer anamnestisch bekannten APS

4.3.4 ASS in der Vormedikation (zumindest seit 7 Tagen)

ASS als Dauermedikation bekamen 61 Pat., das sind ca. 60% des Patientenkollektivs. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.5 Präsentation der Pat.

4.3.5.1 Instabile APS

Alle Pat. mussten als Einschlusskriterium instabile APS IIIB nach Braunwald Klassifikation (siehe Tabelle 4) haben. Zur Objektivierung der APS wurde ein sogenannter „Pain Score“ mit einer Skala von 1 bis 6, wobei 1 keine Schmerzen und 6 sehr starker Schmerz bedeutet, gewählt. Die Tabelle 17 zeigt die Verteilung des Pain Scores von den 94 Pat., die eine typische AP angaben. 8 Pat. wiesen ein Angina-Äquivalent auf.

Pain Score (Fisher (exact)-Test) p=0,003		2 N (%)	3 N (%)	4 N (%)	5 N (%)	6 N (%)	Fehlende Werte N (%)	Gültige Daten N (%)	Alle
N	A N=44	4 (9,1)	6 (13,6)	23 (52,3)	5 (11,4)	1 (2,3)	5 (11,4)	39 (88,6)	44 (100)
	B N=50	0 (0,0)	11 (22,0)	13 (26,0)	17 (34,0)	2 (4,0)	7 (14,0)	43 (86,0)	50 (100)
	Alle N=99	4 (4,3)	17 (18,1)	36 (38,3)	22 (23,4)	3 (3,2)	12 (12,8)	82 (87,2)	94 (100)

Tabelle 17: Pain Score Verteilung

4.3.5.2 Biomarker

Hier gilt ebenfalls ein positiver TN-Test bei allen Pat. als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. In den teilnehmenden Krankenhäusern wurden entweder TN-T oder I bestimmt. Ein positiver TN-Test ist bei TN-T $\geq 0,03$ ng/ml und TN-I $\geq 0,3$ ng/ml definiert. Der Durchschnitt für TN-T lag bei $0,38 \pm 0,54$ ng/ml in der konservativen, $0,31 \pm 0,44$ ng/ml in der invasiven Gruppe; für TN-I $10,2 \pm 18,29$ ng/ml in der konservativen, $4,91 \pm 7,76$ ng/ml in der invasiven Gruppe. Insgesamt war der Unterschied der Verteilung des TN zwischen beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Die unteren Tabellen 18 und 19 veranschaulichen die TN-Verteilung.

Troponin I		N	MEAN	STD	MIN	Q25	MED	Q75	Max.	p-Wert (T-Test)
N	A	27	10,20	18,29	0,3	1,80	3,45	7,65	84,0	0,165
	B	28	4,91	7,67	0,3	0,65	2,10	5,95	37,4	
	Alle	55	7,51	14,06	0,3	1,0	3,14	6,90	84,0	

Tabelle 18: Verteilung des Troponins I

Troponin T		N	MEAN	STD	MIN	Q25	MED	Q75	Max.	p-Wert (T-Test)
N	A	24	0,38	0,54	0,03	0,06	1,85	0,44	2,39	0,630
	B	28	0,31	0,44	0,03	0,07	0,125	0,39	1,98	
	Alle	51	0,34	0,49	0,03	0,07	0,14	0,39	2,39	

Tabelle 19: Verteilung des Troponins T

4.3.5.3 EKG-Veränderungen

Bei Aufnahme zeigten sich signifikante EKG-Veränderung bei 69 (67,6%) Pat., 32 (66,7%) davon in dem konservativen, 37 (68,5%) Pat. in dem invasiven Behandlungsarm. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag hierbei nicht vor (siehe Tabelle 20).

EKG-Veränderungen		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
ST- Streckensenkungen > 0,1 mV oder T- Welleninversion	A N=48	32 (66,7)	16 (33,3)	0,98
	B N=54	37 (68,5)	17 (31,5)	
	Alle N=102	69 (67,6)	33 (32,4)	

Tabelle 20: Verteilung der EKG-Veränderung

TIMI Risk Score		MEAN	STD	MIN	Q25	MED	Q75	Max.	p-Wert (T-Test)
N	A N=48	5,4	0,97	3	5	5,5	6	7	0,721
	B N=54	5,5	0,80	4	5	6	6	7	

Tabelle 21: Verteilung des TIMI Risk Score

Insgesamt lies sich ein TIMI Risk Score in der invasiven Behandlungsgruppe im Durchschnitt von $5,5 \pm 0,8$ und in der konservativen von $5,4 \pm 0,97$ (siehe Tabelle 21) feststellen. Dieses zeigt, dass die in diese Studie eingeschlossenen Pat. ein besonders erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MI und kardiovaskulärer Ereignisse hatten. Wie im Kapitel 1.2.5. erläutert, korreliert das Risiko für Tod, MI und/ oder akute Koronarrevaskularisation innerhalb von 30 Tagen mit dem TIMI Risk Score. Nach einer Untersuchung von Antman beträgt dieses Risiko bei 0-1 Punkt 5%, bei 2 Punkten 8%, bei 3 Punkten 13%, bei 4 Punkten 20%, bei 5 Punkten 26%, bei 6-7 Punkten 41% [55]. Nach der Verteilung in Tabelle 21 hatten 50% aller Pat. ein Risiko für den kombinierten Endpunkt von 41%.

4.3.6 Weitere Risikofaktoren

Abgesehen von den Faktoren, die in den TIMI Risk Score für instabile APS eingehen, wurden weitere Faktoren für die KHK und kardiovaskulären Ereignissen erfasst. Hierzu zählt die Niereninsuffizienz, deren Verteilung in Tabelle 22 wiederzufinden ist. Pat. mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder einer $GFR < 30\%$ wurden nicht eingeschlossen.

Niereninsuffizienz		Fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A	1 (2,1)	6 (12,8)	41 (87,2)	0,148
	B	3 (5,6)	2 (3,9)	49 (96,1)	
	Alle	4 (3,9)	8 (8,2)	90 (91,8)	

Tabelle 22: Verteilung der Niereninsuffizienz

Ein weiterer Risikofaktor ist ein anamnestisch bekannter Schlaganfall. Einen apoplektischen Insult gaben insgesamt 10 (9,8%) Pat. an, 3 (6,3%) im konservativen und 7 (13%) Pat. in dem invasiven Behandlungsarm. Tabelle 23 veranschaulicht diese Verteilung.

Schlaganfall		Fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	0 (0,0)	3 (6,3)	45 (93,8)	0,325
	B N=54	1 (1,9)	7 (13,0)	46 (85,2)	
	Alle N=102	1 (1,0)	10 (9,8)	91 (89,2)	

Tabelle 23: Verteilung des Schlaganfalls

Bei Vorkommen von peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) erhöht sich das Risiko für eine KHK. Letztlich hatten 12 (11,8 %) der Pat. eine pAVK. Wie Tabelle 24 zeigt, gab es hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

pAVK		Fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	2 (4,2)	5 (10,4)	41 (85,4)	0,767
	B N=54	1 (1,9)	7 (13,0)	46 (85,2)	
	Alle N=102	3 (2,9)	12 (11,8)	87 (85,3)	

Tabelle 24: Verteilung der pAVK

4.4 Vorerkrankungen

4.4.1 Kardiale Vorerkrankungen

Anamnestisch hatten 3 (6,3%) der konservativen und 4 (7,4%) der invasiven Gruppe Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG, jeweils 2 Pat. in jeder Gruppe. Tabelle 25 gibt

diese Verteilung wieder.

Vorhofflimmern		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	3 (6,3)	45 (93,8)	1,0
	B N=54	4 (7,4)	50 (92,6)	
	Alle N=102	7 (6,9)	95 (93,1)	

Tabelle 25: Verteilung des Vorhofflimmerns

An Herzinsuffizienz litten 2 (4,2%) Pat. der konservativen, 4 (7,4%) der Pat. in der invasiven Gruppe, insgesamt 5,9% aller Pat. Bei Aufnahme ließ sich eine manifeste Herzinsuffizienz bei 4 (7,4%) der Pat. in der invasiven und bei 3 Pat. (6,3%) in der konservativen Gruppe feststellen.

