

Diskussion

Der akute ST-Elevationsmyokardinfarkt

Pathophysiologie und Klinik

Beim akuten Myokardinfarkt kommt es durch eine Unterbrechung des koronaren Blutflusses zu einer Ischämie des Herzmuskels und nachfolgend zu einem Untergang der Kardiomyozyten. Abhängig von der Zeitdauer der koronaren Okklusion nimmt die Größe des nekrotischen Areals zu. 1977 prägten Jennings et al. den Begriff des „Wavefront-phenomenon“. [57] Sie zeigten, dass das endokardiale Gewebe von einer Ischämie zuerst betroffen ist und sich dann der myokardiale Zelluntergang bei längerer Ischämie vom Endokard ausgehend transmural ausbreitet. Nach 6 Stunden sind über 70 % des von der betroffenen Koronararterie versorgten Gebietes untergegangen. [58, 59] Der Verlust an funktionsfähigem Myokard hat eine Reduktion der linksventrikulären Funktion und eine Minderung der Lebensqualität, v. a. aber eine Reduktion der Lebenserwartung für den Patienten zur Folge. [50, 60] Eine schnelle und vollständige Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie muss daher vordringlichstes Ziel einer jeden Infarkttherapie sein.

Die häufigste Ursache eines akuten Myokardinfarkts ist die Entstehung eines gefäßverschließenden Thrombus, der sich auf der Grundlage einer rupturierten Plaque oder einer artheromatös veränderten Gefäßwand im Rahmen einer koronaren Herzkrankung entwickelt. Die spontane Dissektion oder Entzündung einer Koronararterie sowie koronare Embolie oder Koronarspasmen als Ursachen für eine Unterbrechung der myokardialen Perfusion sind dagegen selten. [61]

Für die Entstehung eines Thrombus in einer artheromatös veränderten Koronararterie gibt es zwei grundlegende Mechanismen. Durch die freiliegende extrazelluläre Matrix an den Endothelerosionen kann durch eine Aktivierung der Gerinnungskaskade die Bildung eines intraluminalen Thrombus ausgelöst werden. Die häufigere Ursache ist jedoch die Plaqueruptur. Durch den direkten Kontakt des thrombogenen Inneren der Plaque mit dem Blutstrom, in deren Folge eine Gerinnungsreaktion initiiert wird, kommt es zur Ausbildung eines primär innerhalb der Plaque entstehenden Thrombus. Bei über-

schießendem Wachstum kann dieser bis in das koronare Lumen ragen und so den intrakoronaren Blutstrom einengen bzw. unterbrechen.

Die Entstehung einer arteriosklerotischen Plaque ist ein langjähriger Prozess. Die Plaque besteht aus einem Lipidkern mit einem Randsaum aktivierter Makrophagen, der von einer Kapsel aus kollagenhaltigem Bindegewebe umgeben wird. Bei fortgeschrittenen Plaquestadien und kontinuierlicher Entzündungsreaktion innerhalb der Plaque kommt es zu einer strukturellen Schädigung der Gefäßwand. Plaqueruptur und Endothelerosion sind Ausdruck dieser verstärkten inflammatorischen Aktivität. Insbesondere Plaques mit einem großem Lipidkern, einer schmalen Kappe und einer hohen Konzentration an Makrophagen haben ein erhöhtes Rupturrisiko. [62, 63]

Die Ruptur einer artheromatösen Plaque findet jedoch häufig an Stellen des koronaren Flussgebiets statt, die vorher nur moderate Stenosen enthielten, und ist daher sehr schwer vorauszusagen. In einer Analyse entstanden 68 % der späteren Koronararterienverschlüsse an Stenosen, die mit weniger als 50 % Lumeneinengung einhergingen, während nur 14 % der Okklusionen sich an Stellen entwickelten, die vorher als hochgradig stenotisch evaluiert wurden. [64]

Klinisch präsentiert sich ein Myokardinfarkt typischerweise mit einem akuten links-thorakalen Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, in die linke Schulter oder in den Unterkieferbereich, der mit einer Applikation von Nitroglycerin nicht beherrschbar ist. Zusätzlich, aber häufig auch als alleinige Symptome, berichtet etwa ein Zehntel der Patienten über unklare Beschwerden wie Dyspnoe, gastrointestinale Symptome und vagale Reaktionen mit plötzlichen Schweißausbrüchen, arterieller Hypotension und Schwächeanfällen. Die schnelle Diagnosestellung und der Beginn einer adäquaten Therapie sind bei Patienten mit atypischer Symptomatik häufig beeinträchtigt. Nach einer Analyse der GRACE-Studie [65] ist die Kliniksterblichkeit bei diesen Patienten dreifach höher als bei Patienten mit typischen Brustschmerzen. Bei Krankenhausaufnahme wurde bei 23,8 % der Patienten eine inkorrekte Diagnose gestellt und dementsprechend adäquate rekanalisierende Behandlungsmaßnahmen seltener und später eingesetzt. Insbesondere bei Diabetikern und alten Menschen kann ein Myokardinfarkt unter Umständen vollkommen unbemerkt verlaufen. Da in diesen Fällen notwendige therapeutische und prophylaktische Maßnahmen unterbleiben, steigt für diese Patientengruppen das Risiko, einen weiteren Myokardinfarkt zu erleiden, überproportional an.