Ein bekannter Herzklappenfehler kam bei 2 Pat. der invasiven Gruppe vor, was 3,7% dieser Gruppe und 2% aller Pat. ausmacht.

4.4.2 Extrakardiale Vorerkrankung

Zu den extrakardialen Vorerkrankungen ist die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wegen der β -Blockertherapie von Bedeutung. In dem Patientenkollektiv hatten 6 (5,9%) eine COPD, 5 (10,4%) waren in der konservativen Gruppe. Die Verteilung ist in der unteren Tabelle 26 zu sehen.

COPD		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	5 (10,4)	43 (89,6)	0,097
	B N=54	1 (1,9)	53 (98,1)	
	Alle N=102	6 (5,9)	96 (94,1)	

Tabelle 26: COPD Verteilung

4.5 Pharmakologische Basistherapie in der Screeningsphase

4.5.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

In der Prärandomisierungs- oder akuten stationären Phase des ACS bekamen 46 (95%) Pat. in dem konservativen Behandlungsarm und 54 (100%) Pat. in dem invasiven Behandlungsarm ASS 500 mg als Bolus unabhängig von einer ASS-Dauermedikation zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Die Differenz zwischen beiden Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant. Zwei Pat. in der konservativen Gruppe zeigten eine ASS-Unverträglichkeit. Die Tabelle 27 veranschaulicht die Verteilung der ASS-Gabe zwischen den beiden Gruppen.

ASS		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	46 (95,8)	2 (4,2)	0,219
	B N=54	54 (100)	0 (0,0)	
	Alle N=102	100 (98)	2 (2,0)	

Tabelle 27: Verteilung der ASS-Gabe

4.5.2 Clopidogrel

Zur weiteren Thrombozytenaggregationshemmung wurde Clopidogrel in der Aufsättigungsdosis von 300 mg und in der Erhaltungsdosis von 75 mg für mindestens 4 Wochen verabreicht. Die Verteilung der Clopidogrel-Gabe zwischen den beiden Gruppen stellt Tabelle 28 dar.

Clopidogrel		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	48 (100)	0 (0,0)	0,059
	B N=54	49 (90,7)	5 (9,3)	
	Alle N=102	97 (95,1)	5 (4,9)	

Tabelle 28: Verteilung der Clopidogrel-Medikation

4.5.3 Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH) wurde meistens prähospital oder auf der Notaufnahme gewichtsadaptiert (100 I.E./ kg KG) gegeben. Die Verteilung der Gabe vom HMW-Heparin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 29). Des Weiteren, wie Tabelle 30 zeigt, hatten 18,8% (n=9) der Pat. in der konservativen und 29,6% (n=16) in der invasiven Gruppe Heparin als Infusion.

Heparin-Bolus i.v.		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	40 (83,3)	8 (16,7)	0,780
	B N=54	47 (87,0)	7 (13,0)	
	Alle N=102	87 (85,3)	15 (14,7)	

Tabelle 29: Verteilung Heparin Bolus

Heparin-Infusion i.v.		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	9 (18,8)	39 (81,2)	0,246
	B N=54	16 (29,6)	38 (70,4)	
	Alle N=102	25 (24,5)	77 (75,5)	

Tabelle 30: Verteilung der intravenösen Heparin-Gabe

4.5.4 Nitroglycerin

Eines der wichtigsten Ziele der Therapie ist das Erreichen der Beschwerdefreiheit. Daher wurden Nitrate bei 86 (84,3%) Pat. eingesetzt. In der konservativen Gruppe waren es 39 (81,3%), 15 (38,5%) nur s.l., 16 (41,0%) i.v. und 6 (15,4%) sowohl s.l. als auch i.v. In der invasiven Gruppe waren es 47 (87,0%); jeweils 24 (51,1%), 20 (42,6%), 3 (6,4%). Bei der Verteilung der Nitratgabe resultierte keine statistisch signifikante

Differenz. Die unteren Tabellen veranschaulichen die Nitro-Gabe in beiden Gruppen.

Nitroglycerin subl./v.		Subl. N (%)	i.v. N (%)	Subl./i.v. N (%)	Gültig N (%)	Fehlende Werte N (%)	Alle N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=39	15 (38,5)	16 (41,0)	6 (15,4)	37 (94,9)	2 (81,2)	39 (100)	0,292
	B N=47	24 (51,1)	20 (42,6)	3 (6,4)	47 (100)	0 (0,0)	47 (100)	
	Alle	39 (45,3)	36 (41,9)	9 (10,5)	84 (100)	2 (2,3)	86 (100)	

Tabelle 31: Nitroglycerinverteilung (subl.) und (i.v.)

Nitroglycerin i.v.		ja N (%)	nein N (%)	Fehlende Werte N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	39 (81,3)	8 (18,7)	1 (2,1)	0,588
	B N=54	47 (87,0)	7 (13,0)	0 (0,0)	
	Alle N=102	86 (84,3)	15 (14,7)	1 (1,0)	

Tabelle 32: Verteilung der intravenösen Nitrogabe

4.5.5 Betablocker

Betablocker gehören zur Therapie des ACS. Dieser wurden bei 39 (81,3%) Pat. in der konservativen Gruppe und 48 (88,9%) Pat. in der invasiven Gruppe ohne statistisch signifikanten Unterschied verabreicht (siehe Tabelle 33). Bei Pat. mit einer Herzfrequenz < 60 /min, COPD und ausgeprägter Herzinsuffizienz wurde die Gabe von Betablocker vermieden.

Betablocker		Fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	0 (0,0)	39 (81,3)	9 (18,8)	0,249
	B N=54	1 (1,9)	48 (88,9)	5 (9,3)	
	Alle N=102	1 (1%)	87 (85,3)	14 (13,7)	

Tabelle 33: Verteilung der Betablocker-Gabe

4.5.6 ACE-Hemmer/ AT1-Inhibitor

Es wurde bei der Mehrzahl der Pat. ACE-Hemmer eingesetzt, im einzelnen bei 44 (91,7%) Pat. in der konservativen Gruppe sowie bei 47 (87%) Pat. der invasiven Gruppe. AT1-Inhibitor wurde dagegen seltener verabreicht, siehe Tabelle 34.

ACE- oder AT1-Inhibitor		Fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	3 (6,3)	44 (91,7)	1 (2,1)	0,367
	B N=54	3 (5,6)	47 (87,0)	4 (7,4)	
	Alle N=102	6 (5,9)	91 (89,2)	5 (4,9)	

Tabelle 34: Verteilung der ACE-/AT1-Inhibitor-Gabe

4.5.7 Statine (CSE-Hemmer)

Statine wurden bei 44 (91,7%) Pat. in der konservativen Gruppe und 47 (87%) Pat. in der invasiven Gruppe mit einer Verteilung ohne statistisch signifikanten Unterschied eingesetzt. Dies wird in Tabelle 35 deutlich. Wir setzten vorwiegend Atorvastatin ein.

Statin		Fehlende Werte N (%)	ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=48	3 (6,3)	44 (91,7)	1 (2,1)	0,120
	B N=54	1 (1,9)	47 (87,0)	6 (11,1)	
	Alle N=102	4 (3,9)	91 (89,2)	7 (6,9)	

Tabelle 35: Verteilung der Statin-Gabe

4.5.8 Diuretika

Diuretika wurden bei Pat. mit manifester Herzinsuffizienz eingesetzt, dies kam bei 10 (87%) Pat. des Patientenkollektivs vor, 6 (12,5%) Pat. in der konservativen und 4 Pat. (7,4%) in der invasiven Gruppe. Hierbei gab es ebenfalls keine signifikante Differenz.