Besteht der begründete Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, muss dieser schnellstmöglich mit Hilfe eines 12-Kanal-EKGs und der laborchemischen Analyse der Herzenzyme objektiviert werden, um jedweden unnötigen Zeitverlust zu vermeiden. Hierbei sind die Klinik sowie charakteristische EKG-Veränderungen von vorrangiger Bedeutung. Ein enzymatischer Infarktnachweis sollte für die Indikationsstellung zur Reperfusionstherapie nicht abgewartet werden, dient jedoch als guter Verlaufsparemeter. Bei einer sehr frühen Reperfusion kann ein Anstieg der Herzenzyme teilweise sogar ausbleiben (aborted infarction).

Management des akuten Myokardinfarkts – Therapieoptionen und Ergebnisse

Die Ursache eines Myokardinfarkts liegt in der akuten Unterbrechung der myokardialen Perfusion. Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich in den letzten Jahren stetig erweitert und grundlegend verändert. Die Daten des im Jahr 1999 initiierten Berliner Herzinfarktregisters bestätigen die Verbesserung der Akuttherapie des akuten Myokardinfarkts eindrucksvoll. Erhielten im Jahr 1999 nur 54,7 % der betroffenen Patienten eine rekanalisierende Therapie, so waren es 2003 bereits 72 %. Die Sterblichkeit ist in diesem Zeitraum von 11 % auf 9,6 % zurückgegangen.

Dennoch bleiben die Therapien europa- und auch deutschlandweit sehr unterschiedlich. In der im Jahr 2000 im European Heart Journal veröffentlichten ENACT Untersuchung wurden Kardiologen in 17 europäischen Ländern gebeten, über jeweils 10 konsekutive Patienten zu berichten, die mit der Verdachtsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert wurden. Die Reperfusionraten variierten zwischen 44 % in Osteuropa und 73 % in Großbritannien. Europaweit erhielten 8 % der Infarktpatienten eine primäre Katheterintervention, 51 % der Patienten wurden mit einer medikamentösen Lysetherapie behandelt. [66]

Auch bei deutschlandweiten Untersuchungen fallen teils erhebliche Therapieunterschiede auf. Abhängig von der Spezialisierung des entsprechenden Krankenhauses wurde in einer Analyse aus dem Jahr 2001 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in 59,8 % der Fälle in Häusern mit spezialisierten kardiologischen Abteilungen vs. 46,6 % in nicht spezialisierten Häusern eine Reperfusionstherapie durchgeführt. [67]

In der Akutphase haben die ersten therapeutischen Maßnahmen eine Stabilisierung des Patienten zum Ziel. Im Vordergrund stehen die Aufrechterhaltung suffizienter Kreislauf-

verhältnisse sowie die Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs durch die Beeinflussung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der kardialen Wandspannung.

Von den kardiologischen Fachgesellschaften wird sodann die routinemäßige Applikation von ASS, dem Thrombozytenaggregationshemmer der ersten Wahl, und Heparin unter Beachtung der spezifischen Kontraindikationen gefordert. Unter dieser Therapie wird ein weiteres Wachstum des intrakoronaren Thrombus verhindert.

Nach diesen Basismaßnahmen bieten sich dem behandelnden Arzt grundsätzlich zwei Therapiealternativen zur Wiedereröffnung des Infarktgefäßes – die pharmakologische Thrombolyse oder die mechanische Rekanalisation mittels perkutaner Koronarintervention. Von fundamentaler Bedeutung für den Patienten ist die schnelle und vollständige Wiederherstellung des koronaren Blutflusses, um so den myokardialen Zelluntergang möglichst gering zu halten. Die GUSTO I Prüfer wiesen dies bereits 1993 in ihrer angiographischen Subgruppenanalyse nach. Patienten, bei denen nach einer medikamentösen Thrombolyse bereits nach 90 min normale intrakoronare Flussverhältnisse angiographisch nachweisbar waren, profitierten im Verlauf durch eine bessere linksventrikuläre Funktion, eine geringere Frühmortalität und ein verbessertes Langzeitergebnis. [4, 50, 60, 68]