4.5.9 Calciumkanalblocker

Calciumkanalblocker wurde bei Pat. mit Kontraindikationen für Betablocker verwendet. Insgesamt 4 (87%) Pat. erhielten einen Calciumkanalblocker.

4.6 Therapiestrategien

Nach der Randomisation in den konservativen oder invasiven Behandlungsarm wurden die Pat. entsprechend behandelt.

4.6.1 Therapie im konservativen Behandlungsarm

Die pharmakologische Basistherapie mit der oralen Gabe von ASS, ACE/AT1-Inhibitoren und Betablockern wurde bei dieser Gruppe weitergeführt. Die Statintherapie (meist Atrovastatin) wurde unabhängig von den Lipidwerten bis zu der Koronarangiographie nach 6 Monaten fortgesetzt. Clopidogrel wurde für mindestens 30 Tage weitergegeben. Dalteparin (Fragmin®) wurde bis zu 30 Tage s.c. verabreicht.

4.6.2 Therapie im invasiven Behandlungsarm

Die pharmakologische Basistherapie mit der oralen Gabe von ASS, ACE/AT1-Inhibitoren und Betablockern wurde bei dieser Gruppe weitergeführt. Die Statintherapie (meist Atrovastatin) wurde unabhängig von den Lipidwerten bis zu der Koronarangiographie nach 6 Monaten fortgesetzt. Clopidogrel wurde für mindestens 30 Tage weitergegeben. Dalteparin (Fragmin®) wurde bis zu 30 Tage s.c. verabreicht.

4.6.3 Cross-over Patienten (Gruppe C)

Als Cross-over-Pat. (Gruppe C) wurden Pat. aus dem konservativen Behandlungsarm (Gruppe A) bezeichnet, bei denen aus einem der o.g. Gründe (siehe Tabelle 6) eine invasive Diagnostik notwendig wurde. 37 Pat. wurden zum Cross-over, d.h. 77% aller Pat. der konservativen Gruppe. Als akute Cross-over-Pat. wurden jene bezeichnet, die während des Krankenhausaufenthalts trotz optimierter Therapie wiederholt APS, neue dynamische EKG-Veränderungen wie ST-Hebungen oder einen CK-Anstieg über dem dreifachen Normwert im Sinne eines Reinfarktes entwickelten. Dies kam bei 62,2% (n=23) aller Cross-over-Pat. vor. 48,6% (n=18) entwickelten eine instabile APS und 13,5% (n=5) zeigten einen CK-Anstieg. Als subakute Cross-over-Pat. wurden jene Pat. bezeichnet, die eine positive Ergometrie zeigten, dies waren 35,1% (n=13). Als Follow up Cross-over-Pat. waren jene Pat. definiert, die in dem Zeitraum nach der Entlassung und vor der Koronarangiographie (nach 6 Monaten) eine therapierefraktäre instabile APS oder einen MI erlitten (siehe Tabelle 6). Lediglich 22,9% (n=11) Pat. konnten unter der konservativen Therapie bis zu der geplanten Koronarangiographie gehalten werden. Die Ursachen für Cross-over sind in Tabelle 36 zusammengestellt.

Ursache für Cross-over	N	%
Instabile APS	18	48,6
CK-Anstieg	5	13,5
Positiver Ischämienachweis	13	35,1
Reinfarkt nach Entlassung	1	2,7
	37	100

Tabelle 36: Ursachen für ein Cross-over

4.7 Koronarangiographie

Invasiver Behandlungsarm

In dieser Gruppe wurden die Pat. eingeschlossen, die innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung invasiv untersucht und ggfs. interveniert wurden. Bis auf einen Pat., der ein akutes Abdomen entwickelte, konnte bei allen Pat. eine invasive Untersuchung durchgeführt werden. Lediglich 7,5% (n=4) Pat. wiesen keine bedeutsame KHK auf. Bei 24,5% (n=13) wurde eine Eingefäßerkrankung, bei 35,8% (n=19) eine Zweigefäßerkrankung und bei 32,1% (n=17) eine Dreigefäßerkrankung diagnostiziert, darunter waren 15,1% (n=8) mit signifikanter Hauptstammstenose.

Cross-over Arm (Gruppe C)

Die 77% (n=37) Cross-over-Pat. (Gruppe C) wurden in unterschiedlichen Zeitabständen invasiv untersucht. Bei 2,7% (n=1) wurde eine bedeutsame KHK ausgeschlossen. Bei 26,1% (n=12) wurde eine Eingefäßerkrankung, bei 28,3 (n=13) eine Zweigefäßerkrankung und bei 37% (n=17) eine Dreigefäßerkrankung festgestellt. 18,9% (n=7) der Pat. zeigten eine Hauptstammstenose. Tabelle 37 zeigt die Befunde der Koronarangiographie in Gruppen B und C im Vergleich.

Koronarstatus		0 GE N (%)	1 GE N (%)	2 GE N (%)	3 GE N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	Cross-over n=37	1 (2,7)	10 (27,0)	10 (27,0)	16 (43,2)	0,524
	B n=53	4 (7,5)	13 (24,5)	19 (35,8)	17 (32,1)	
	Alle n=90	5 (5,6)	23 (25,6)	29 (32,2)	33 (36,7)	

Tabelle 37: Koronarstatus invasiv gegenüber Cross-over

Konservativer Behandlungsarm Gruppe A

18,8% (n=9) der ursprünglichen Gruppe A wurden bei der geplanten Angiographie nach 6 Monaten invasiv untersucht. Die geplante Koronarangiographie in 6 Monaten wurde von 2 Pat. (4,2%) abgelehnt, die in der Gesamtzeit kardial beschwerdefrei blieben und in der Szintigraphie beziehungsweise Ergometrie keinen Hinweis auf lastinduzierte

Myokardischämie hatten. Von den 9 Pat. zeigte sich bei 66,6% (n=6) eine koronare Gefäßerkrankung, 2 Pat. mit einer Ein-, 3 mit Zwei- und ein Pat. mit Dreigefäßerkrankung, darunter ein Pat. mit einer nicht interventionsnotwendigen Hauptstammstenose. Tabelle 38 zeigt den Koronarstatus der invasiv untersuchten Pat. der Gruppe A und B nach sechs Monaten im Vergleich.

Koronarstatus		0 GE N (%)	1 GE N (%)	2 GE N (%)	3 GE N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	A N=46	4 (8,7)	12 (26,1)	13 (28,3)	17 (37,0)	0,879
	B N=53	4 (7,5)	13 (24,5)	19 (35,8)	17 (32,1)	
	Alle N=99	8 (8,1)	25 (25,3)	32 (32,3)	34 (34,4)	

Tabelle 38: Verteilung der Koronarstatus nach 6 Monaten

4.8 PTCA und Stentimplantation

Invasiver Behandlungsarm (Gruppe B)

Bei dieser Gruppe wurden bei 71,7% (n=38) der Pat. eine Intervention mit PTCA und Stentimplantation durchgeführt. Bei 13,2% (n=7) Pat. war eine Intervention nicht notwendig oder nicht möglich.

Cross-over Behandlungsarm (Gruppe C)

Von den 37 Cross-over-Pat. bekamen 70,3% (n=26) eine Intervention in Form einer PTCA und Stentimplantation. Bei 10,8% (n=4) erfolgte keine Intervention.

Konservativer Arm (Gruppe A)

Von den 9 invasiv untersuchten Pat. wurden 33,3% (n=3) mit PTCA und Stent interveniert. Bei den bis dahin beschwerdefreien Pat. wurde die Intervention nach dem Stenosegrad und nach ausführlichem Gespräch mit dem Pat. von dem Untersucher entschieden.

4.9 Koronarer Bypass-Operation

Invasiver Behandlungsarm

Ein koronarer Bypass wurde bei 15,1% (n=8) in diesem Behandlungsarm angesetzt.

Cross-over Behandlungsarm

In dieser Gruppe unterzogen sich 18,9% (n=7) Pat. einer Bypass-Operation.