Als Goldstandard der Infarkttherapie hat sich die primäre Herzkatheterintervention etabliert. Eine im Jahr 2003 veröffentlichte Metaanalyse von 23 Studien, die die primäre Angioplastie mit einer thrombolytischen Therapie vergleichen, zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für diejenigen Patienten, die mittels primärer Angioplastie behandelt wurden. Dabei ist die Herzkatheterintervention nicht nur in Bezug auf die Krankenhausmortalität und die Komplikationsraten der medikamentösen Therapie überlegen, auch bei der Analyse der Langzeitergebnisse blieb dieser Unterschied erhalten. [17, 69]

Durch eine ständige Weiterentwicklung dieses Verfahrens und die Einführung des routinemäßigen Stentings konnten die Ergebnisse der mechanischen Rekanalisation deutlich verbessert werden. [70-72] Eine Reevaluation der Patienten mittels Koronarangiographie nach 6,5 Monaten konnte größere lumenale Durchmesser der mittels Stenting versorgten Koronararterien nachweisen. Unerwünschte Ereignisse wie Tod, Reinfarkt bzw. Restenose, Infarktgefäß-Revaskularisierung und intrazerebrale Blutungen wurden signifikant in ihrem Auftreten reduziert. (12,6 % vs. 20,1 % in der Ballonangioplastiegruppe). [70] Mit der periinterventionellen Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa

Rezeptorantagonisten konnte dieser Effekt, wie Schöming et al. in München zeigen konnten, noch verstärkt werden. [73, 74]

Auf die Bedeutung der frühzeitigen Applikation der Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten ist in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2005 noch einmal hingewiesen worden. [75] Verglichen wurden sechs randomisierte Studien, bei denen die Bedeutung des Applikationszeitpunkts von Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten (Tirofiban oder Abciximab) in Kombination mit einer primären Herzkatheterintervention untersucht wurde. Hier war die frühe Administration mit verbesserten Offenheitsraten im initialen Angiogramm und günstigerem klinischen Outcome verbunden.

In der Situation des akuten Myokardinfarkts ist die Herzkatheterintervention die Therapie der Wahl. Allerdings stehen Herzkatheterlabore deutschlandweit nur in 20 % der herzinfarktversorgenden Krankenhäusern zur Verfügung. [1] Ist bis zum Beginn der Koronarintervention im Vergleich zu einer pharmakologischen Reperfusion ein Zeitverlust von mehr als 90 min zu erwarten, sollte frühzeitig die Indikation zur Fibrinolyse gestellt und diese möglichst ohne weiteren Zeitverlust schon in der Prähospitalphase begonnen werden. Bei Patienten, deren Symptombeginn weniger als 6 h zurückliegt, ist der positive Effekt einer Thrombolysetherapie unumstritten. Ihre Wirksamkeit ist strikt zeitabhängig und innerhalb der ersten 3 h besonders effektiv. Gerade in diesem frühen Zeitfenster steht sie dem interventionellen Ansatz in ihrer Effektivität in Bezug auf die Reduktion der Sterblichkeit nicht nach. [19, 20, 22] Um einen sicheren Einsatz der Thrombolytika zu gewährleisten, werden Kontraindikationen vor der Administration ausgeschlossen. Nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology gehören zu den absoluten Kontraindikationen akute Blutungen oder bekannte Gerinnungsstörungen, bekannte zerebrale bzw. zerebrovaskuläre Prozesse, akute Traumata sowie Operationen oder Kopfverletzungen innerhalb der letzten 3 Wochen, ein dissezierendes Aortenaneurysma sowie ein Apoplex in den letzten 6 Monaten. Eine orale Antikoagulationstherapie, eine therapierefraktäre Hypertonie mit systolischen Blutdrücken >180 mmHg, eine Schwangerschaft oder schwere Leberfunktionsstörungen sind als relative Kontraindikationen zu sehen. Die Einführung der Gewebefibrinolyse-Aktivatoren Alteplase, Reteplase und Tenecteplase und ihre leichtere Applizierbarkeit als Bolusgabe (Reteplase und Tenecteplase) bzw. als Initialbolus mit anschließender Infusion (Alteplase) hat die Vorverlegung der Thrombolysetherapie in den prähospitalen Bereich positiv beeinflusst. Im Vergleich zu einem intrahospitalen Lysebeginn können durch den früheren Beginn mittlere

durch den früheren Beginn mittlere Zeitgewinne von ca. 60 min erreicht werden, die sich direkt in einer Senkung der Mortalität von 10,7 % intrahospital auf 8,9 % bei prähospitalen Lysebeginn bemerkbar machen [76, 77], ein Effekt, der auch hinsichtlich der Langzeitergebnisse erhalten blieb. [78]

Die Studien SPEED, IMPACT-AMI und TIMI14 konnten weiterhin zeigen, dass die Kombinationstherapie eines Thrombolytikums in halber Dosierung mit einem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorinhibitor zusätzliche Überlebensvorteile mit sich bringt. Ihr Einsatz war sicher und effektiv und konnte innerhalb von 60 min TIMI 3 Flussraten bei mehr als 70 % der Patienten erreichen. [24, 27, 35]

Bei einem frühen Therapiestart sind die pharmakologische und die mechanische Reperfusion in ihren Ergebnissen gleichwertig. Mit Zunahme des Zeitintervalls profitieren die betroffenen Patienten zunehmend stärker von einer primären Katheterintervention. [79]

Im Jahre 2003 wurden zwei Studien publiziert, die die Thrombolyse mit der primären PCI verglichen, auch wenn für die Katheterintervention ein Transfer des Patienten in ein spezialisiertes Zentrum in Kauf genommen werden musste. PRAGUE 2 [20] randomisierte 850 Patienten mit ST-Elevationsinfarkten, die sich innerhalb von 12 h nach Symptombeginn in einem peripheren Krankenhaus ohne Herzkatheterlabor präsentierten, zu Thrombolyse mittels Streptokinase und Fraxiparin oder sofortigem Transport (maximale Transportdistanz 120 km) in ein Interventionszentrum zur mechanischen Rekanalisation. Auch wenn durch die sofortige Thrombolyse deutliche Zeitgewinne erreicht werden konnten (Random-Ballon: 97 ± 27 min, Random-Needle: 12 ± 10 min), lag die Mortalität nach 30 Tagen bei 6,0 % in der PCI Gruppe vs. 10,4 % in der Lysegruppe. Bei Patienten, deren Symptombeginn weniger als 3 h vor Randomisierung lag, war kein Unterschied nachweisbar. Die Patienten jedoch, deren Symptombeginn bereits weiter zurücklag, profitierten deutlich von der primären Herzkatheterintervention: die Mortalität lag bei 15,3 % vs. 6 % nach 30 Tagen, sodass die Studie vom Ethik-Komitee vorzeitig abgebrochen wurde. DANAMI 2 brachte ähnliche Ergebnisse, auch wenn in der Thrombolysegruppe als wesentlich potenteres Thrombolytikum t-PA eingesetzt wurde. [80, 81]

Im Kontrast dazu stehen die Ergebnisse der CAPTIM-Studie [19], die im Jahr 2002 im Lancet veröffentlicht wurde. Sie randomisierte 840 Patienten zu prästationärer Lyse oder alleiniger Katheterintervention in einem erfahrenen Interventionszentrum. Die Ergebnisse beider Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität nur geringfügig zu Gunsten der Lysegruppe (3,8 vs. 4,8 %). Von Vorteil erwies sich, wenn durch den standardmäßigen Transfer des Patienten in ein Interventionszentrum die

Möglichkeit einer sofortigen Rescue Intervention bei ineffektiver Lysetherapie geschaffen wurde, die bei CAPTIM bei immerhin 26 % der lysierten Patienten für notwendig erachtet wurde.

Nachdem Studien der 80-er Jahre den Einsatz mechanischer Rekanalisationstherapien nach stattgehabter Thrombolyse negativ beurteilten, haben die Verbesserungen in der pharmakologischen und mechanischen Reperfusionstherapie die Datenlage verändert. Neuere Studien brachten gute Ergebnisse, die in einem Review zur Reevaluation der PCI nach erfolgloser Lyse durch Ellis et al. [82] zusammengefasst wurden. Die Rescue PCI nach ineffektiver Thrombolyse zeigte sich sicher und effektiv und führte im Vergleich zu einer konservativen Behandlung zu verbesserten 1-Jahresergebnissen (92 % vs. 87 %, $p=0,01$). Vermehrte Blutungskomplikationen wurden nicht beobachtet.