Konservativer Arm (Gruppe A)

Bei den konservativ verblieben 11 Pat. musste keine Bypass-Operation durchgeführt werden.

Zusammenfassend erfolgten eine Intervention oder Bypass-Operation bei 87% (n=46) der invasiven, bei 89,2% (n=33) der Cross-over und bei 33,3 (n=3) der verbliebenen Pat. in der konservativen Gruppe. Die Verteilung der koronaren Intervention zwischen der invasiven und der Cross over Gruppe wird in Tabelle 39 dargestellt. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied.

Intervention		ja N (%)	nein N (%)	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
N	Cross over C N= 37	33 (89,2)	4 (10,8)	0,759
	B N=53	46 (86,8)	7 (13,2)	
	Alle N=99	79 (87,8)	11 (12,2)	

Tabelle 39: Verteilung der Intervention (PTCA+ Bypass)

4.10 Zeitintervalle

4.10.1 Zeitintervall von Randomisierung bis zu Angiographie

Laut Studienprotokoll sollten alle Pat. der invasiven Gruppe B innerhalb von 24 Stunden invasiv untersucht und ggfs. in der gleichen Sitzung interveniert werden. Das Zeitintervall von der Randomisation bis zur invasiven Untersuchung lag im Schnitt bei $8,8 \pm 13,4$ h beziehungsweise $0,4 \pm 0,6$ Tage in der invasiven Gruppe. Dagegen lag dies in der konservativen Gruppe bei $257,1 \pm 476,3$ h bzw. $10,7 \pm 19,8$ Tage. Tabelle 40 veranschaulicht den Unterschied des Zeitintervalls von Randomisation bis zur Koronarangiographie zwischen beiden Gruppen in Stunden/ Tagen. Dieser Unterschied mit $p < 0,001$ ist statistisch signifikant.

Zeitintervall von Randomisation zu Angiographie		N	Mean	STD	MIN	Q25	MED	Q75	MAX	p-Wert
Zeitintervall In Stunden	A	46	1024,7	1726,1	8,9	40,7	115,7	978,6	4925,5	<0,001
	B	53	8,8	13,4	0,5	1,4	4,0	14,6	90,3	
	Alle	99	470,6	1263,4	0,5	3,5	18	93,6	4925,5	
Zeitintervall In Tagen	A	46	42,7	71,9	0,4	1,7	4,8	40,8	205,2	<0,001
	B	53	0,4	0,6	0,02	0,1	0,2	0,6	3,8	
	Alle	99	19,6	52,6	0,02	0,2	0,8	3,9	205,2	

Tabelle 40: Zeitintervall von Randomisation zur Koronarangiographie

Krankenhausaufenthalt

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug im Durchschnitt in der invasiven Gruppe 3 Tage weniger als in der konservativen Gruppe.

4.11 Endpunkte der Studie

4.11.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt mit Tod, nicht fataler MI und (Re)-Angiographie wegen rezidivierender instabiler APS innerhalb 30 Tage trat schon innerhalb der ersten 7 Tage in der konservativen Gruppe bei 58,3% (n=28) auf, 5 davon entwickelten das dreifache des Normwertes der CK, 22 eine instabile therapierefraktäre APS oder Ischämienachweis in der Ergometrie und ein Pat. starb infolge von Blutungen bei unbekanntem Hämangiom. In der invasiven Gruppe trat der primäre Endpunkt bei 1,9% (n=1) auf, dieser Pat. starb ebenfalls infolge eines akuten Nierenversagens und Blutungen. Zu diesem Zeitpunkt war der Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts mit $p < 0,001$ statistisch signifikant. Im weiteren Verlauf bis zu 30 Tagen betrug der primärer Endpunkt 68,8% (n=33) in der konservativen und 5,6% (n=3) in der invasiven Gruppe, dabei ist der Unterschied ebenfalls mit $p < 0,0001$ statistisch höchst signifikant. Die untere Tabelle 41 zeigt die Verteilung des primären Endpunktes zwischen den beiden Gruppen.

Primärer Endpunkt nach 30 Tagen		Nein	Ja	Alle	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
A	N (%)	15 (31,3)	33 (68,8)	48 (100)	<0,001
B	N (%)	51 (94,4)	3 (5,6)	54 (100)	
Alle	N (%)	66 (64,7)	36 (35,3)	102 (100)	

Tabelle 41: Primärer Endpunkt nach 7 Tagen

4.11.2 Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt bestand bei dieser Untersuchung aus Tod, nicht fatalem MI, (Re)-Angiographie wegen rezidivierender instabiler APS, Rehospitalisierung aufgrund von Angina-Beschwerden. Dies war der Fall bei 79,2% (n=38) in der konservativen und 18,5% (n=10) in der invasiven Gruppe, der Unterschied ist mit $p < 0,001$ statistisch signifikant. Die Tabelle 42 stellt das Verhältnis des Auftretens des sekundären Endpunktes zwischen den beiden Gruppen dar.

Endpunkt nach 180 Tagen		Nein	Ja	Alle	p-Wert (Fisher (exact)-Test)
A	N (%)	10 (20,8)	38 (79,2)	48 (100)	<0,001
B	N (%)	44 (81,5)	10 (18,5)	54 (100)	
Alle	N (%)	54 (52,9)	48 (47,1)	102 (100)	

Tabelle 42: Sekundärer Endpunkt

5 Diskussion

Die Diagnostik und Behandlung des ACS ohne ST-Hebung ist auch nach Jahren der intensiven Forschung eine besondere klinische Herausforderung, insbesondere in Gebieten ohne eine 24-Stunden-Herzkatheter-Bereitschaft.

Die kontinuierliche wissenschaftliche Debatte, ob im Falle des akuten ACS die frühe invasive Behandlungsstrategie der konservativen - rein medikamentösen - Therapie überlegen ist, wird kontrovers geführt. Anhand einiger ausgewählter Studien wird in Folge die Studienlage zur möglichen Behandlungsstrategie des akuten ACS vorgestellt. Im Anschluss werden die Ergebnisse unserer Pilotstudie OPTICS vorgestellt und in Kontext zu den angeführten Vergleichsstudien gesetzt.

In diesem Zusammenhang ist zunächst die TACTIS-Studie anzuführen, in der der Vergleich zwischen einer invasiven und einer konservativen Behandlungsmethode untersucht wurde [73].

Cannon et al haben im Hinblick auf die eingangs genannte Fragestellung festgestellt, dass in der invasiv randomisierten Patientengruppe eine Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod, nicht fatalem MI und einer Rehospitalisierung sowie nach 6 Monaten die Reduktion der Todesrate oder des nicht fatalen MI zu verzeichnen war. Die Reduktion der Todesrate oder des MI war in beiden Gruppen ähnlich [73].

In der RITA-Studie sind die Autoren der Ansicht, dass die invasive Strategie für Pat. mit ACS im Vergleich zur konservativen Behandlung von Vorteil ist. Dieser Nutzen manifestiert sich in der Halbierung des Auftretens der instabilen APS ohne erhöhtes Procedererisiko für Tod oder MI [94].

Eine weitere große Studie, die den Vorteil der invasiven gegenüber der konservativen Behandlungsstrategie aufzeigt, ist die FRISC-II Studie [77].

Nach 5 Jahren Follow Up wurde festgestellt, dass der primäre Endpunkt aus Tod und/oder MI in dem invasiven Behandlungsarm vergleichsweise seltener auftrat als in dem konservativen Behandlungsarm. Dieses Ergebnis ist beschränkt auf die Patientengruppe der Männer, Nichtraucher und Mittel- bis Hochrisiko-Patienten.

Im Gegensatz zu den bis dato genannten Ergebnissen der Einzelstudien konnte in der ICTUS-Studie die Überlegenheit der invasiven gegenüber der konservativen Strategie nicht demonstriert werden [95]. Eine weitere Studie ist die im Kapitel 2 vorgestellte VANQWISH-Studie [76], deren Ergebnisse - wie die ICTUS Studie - den konservativen Behandlungsarm als den effektiveren darstellt.