Auf dieser Grundlage haben sich in den letzten Jahren die Bemühungen verstärkt, die Vorteile einer frühen Fibrinolysetherapie mit denen einer Herzkatheterintervention zu kombinieren. Die Evaluation dieser so genannten Facilitated PCI mittels großer randomisierter Studien ist noch nicht abgeschlossen. Jedoch versprechen die Daten erster Analysen positive Resultate. In der SPEED-Studie [27] brachte die perkutane Koronarintervention nach Gabe einer reduzierten Dosis Thrombolyse mittels Reteplase und potenter Plättchenaggregationshemmung durch Abciximab hohe Wiedereröffnungsraten, weniger hämorrhagische und ischämische Komplikationen und ein verbessertes 30-Tage-Überleben. Die klinische Erfolgsrate durch eine Vermeidung von Tod, Reinfarkt, Notfallrevaskularisation und transfusionspflichtigen Blutungskomplikationen nach 30 Tagen lag in der Patientengruppe mit Intervention nach vorangegangener Lysetherapie bei 85,4 % im Unterschied zu 70,4 % in der Gruppe ohne Katheterintervention. ($p<0,001$)

Das Therapiekonzept des Unfallkrankenhauses Berlin

Um die neuesten Therapieempfehlungen der internationalen kardiologischen Gesellschaften in einen routinemäßigen Behandlungsalgorithmus zur Versorgung von Patienten mit akutem ST-Elevationsinfarkt umzusetzen, wurde 1999 im Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) ein Behandlungskonzept eingeführt, das die optimale Versorgung eines jeden betroffenen Patienten zum Ziel hat. Dazu wurde ein zweiarmiges Behandlungssystem etabliert. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen im individuellen Fall

wurde dabei nach der Analyse der zeitlichen Gegebenheiten und der logistischen Möglichkeiten getroffen.

Um eine bessere Kommunikation zwischen erstbehandelndem Notarzt und interventionellem Kardiologen sicherzustellen, wurde weiterhin eine direkte Hotline zur Optimierung der logistischen Behandlungsabläufe eingerichtet.

War innerhalb von 60 min nach ärztlichem Erstkontakt eine Herzkatheterintervention im Hause möglich, wurde dieses Verfahren – als Goldstandard und Therapie der ersten Wahl zur Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes – bevorzugt durchgeführt. Zusätzlich erhielten diese Patienten möglichst noch vor Beginn der mechanischen Rekanalisation einen Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten sowie eine frühzeitige Gabe von 300 bzw. 600 mg Clopidogrel. Bei vollständiger Beschwerdefreiheit sowie einer Resolution der EKG-Veränderungen bei Ankunft in der Rettungsstelle wurde jedoch in einigen Fällen auf eine sofortige Herzkatheterintervention in der Akutsituation verzichtet und diese zeitnah durchgeführt. Bei Patienten, die die Klinik in hämodynamisch stabilem Zustand erreichten, jedoch prähospital reanimiert worden waren, wurde bei unklarer Hypoxiedauer vor Durchführung der Herzkatheteruntersuchung in einigen Fällen der neurologische Verlauf abgewartet.

Erschien nach Rücksprache mit dem interventionellen Kardiologen im Herzkatheterlabor dieser ehrgeizige zeitliche Rahmen nicht einhaltbar, wurde vom erstbehandelnden Arzt nach Ausschluss absoluter Kontraindikationen die Indikation zur medikamentösen Thrombolyse gestellt und möglichst frühzeitig damit begonnen. Dabei erhielten die Patienten eine reduzierte Dosis Fibrinolytikum in Kombination mit einem Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten.

Die Dosierungsschemata entstammen der SPEED-, RESTORE- und der ESPRIT-Studie [27, 30, 48], in denen in der klinischen Anwendung der Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten sehr gute Erfahrungen gesammelt wurden. Insbesondere Blutungsereignisse traten im Vergleich zu den Kontrollgruppen bei Kombination mit einer reduzierten Dosis Thrombolytikum im Gegensatz zu ersten Studien mit voller Lyse-dosis nicht signifikant häufiger auf.

Im Konzept des Unfallkrankenhauses wurde sodann der Erfolg der applizierten medikamentösen Reperfusion evaluiert. Erfolgte innerhalb von 60 min keine Beschwerdefreiheit oder keine ausreichende (dh. mindestens 2/3) Rückbildung der infarkttypischen

EKG-Veränderungen, wurde eine Notfallintervention zur mechanischen Rekanalisation durchgeführt.

Durch die Thrombolyse wird die Auflösung des gefäßverschließenden Thrombus erreicht, jedoch keine endgültige Behandlung der zugrunde liegenden Gefäßwandveränderung. Basierend auf dem Wissen, dass bei 15–25 % der Patienten nach erfolgreicher Thrombolyse ein Wiederverschluss des infarktverursachenden Gefäßes zu erwarten ist und häufig Mehrgefäßerkrankungen mit eventuell weiteren interventionspflichtigen Gefäßwandveränderungen und einem erhöhten Reinfarktisiko vorliegen, erfolgte auch bei den erfolgreich lysierten Patienten eine routinemäßige Koronarangiographie zur Beurteilung des gesamten koronaren Stromgebiets und eine definitive Versorgung der infarktverursachenden Läsion innerhalb der folgenden 24 h. Eine Versorgung weiterer hämodynamisch relevanter Stenosen wurde nur bei ausgewählten Patienten in der Akutsituation durchgeführt und erfolgte routinemäßig im Intervall.

Die medikamentöse Thrombolyse ist ein Verfahren, das mit geringem zeitlichen und personellen Aufwand fast immer schnell zur Verfügung steht. Bei kurzem Zeitintervall seit dem Symptombeginn profitieren Patienten von dieser Therapieoption sehr stark, die Ergebnisse stehen in diesen Fällen denen einer primären Herzkatheterintervention in nichts nach.

Im Gegensatz zum Bundesgebiet sind 70 % der Berliner Notärzte Internisten und können eine besonders qualifizierte Betreuung der Patienten bereits in der Prähospitalphase sicherstellen. [83] Jedoch ist auch in Berlin, wo ein gut ausgebautes Netz an Herzkatheterplätzen im Notfall zur Verfügung steht, eine sofortige mechanische Rekanalisation für jeden betroffenen Patienten nicht immer zu gewährleisten. Eine prähospital-therapeutische Thrombolysetherapie ist zur Überbrückung dieses Zeitintervalls sinnvoll. Mittlere Zeitgewinne im innerstädtischen Bereich lagen in Studien bei 35–40 min. [76, 77] Durch die längeren Anfahrtswege und die schlechtere Infrastruktur hat die prähospital-therapeutische Thrombolyse ihren besonderen Stellenwert v. a. in ländlichen Gegenden, wo ein mittlerer Zeitgewinn von 90 min bis zur Reperfusion erreicht werden konnte. [78]

Im Vergleich zur medikamentösen Thrombolyse ist die Herzkatheteruntersuchung das Verfahren der Wahl zur Beurteilung des koronaren Gefäßstatus und zur interventionellen Versorgung von relevanten Gefäßstenosen oder von Gefäßverschlüssen. Mit dem Wissen über die Qualität des koronaren Flussgebiets ist eine

dem individuellen Patienten angepasste langfristige Modifikation des Risikos für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse möglich.

Die schnelle und komplette Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes und die gezielte Intervention auch an den nicht infarktverursachenden Gefäßen zur Reduktion des zukünftigen Infarkttrisikos ist ein sehr gutes Argument für eine Koronarintervention in der Akutsituation eines Myokardinfarkts.

Das Konzept des ukb entscheidet sich nicht von vorn herein für eine bestimmte Rekanalisationsmöglichkeit. Es nutzt die in der individuellen Situation begründeten Vorteile einer jeden Therapieoption aus, um dem klinischen Alltag angepasst die optimale Behandlung eines jeden Patienten sicherzustellen.

Im Laufe der Zeit hat sich das Therapiekonzept am Unfallkrankenhaus gewandelt und sich der aktuellen Datenlage großer Studien und den neuen Empfehlungen der kardiologischen Gesellschaften angepasst. Mit der Inbetriebnahme eines zweiten Herzkatheterlabors hat sich die Verfügbarkeit der interventionellen Therapieoption deutlich verbessert. Es wurde zunehmend eine initiale loading dose von 600 mg Clopidogrel bei Ankunft in der Klinik zusätzlich zu der prähospitalen Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten durchgeführt und auf die Thrombolyse immer seltener zurückgegriffen.

Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs

In der Zeit vom 1. Januar 1999 bis zum 31. Mai 2003 wurden im Unfallkrankenhaus 662 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt nach dem oben beschriebenen zweiar-migen Therapieschema behandelt.

Die Baseline-Kriterien zeigen eine Patientengruppe im Alter von 25 bis 92 Jahren mit einem Frauenanteil von 26,1 %. 23,3 % der Patienten sind Diabetiker. Dies entspricht einer Patientenpopulation, wie sie auch in anderen Registern und randomisierten Studien beobachtet wurde. [19, 20, 26, 28, 67, 84]

439 Patienten wurden mittels primärer und 223 mittels Facilitated PCI versorgt. Dem Therapiekonzept des ukb folgend, orientiert sich die Einteilung der Patienten in die zwei Behandlungszweige an streng objektiven Kriterien, dem erwarteten Zeitintervall zwischen Symptombeginn und frühestmöglicher Herzkatheterintervention. Daneben spielten nur Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse eine therapieentscheidende Rolle. Deren Auslegung unterliegt einer gewissen Subjektivität. Im Gruppenvergleich wird