Bei anderen Untersuchungen - wie z.B. in der TIMI IIIB und im OASIS-Register - erwiesen sich weder die eine noch die andere Therapieform als effektiver [74] [75].

Ein anderer Aspekt, der in den Studien neben der Fragestellung nach der effektiveren Behandlungsstrategie untersucht wurde, ist die Frage nach dem Zeitintervall von Beschwerdebeginn bis medizinischer Intervention. So stellten die Autoren der SYNERGY-Studie fest, dass die Reduktion des Zeitintervalls bis zur Angiographie im Hinblick auf die optimale medizinische Versorgung empfehlenswert ist [96].

In der TIMAC-Studie hingegen wurde eine frühe koronare Intervention - innerhalb der ersten 24 Stunden - der späteren Intervention - nach mindestens 36 Stunden - im Hinblick auf den primären Endpunkt aus Tod, MI oder Schlaganfall nach sechs Monaten als nicht überlegen festgestellt, wohingegen die frühe Intervention jedoch eine signifikante Reduktion des sekundären Endpunkts aus Tod, MI und refraktärer Ischämie bewirkte [97].

Sowohl die Wahl des Zeitpunkts für die Einleitung der Intervention ist ein wichtiger Parameter für eine effektive und sichere Behandlung, als auch die antithrombotische Begleittherapie.

Nach heutigem Erkenntnisstand entscheidet diese erheblich über den Verlauf der Krankheit, die Effektivität der Behandlung und die Sicherheit der Patienten. Die adjuvante antithrombotische Therapie hat das Ziel, das periinterventionelle Myokardinfarktrisiko zu minimieren. Die Einnahme von ASS und Heparin reduzieren das Risiko des Todes durch kardiovaskuläre Ereignisse, MI und rezidivierende Myokardischämie [98] [83]. Ein substantielles Restrisiko bleibt jedoch immer bestehen.

Eine verbesserte pharmakologische Therapie - wie der frühe Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer, GP IIb/IIIa und intensivierter Lipidsenker-Therapie - haben einen positiven Einfluss auf die Prognose der Pat. mit einem ACS [99] [100] [101] [80] [79].

Bei der Untersuchung der erwähnten Studien in Hinblick auf die Behandlungsart des ACS wird deutlich, dass als Resultat die Überlegenheit je einer Behandlungsmethode hervorgehoben und kontrovers diskutiert wurde.

Um die Kontroverse näher zu beleuchten und Antwort auf die Frage nach der tatsächlich effektiveren Behandlungsmethode zu erhalten, haben wir die OPTICS-Studie konzipiert und durchgeführt.

Als Arbeitshypothese hatte die OPTICS-Studie daher zunächst das Ziel, die Sicherheit und Effektivität der konservativen Therapie (mit Option einer selektiven Intervention aufgrund von rezidivierenden Symptomen) im Vergleich zu der frühen Interventionstherapie zu demonstrieren. Diese Studie war als Pilotstudie angelegt und sollte im Anschluss der Grundbaustein für eine umfassendere Studie mit größerer Patientenpopulation sein. Jedoch stellte sich im Verlauf der Untersuchung heraus, dass der konservative Behandlungsarm der frühen Intervention in der Effektivität unterlegen ist. Aus diesem Grund wurde die geplante Anschlussstudie nach Auswertung der Ergebnisse der Pilotstudie annulliert.

Einen Überblick der wichtigen Baseline-Charakteristika bei Randomisation sind der Tabelle 43 zu entnehmen. Pat., die der invasiven Gruppe angehörten, wiesen anamnestisch mehr APS, Myokardinfarkte und dementsprechend mehr koronare Interventionen auf. Diese Abweichung zu den Vergleichspat. der konservativ randomisierten Gruppe ist jedoch statistisch nicht signifikant. Das Auftreten von Hypertonie, Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Hyperlipidämie und Nikotinabusus ist in beiden Gruppen prozentual ähnlich.

Variable	Konservativ randomisierte Gruppe (n=48)	Invasiv randomisierte Gruppe (n=54)	p-Wert
Alter (Jahre)	65.0 (9.4)	64.3 (10.3)	0.717
Bodymaßindex (kg/m ²)	28.0 (4.8)	27.3 (4.1)	0.443
Geschlecht (Männer %)	28/48 (58%)	35/54 (65%)	0.544
EKG abnormal (%)	32/48 (66.7%)	37/54 (68.5%)	0.962
Anamnese			
MI (%)	5/48 (10.4%)	10/54 (18.5%)	0.278
APS (%)	28/48 (58.3%)	36/54 (66.7%)	0.417
PTCA (%)	3/48 (6.3%)	10/54 (18.5%)	0.077
CABG (%)	1/48 (2.1%)	1/54 (1.9%)	1,00
Risikofaktoren			
Hypertonie (%)	37/48 (77.1%)	42/54 (77.8%)	1.00
Diabetes mellitus (%)	12/48 (25.0%)	12/54 (22.2%)	0.817
Hyperlipidämie (%)	24/44 (54.6%)	30/51 (58.8%)	0.684
Familienanamnese (%)	6/47 (12.8%)	5/52 (9.6%)	0.752
pAVK (%)	5/46 (11,0%)	7/53 (13,0%)	0.767
Nikotinabusus, aktuell+ Ex-Nikotin (%)	35/48 (72.9%)	38/53 (71.7%)	1.00
TIMI risk score	5.4 (0.97)	5.5 (0.80)	0.721

Tabelle 43: Baseline Charakteristika bei Präsentation

Beide Gruppen bekamen die gleiche optimierte medikamentöse Therapie, siehe Tabelle 44.

Variable	Konservative Gruppe (n=48)	Invasive Gruppe (n=54)	p-Wert
Aspirin (%)	46/48 (95.8%)	54/54 (100%)	0.219
Heparin (%)	40/48 (83.3%)	47/54 (87.0%)	0.780
Clopidogrel (%)	48/48 (100%)	49/54 (90.7%)	0.059
Diuretika (%)	6/48 (12.53%)	4/54 (7.4%)	0.510
Calciumkanalblocker (%)	1/48 (2.1%)	3/53 (5.7%)	0.120
Nitrate (%)	39/48 (81.3%)	47/54 (87.0%)	0.588
Betablocker (%)	39/48 (81.3%)	48/53 (90.6%)	0.249
ACE-Hemmer (%)	44/48 (91.7%)	47/54 (87.0%)	0.534
ARB oder ACE-Hemmer (%)	45/48 (93.8%)	51/54 (94.4%)	1.000
Statin (%)	44/45 (97.8%)	47/53 (88.7%)	0.120

Tabelle 44: Medikamentöse Therapie während der Untersuchung

Das entscheidende Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass der primäre Endpunkt aus Tod, nicht fatalem MI und therapierefraktärer instabiler APS in der konservativen Gruppe bei 68,8% (n=33) auftrat, versus 5,6% (n=3) in der invasiven Gruppe.

Die Tabelle 45 zeigt das Auftreten der einzelnen Endpunktkomponenten sowie des primären und sekundären Endpunkts im Vergleich. Daraus resultiert, dass die Pat. in der konservativen Gruppe ein 5-fach höheres Risiko für den primären Endpunkt zeigten. Dieser statistisch signifikante Unterschied des primären Endpunkts konnte nicht nur während der Hospitalisierungsphase sondern bis zu 180 Tagen im Anschluss beobachtet werden.

		Tod	Nicht-fataler MI oder Tod	red. instab. therapierest. AP mit der Notwendigkeit einer Koronarangiographie	Kombinierter Endpunkt
7 d	A N=48	2,1%	14,6%	58,3%	58,3%
	B N=54	1,9%	1,9%	0%	1,9%
	p	=1,0	p=0,02	p<0,001	<0,001
30 d	A N=48	2,1%	14,6%	68,8%	68,8%
	B N=54	1,9%	1,9%	3,7%	5,6%
	p	p=1,0	p=0,02	p <0,001	p<0,001
180 d	A N=48	4,2%	14,6%	79,2%	79,2%
	B N=54	1,9%	1,9%	16,7%	18,5%
	p	p=0,6	p=0,02	p<0,001	p<0,001

Tabelle 45: Sekundärer (gelb) und primärer (grau) Endpunkt

Anhand der Kaplan-Meier-Plot (Abbildung 5) wird dieses Ergebnis deutlich gemacht. In der Auswertung lag die Differenz zwischen den beiden Gruppen hauptsächlich im Auftreten von MI und infolgedessen der Notwendigkeit einer Angiographie. Viele Pat. der konservativ randomisierten Gruppe erfüllten in den ersten 7 Tagen die Cross-over Kriterien (siehe Tabelle 6) und mussten invasiv untersucht werden. Die Cross-over Rate betrug insgesamt 77% (n=37). Bei 18 Pat. trat wiederholt APS trotz der optimierten medikamentösen Therapie auf, 13 Pat. hatten einen positiven Ischämienachweis bei der definierten Ergometrie, 6 Pat. entwickelten einen MI.

Trotz der geringen Patientenzahl war dieses Resultat hoch signifikant. Aus ethischen Gründen haben wir uns entschlossen, die Pilotstudie abzubrechen und keine weitere Patientenrekrutierung vorzunehmen.

Ein signifikanter Unterschied bei der Mortalität zwischen beiden Gruppen trat nicht auf. Interessant ist, dass sich die Anzahl der Pat. in beiden Gruppen, bei denen eine Intervention (PTCA oder Bypass) notwendig war, nicht unterschieden hat. Dieses Ergebnis untermauert die Annahme, dass die Plaque-Beseitigung in der konservativen

Gruppe durch die alleinige medikamentöse Therapie nicht erreicht wurde.

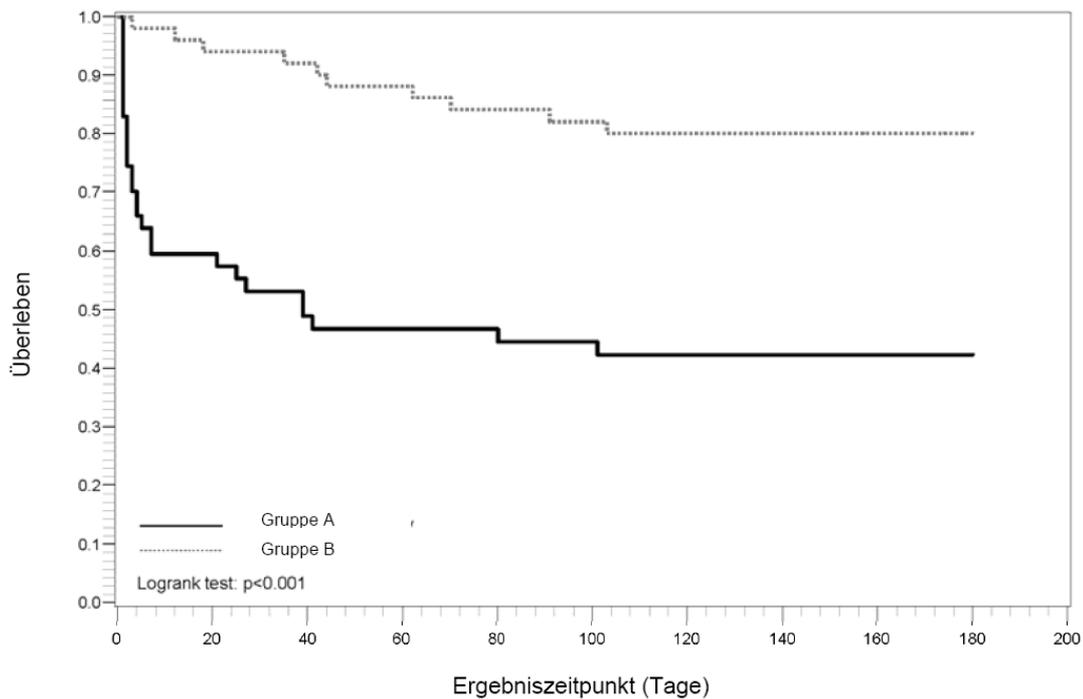


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt

Die Ergebnisse der OPTICS-Studie bestätigen die Ergebnisse der TACTIS-Studie. Bei der TACTIS-Studie wurden 2220 Pat. mit instabiler APS und NSTEMI eingeschlossen. Die Pat. erhielten ASS, Heparin und Tirofiban. Der primäre Endpunkt war ähnlich wie in unserer Studie gelagert. Nach 6 Monaten erreichten 15,9% in der invasiven Gruppe und 19,4% in der konservativen Gruppe den primären Endpunkt. Bei der großen Patientenzahl war diese Differenz statistisch signifikant. Hervorzuheben ist, dass diese Differenz im Auftreten des Endpunkts besonders bei TN positiven Pat. ausfiel. Bei dieser Subgruppe wurde eine 39%ige Risikoreduktion des Auftretens des primären Endpunkts bei Anwendung der invasiven Strategie im Vergleich zu der konservativen rein medikamentösen Therapie erreicht. Des Weiteren war die Anwendung der invasiven Strategie bei Pat. mit einem TIMI Risk Score von 5-7 deutlich vorteilhaft, wobei bei niedrigem TIMI-Risk-Score kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien zu verzeichnen war. Diese Subgruppe in der TACTIS-Studie mit positivem TN-Test und hohem TIMI-Risk-Score ist vergleichbar mit dem Patientenkollektiv in der OPTICS-Studie.

Die Autoren der RITA-Studie gelangten zu ähnlichen Resultaten. Sie begleiteten die Pat. für weitere 5 Jahre und fanden heraus, dass der Vorteil der invasiven Strategie vor

allem bei Pat. mit erhöhtem Risiko für MI oder Tod bestand [102]. Zu gleicher Aussage gelangten die Autoren der FRISC II Studie nach 5 Jahren Follow Up [103]. Ähnlich wie bei den anderen Studien profitierten am meisten Pat. mit erhöhtem Risikoprofil.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studienergebnissen war in der ICTUS-Studie die invasive Strategie gegenüber dem konservativen Konzept nicht überlegen.

In der ICTUS-Studie waren es 40% der konservativ randomisierten Pat., die sich einer selektiven Koronarangiographie unterziehen mussten, in unserer Studie waren es 77%. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass unsere Studienpopulation im Durchschnitt ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwies als die Pat. der ICTUS-Studie.

Außerdem wurde in der ICTUS-Studie im Vergleich zu den anderen Studien der periprozedurale MI abweichend definiert, indem jede Erhöhung der Herzenzyme postinterventionell als MI angenommen wurde. Dies trug wahrscheinlich zu der signifikanten Differenz der Myokardinfarktrate in beiden Behandlungsgruppen (15% invasiv vs. 10% konservativ; $p=0,005$) bei.

In unserer Studie erhielten alle Pat. GP IIb/IIIa und Heparin. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel (Klasse I Empfehlung). Die Hinzunahme von GP IIb/IIIa – Antagonisten wird für Pat. mit erhöhtem TN, ST-Streckensenkungen oder Diabetes mellitus (Klasse IIa) [104] empfohlen.