deutlich, dass in der Herzkathetergruppe deutlich mehr Frauen (30,3 % vs. 17,9 %, $p < 0,001$) und Patienten höheren Lebensalters (18,5 % vs. 7,2 %, $p < 0,0001$) behandelt wurden. So sieht man auch im Register des Unfallkrankenhauses Berlin den schon häufiger beobachteten zurückhaltenden Einsatz von Thrombolyseverfahren bei diesen Patienten. Auch wenn verschiedene Register gezeigt haben, dass Risikopatienten von einer aggressiven und frühzeitigen Reperfusionstherapie besonders profitieren, wird diese bei diesem Patientenkontext später eingesetzt. [83, 85] Die Patienten in der Facilitated PCI Gruppe waren mit 22,0 % vs. 16,4 % initial deutlich öfter im kardiogenen Schock. Auch hier wird deutlich, dass eine nur an zeitliche Begebenheiten gekoppelte Gruppeneinteilung durch individuelle Entscheidungen aus der Präsentationssituation des Patienten ergänzt werden mußte. Gerade bei Patienten in einem anhaltend lebensbedrohlichen Zustand hat die Rescue Thrombolyse ihre Bedeutung. Im Mittel wurde die Kombinationstherapie aus Thrombolytikum und Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten 2 h 17 min nach Symptombeginn begonnen, der Median lag bei 1 h 20 min. Damit liegt der Lysebeginn im Mittel innerhalb des Zeitintervalls, in dem die Lysetherapie besonders wirksam ist und als Reperusionsmaßnahme in den Therapieleitlinien der großen Fachgesellschaften empfohlen wird. Bei 60 % der betroffenen Patienten wurde mit der medikamentösen Reperfusionstherapie in der prähospitalen Phase begonnen.

Mehr als $\frac{2}{3}$ der Patienten (67,3 % in der Facilitated PCI Gruppe vs. 75,2 % in der Primär-PCI Gruppe, $p < 0,05$) leiden an einer Mehrgefäßerkrankung. Ihr Risiko, zukünftig auch an anderen Orten des koronaren Gefäßgebiets eine akute Ischämie auszubilden, kann nicht ignoriert werden. Mit Hilfe einer zeitnahen Koronarangiographie kann die Diagnose einer Mehrgefäßerkrankung objektiviert werden und eine entsprechende weitergehende revaskularisierende Therapie sowie eine langfristige medikamentöse Prophylaxe zur suffizienten Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils durchgeführt werden. Nur in 9,9 % der Fälle in der Facilitated PCI Gruppe und in 7,7 % der Primär-PCI Gruppe war in der durchgeführten Herzkatheteruntersuchung keine Intervention nötig. Mc Clelland et al. konnten im Jahr 2005 zeigen, dass eine Lyse mit nachfolgender Katheterintervention im Vergleich zu einer reinen Lysetherapie und weiterem konservativen Procedere eine substantielle Reduktion der Einjahresmortalität zur Folge hatte (7 % vs. 21 %). [86]

In einer Arbeit von De Luca et al. aus dem Jahr 2005 konnte außerdem gezeigt werden, dass eine frühzeitig vor Herzkatheterintervention durchgeführte Thrombolyse das Ausmaß der ST-Streckenresolution positiv beeinflusste und auch nach der mechanischen

Wiedereröffnung des Infarktgefäßes mit besseren myokardialen Blush grades und einem verbesserten Einjahresergebnis verbunden war. [87] Im Jahr 1998 wurde der myokardiale Blush grade als Maß für die myokardiale Mikroperfusion und zur Evaluation des Erfolgs einer Reperfusionstherapie definiert. [88]

Durch die Facilitation konnten in der Facilitated PCI Gruppe deutlich verbesserte Reperfusionsraten erreicht werden. In der nachfolgenden Koronarangiographie bestand bei 78,5 % der Fälle in der Facilitated PCI Gruppe bereits wieder ein TIMI 2 oder 3 Fluss. Dies war ohne vorherige Lysetherapie nur bei 40,1 % der Patienten in der Primär-PCI Gruppe der Fall. Ein deutlicher Unterschied, der mit einem $p < 0,0001$ statistische Signifikanz erreichte. Diese frühe Wiedereröffnung ist mit dem Konzept des „aborted MI“ verbunden. Taher et al. zeigten in einer Analyse der ASSENT-3 Daten 2004, das insbesondere eine komplette ST-Streckenresolution innerhalb von 60 min nach Schmerzbeginn ohne konsekutiven CK Anstieg, wie sie durch eine prompte prähospitalen Lysetherapie erreicht werden kann, mit einem besonders exzellenten Ergebnis verbunden war (Ein-Jahresmortalität 2,7 % vs. 9,3 %, $p < 0,002$). [89]