In der EARLY-ACS Studie war die frühe Gabe von Eptifibatide im Vergleich zu der späteren provisorischen Gabe nicht überlegen [105]. Darüber hinaus war die frühe Gabe mit nicht lebensbedrohlichen Blutungen assoziiert, die eine Transfusion notwendig machten. Die Blutungsrate in unserer Studie war mit 2% sehr niedrig im Vergleich zu den anderen Interventionsstudien.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Pat. in dieser Pilotstudie zur Hochrisikogruppe gehörten, zumal sie einen TIMI Risk Score von 5,4 bzw. 5,5 hatten. Vergleichbar mit der TACTIS-, RITA-III-, SYNERGY- und FRISC-II-Studie profitieren solche Pat. mit erhöhtem TIMI Risk Score von einer frühen Intervention. Obwohl die Evaluation von Subgruppenanalysen mit Vorsicht zu behandeln ist, stimmen unsere Ergebnisse mit denen dieser Interventionsstudien weitestgehend überein.

Da es sich bei OPTICS um eine Pilotstudie handelte, war diese unvermeidbar durch

eine vergleichsweise geringe Patientenzahl gekennzeichnet. Hinzu kam, dass die Fortsetzung der Rekrutierung bei der klaren Unterlegenheit der konservativen Strategie ethisch nicht vertretbar war. Trotzdem lassen die Resultate dieser Pilot-Untersuchung erkennen, dass die frühe Intervention bei Pat. mit ACS und erhöhten TIMI Risk Score im Vergleich zu optimierten medikamentösen Therapie mit GP IIb/IIIa-Antagonisten und einem modernen Lipidsenker die Methode der Wahl ist.

Literaturverzeichnis

1. Luepker, R.V., et al., *Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute*. *Circulation*, 2003. **108**(20): p. 2543-9.
2. Hamm, C.W., [*Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations*]. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2004. **93**(1): p. 72-90.
3. Hamm, C.W. and E. Braunwald, *A classification of unstable angina revisited*. *Circulation*, 2000. **102**(1): p. 118-22.
4. Cannon, C.P. and A.G. Turpie, *Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: initial antithrombotic therapy and early invasive strategy*. *Circulation*, 2003. **107**(21): p. 2640-5.
5. Bavry, A.A., et al., *Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **48**(7): p. 1319-25.
6. Anderson, J.L., et al., *ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. **50**(7): p. e1-e157.

7. Goerig, M. and W. Streckfuss, [*Adam hammer (1818 - 1878) - remarks on a forgotten pioneer of ether anaesthesia in obstetrics*]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 2004. **39**(5): p. 265-75.
8. Herring, N. and D.J. Paterson, *ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: past, present and future*. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 2006. **99**(4): p. 219-30.
9. James, T.N., *Homage to James B. Herrick: a contemporary look at myocardial infarction and at sickle-cell heart disease: the 32nd Annual Herrick Lecture of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. *Circulation*, 2000. **101**(15): p. 1874-87.
10. Muller, J.E., *Diagnosis of myocardial infarction: historical notes from the Soviet Union and the United States*. *The American journal of cardiology*, 1977. **40**(2): p. 269-71.
11. Malach, M. and P.J. Imperato, *Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005)*. *Preventive cardiology*, 2006. **9**(4): p. 228-34.
12. Roseman, M.D., *Painless myocardial infarction: a review of the literature and analysis of 220 cases*. *Annals of internal medicine*, 1954. **41**(1): p. 1-8.
13. Sarmiento-Leite, R., A.M. Krepsky, and C.A. Gottschall, *Acute myocardial infarction. One century of history*. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2001. **77**(6): p. 593-610.
14. Levine, S.A. and B. Lown, *"Armchair" treatment of acute coronary thrombosis*. *Journal of the American Medical Association*, 1952. **148**(16): p. 1365-9.
15. Wright, I.S., C.D. Marple, and D.F. Beck, *Report of the Committee for the Evaluation of Anticoagulants in the Treatment of Coronary Thrombosis with Myocardial Infarction; a progress report on the statistical analysis of the first 800 cases studied by this committee*. *American heart journal*, 1948. **36**(6): p. 801-15.
16. Chalmers, T.C., et al., *Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction*. *The New England journal of medicine*, 1977. **297**(20): p. 1091-6.
17. Wessler, S., et al., *Coumarin therapy in acute myocardial infarction. A Hobson's choice*. *Archives of internal medicine*, 1974. **134**(4): p. 774-9.

18. Mehta, N.J. and I.A. Khan, *Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century*. Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital, 2002. **29**(3): p. 164-71.
19. Meier, B., *The history of angioplasty therapy for acute myocardial infarction: buried alive but still kicking?* Seminars in interventional cardiology : SIIC, 1999. **4**(1): p. 3-10.
20. Alpert, J.S., et al., *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(3): p. 959-69.
21. Thygesen, K., et al., *Universal definition of myocardial infarction*. Circulation, 2007. **116**(22): p. 2634-53.
22. Bassand, J.P., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. European heart journal, 2007. **28**(13): p. 1598-660.
23. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. Circulation, 1995. **92**(3): p. 657-71.
24. Simon, B.C., B. Noll, and B. Maisch, *[Endothelial dysfunction--assessment of current status and approaches to therapy]*. Herz, 1999. **24**(1): p. 62-71.
25. Liao, J.K., *Endothelium and acute coronary syndromes*. Clinical chemistry, 1998. **44**(8 Pt 2): p. 1799-808.
26. Farzaneh-Far, A., J. Rudd, and P.L. Weissberg, *Inflammatory mechanisms*. British medical bulletin, 2001. **59**: p. 55-68.
27. Ryu, S.K., et al., *Age-related contribution of Lp(a) with coronary artery calcification in patients with acute coronary syndrome: a potential role of metabolic disorder in calcified plaque*. Yonsei medical journal, 2003. **44**(3): p. 445-53.
28. Davies, M.J., et al., *Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content*. British heart journal, 1993. **69**(5): p. 377-81.
29. Davies, M.J., *Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995*. Circulation, 1996. **94**(8): p. 2013-20.

30. Mizuno, K., et al., *Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes*. The New England journal of medicine, 1992. **326**(5): p. 287-91.
31. Boddington, P., *Heart disease and social inequality: ethical issues in the aetiology, prevention and treatment of heart disease*. Bioethics, 2009. **23**(2): p. 123-30.
32. Gaziano, T., et al., *Cardiovascular Disease*, in *Disease Control Priorities in Developing Countries*, D.T. Jamison, et al., Editors. 2006: Washington (DC).
33. Furman, M.I., et al., *Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(6): p. 1571-80.
34. Fox, K.A., et al., *The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment*. European heart journal, 2000. **21**(17): p. 1440-9.
35. Bata, I.R., et al., *Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993 - The Halifax County MONICA Project*. Can J Cardiol, 2000. **16**(5): p. 589-95.
36. Goldberg, R.J., et al., *Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1986. **255**(20): p. 2774-9.
37. *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. European heart journal, 2000. **21**(18): p. 1502-13.
38. Fox, K.A., et al., *Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. European heart journal, 2002. **23**(15): p. 1177-89.
39. Hasdai, D., et al., *A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS)*. European heart journal, 2002. **23**(15): p. 1190-201.

40. Eagle, K.A., et al., *A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2004. **291**(22): p. 2727-33.
41. Lev, E.I., et al., *Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns*. The American journal of cardiology, 2003. **91**(2): p. 224-7.
42. Birkhead, J.S., et al., *Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP)*. Heart, 2004. **90**(9): p. 1004-9.
43. Savonitto, S., et al., *Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1999. **281**(8): p. 707-13.
44. Terkelsen, C.J., et al., *Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort*. European heart journal, 2005. **26**(1): p. 18-26.
45. Bertrand, M.E., et al., *Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. European heart journal, 2002. **23**(23): p. 1809-40.
46. Mollmann, H., H. Nef, and C.W. Hamm, *[Acute coronary syndromes without ST segment elevation]*. Herz, 2009. **34**(1): p. 30-8.
47. Diderholm, E., et al., *ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease*. European heart journal, 2002. **23**(1): p. 41-9.
48. Kaul, P., et al., *Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(1): p. 64-71.

49. Rouan, G.W., et al., *Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study)*. The American journal of cardiology, 1989. **64**(18): p. 1087-92.
50. Jaffe, A.S., et al., *It's time for a change to a troponin standard*. Circulation, 2000. **102**(11): p. 1216-20.
51. Hamm, C.W., et al., *The prognostic value of serum troponin T in unstable angina*. The New England journal of medicine, 1992. **327**(3): p. 146-50.
52. Hamm, C.W., E. Giannitsis, and H.A. Katus, *Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome*. Circulation, 2002. **106**(23): p. 2871-2.
53. Newby, L.K., B.U. Goldmann, and E.M. Ohman, *Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(4 Suppl S): p. 31S-36S.
54. Heeschen, C., et al., *Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status*. Circulation, 1999. **100**(14): p. 1509-14.
55. Antman, E.M., et al., *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2000. **284**(7): p. 835-42.
56. Arntz, H.R., *[Prehospital accommodation of patients with acute coronary syndrome. Summary position paper of the German Society for Cardiological, Heart and Circulatory Research e.V. and the German Interdisciplinary Coalition for Intensive and Emergency Medicine]*. Zeitschrift fur Kardiologie, 2004. **93**(11): p. 915-6.
57. *Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group*. Lancet, 1986. **2**(8498): p. 57-66.
58. *Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group*. European heart journal, 1985. **6**(3): p. 199-226.
59. Schwartz, P.J., et al., *Task Force Report: The legal implications of medical guidelines--a Task Force of the European Society of Cardiology*. European heart journal, 1999. **20**(16): p. 1152-7.

60. Held, P.H., S. Yusuf, and C.D. Furberg, *Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview*. BMJ, 1989. **299**(6709): p. 1187-92.
61. Tijssen, J.G., et al., *Nifedipine and metoprolol in suspected unstable angina. Treatment, observations, and outcome events*. European heart journal, 1987. **8 Suppl H**: p. 35-48.
62. Gibson, R.S., et al., *Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies*. The American journal of cardiology, 2000. **86**(3): p. 275-9.
63. Theroux, P., et al., *A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina*. Journal of the American College of Cardiology, 1985. **5**(3): p. 717-22.
64. Smith, N.L., et al., *Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(5): p. 1305-11.
65. Libby, P., *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes*. Circulation, 2001. **104**(3): p. 365-72.
66. Walter, D.H., et al., *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*. The American journal of cardiology, 2002. **89**(1): p. 1-6.
67. Braunwald, E., et al., *ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)*. Circulation, 2002. **106**(14): p. 1893-900.
68. *Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials*. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation, 1998. **97**(22): p. 2202-12.

69. Hoffman, S.N., et al., *A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(8): p. 1293-304.
70. Cannon, C.P., et al., *The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(1): p. 133-40.
71. Feldman, R.L., *Coronary thrombosis, coronary spasm and coronary atherosclerosis and speculation on the link between unstable angina and acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 1987. **59**(12): p. 1187-90.
72. Ambrose, J.A., et al., *Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 1988. **61**(4): p. 244-7.
73. Cannon, C.P., et al., *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. The New England journal of medicine, 2001. **344**(25): p. 1879-87.
74. Williams, D.O., et al., *One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction investigation (TIMI) Phase II Trial*. Circulation, 1992. **85**(2): p. 533-42.
75. Yusuf, S., et al., *Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators*. Lancet, 1998. **352**(9127): p. 507-14.
76. Boden, W.E., 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*. The New England journal of medicine, 1998. **338**(25): p. 1785-92.

77. *Invasive compared with non-invasive treatment 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): p. 708-15.
78. Anderson, H.V., et al., *One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) III B clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction.* Journal of the American College of Cardiology, 1995. **26**(7): p. 1643-50.
79. Schwartz, G.G., et al., *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.* JAMA : the journal of the American Medical Association, 2001. **285**(13): p. 1711-8.
80. Cannon, C.P., et al., *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.* The New England journal of medicine, 2004. **350**(15): p. 1495-504.
81. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* The New England journal of medicine, 2000. **342**(3): p. 145-53.
82. Pitt, B., et al., *Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators.* The New England journal of medicine, 1999. **341**(2): p. 70-6.
83. *Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group.* Lancet, 1996. **347**(9001): p. 561-8.
84. *Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study.* Lancet, 1997. **349**(9063): p. 1429-35.
85. Rosanio, S., et al., *Prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions: the medical approach.* Thrombosis and haemostasis, 1999. **82 Suppl 1**: p. 164-70.
86. Mintz, G.S., et al., *Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study.* Circulation, 1996. **94**(1): p. 35-43.

87. Garcia-Cantu, E., et al., *Stent implantation in acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 1996. **77**(7): p. 451-4.
88. Wohrle, J., [*Stent thrombosis in the era of drug-eluting stents*]. Herz, 2007. **32**(5): p. 411-8.
89. Klein, W., et al., *Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC)*. Circulation, 1997. **96**(1): p. 61-8.
90. Cohen, M., et al., *Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes*. Int J Cardiol, 1999. **71**(3): p. 273-81.
91. O'Shea J, C., et al., *Design and methodology of the ESPRIT trial: evaluating a novel dosing regimen of eptifibatide in percutaneous coronary intervention*. American heart journal, 2000. **140**(6): p. 834-9.
92. Lincoff, A.M., et al., *Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(1): p. 149-56.
93. *Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*. The New England journal of medicine, 1998. **339**(7): p. 436-43.
94. Fox, K.A., 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): p. 743-51.
95. de Winter, R.J., et al., *Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes*. The New England journal of medicine, 2005. **353**(11): p. 1095-104.

96. Ferguson, J.J., et al., *Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2004. **292**(1): p. 45-54.
97. Mehta, S.R., et al., *Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes*. The New England journal of medicine, 2009. **360**(21): p. 2165-75.
98. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ, 1994. **308**(6921): p. 81-106.
99. Yusuf, S., et al., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. The New England journal of medicine, 2001. **345**(7): p. 494-502.
100. Simoons, M.L., *Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial*. Lancet, 2001. **357**(9272): p. 1915-24.
101. *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. The New England Journal of Medicine, 1998. **338**(21): p. 1488-97.
102. Fox, K.A., et al., *5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial*. Lancet, 2005. **366**(9489): p. 914-20.
103. Lagerqvist, B., et al., *5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 998-1004.
104. Balkau, B., et al., *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries*. Circulation, 2007. **116**(17): p. 1942-51.

-
105. Giugliano, R.P., et al., *Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes*. The New England journal of medicine, 2009. **360**(21): p. 2176-90.

Erklärung

„Ich, Mudather Gailani, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Optimale Behandlung des akuten Koronarsyndroms - Eine Evaluation der Gleichwertigkeit der medikamentösen konservativen Therapie Versus der frühen Interventionsrevaskularisation bei instabiler Angina pectoris“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 13.07.2011

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, ohne die diese Arbeit niemals entstanden bzw. fertig geworden wäre.

Mein ausgesprochener Dank gilt insbesondere:

- Meinem Betreuer und Mentor PD. Dr. med. Michael Gross, der die Arbeit initiiert und meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang entscheidend geprägt hat.
- Meinem Kollegen und 2. Betreuer Dr. Jochen Krämer, der mir stets in Rat und Tat zur Seite stand.
- PD Dr. Cemil Özcelik für die freundliche Übernahme der weiteren Betreuung und der Erstgutachterschaft, er war für mich große Hilfe.
- Dem Klinikdirektor und meinem Doktorvater Prof. R. Dietz für die Ermöglichung meiner Ausbildung.
- Frau Sibylle Schmidt für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie
- Herrn Prof. K. Wegscheider und Herrn K. Balzer für die praktische Unterstützung bei dem statischen Anteil.
- Meinen Eltern und meiner Familie für alles, was sie bisher für mich und meine Ausbildung gemacht haben.
- Meiner Frau und meiner Tochter für die Kraft, die ihr mir täglich schenkt.
- Meiner Freundin Dagmar Weigel für die herausragende Unterstützung und kritische Anregung zu dieser Arbeit.

Lebenslauf

„Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten“.