Ein TIMI 0 Fluss wurde in den Daten des ukb Registers nur noch bei 11,2 % vs. 48,8 % in der Primär-PCI Gruppe beobachtet. Damit waren die Daten deutlich besser als die der jetzt veröffentlichten ASSENT-4 PCI-Studie, wo in der Koronarangiographie TIMI 2 und 3 Flussraten nach Tenekteplasegabe von 64,8 % vs. 28,1 % ohne vorangehende Thrombolysetherapie erreicht wurden. Ein Vorteil, der sich am ehesten durch die zusätzliche Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten im ukb-Register erklären lässt, die in der ASSENT-4 PCI-Studie nur bei 10 % der Patienten in Kombination zur Thrombolyse gegeben wurden. In der Kombinationstherapie des ukb konnte das Thrombolytikum in seiner Dosis halbiert werden, was konsekutiv zu einer Verminderung von schwerwiegenden Blutungskomplikationen geführt hat. [90] Die Langzeitergebnisse des ASSENT-4 PCI Trials stehen noch aus.

Im weiteren Verlauf nach der Wiedereröffnung des Infarktgefäßes verhielten sich beide Gruppen sehr ähnlich. Die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Komplikationsraten unterschieden sich nicht. Im gesamten ukb-Register traten bei 6,2 % der Patienten Komplikationen auf. Die Verteilung auf die zwei Behandlungsgruppen blieb statistisch ohne signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen war der Reinfarkt das häufigste unerwünschte Ereignis. Mit 3,6 % vs. 2,2 % in der Facilitated PCI Gruppe lag die Rein-

farktrate in der Primär-PCI Gruppe nicht signifikant höher. Insbesondere war auch das Blutungsrisiko nach stattgehabter Lyse und nachfolgender Katheterintervention im Vergleich zur Primär-PCI Gruppe nicht erhöht. Der Anteil von transfusionspflichtigen Blutungen lag bei 2,2 % in der Primär-PCI Gruppe vs. 2,5 % in der Facilitated PCI Gruppe und damit deutlich unterhalb der Raten an transfusionsbedürftigen Blutungen im ASSENT-4 PCI Trial. Hier traten transfusionsbedürftige Blutungen durch die der primären PCI vorgeschaltete Fibrinolyse mit 6,3 % vs. 4,2% % häufiger auf. [90]

9,4 % der Facilitated PCI Patienten und 6,2 % der Primär-PCI Patienten verstarben noch während ihres Krankenhausaufenthalts an den Folgen ihres Myokardinfarkts. Eine direkte kardiale Ursache war bei 57,1 % in der Facilitated PCI Gruppe und bei 51,9 % der Verstorbenen in der Primär-PCI Gruppe für den Tod verantwortlich. 71,4 % der im Krankenhausverstorbenen in der Facilitated PCI Gruppe und 59,3 % in der Primär-PCI Gruppe erreichten das ukb bereits in reanimiertem Zustand. Bei Ankunft bis einschließlich 15 min nach Erreichen der Rettungsstelle waren 22,0 % der Patienten der Facilitated PCI Gruppe und 17,3 % in der Primär-PCI Gruppe im kardiogenen Schock. In großen randomisierten Studien werden instabile und v.a. reanimationspflichtige Patienten, aber auch Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wie Leber- und Niereninsuffizienz, Z.n. Bypassoperation oder mit Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse häufig nicht eingeschlossen. [22, 26, 35, 91, 92] Zur besseren Vergleichbarkeit mit diesen Daten erfolgte zusätzlich ein Mortalitätsvergleich ohne dieses Patientenkollektiv. Betrachtet man die Krankenhausmortalität ohne Berücksichtigung der sich initial im kardiogenen Schock befindlichen Patienten, beträgt die Mortalität für den Krankenhausaufenthalt 1,7 % in der Facilitated PCI Gruppe und 1,1 % in der Primär-PCI Gruppe ($p=n.s.$).

Auch bei der Betrachtung des kombinierten Endpunkts von Tod oder Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen feststellen (11,7 % vs. 10,9 %, $p=n.s.$)

Innerhalb der ersten 180 Tage verstarben 11,2 % in der Facilitated PCI Gruppe vs. 10,7 % der Primär-PCI Gruppe. ($p=n.s.$) Nach Ausschluss von Patienten mit initialem kardiogenen Schock profitieren jedoch die Patienten der Facilitated PCI Gruppe mit einer 6-Monatsmortalität von 1,7 % vs. 5,1 % in der Primär-PCI Gruppe, ein Unterschied der jedoch eine statistische Signifikanz knapp verfehlte.

Im Vergleich zu anderen Registern liegt die Krankenhausmortalität in diesem Register deutlich unter den bisherigen Ergebnissen. Vergleichbar wurden in den folgenden Registern alle Patienten, die nach ihrem ST-Elevationsmyokardinfarkt das Krankenhaus

lebend erreichten, eingeschlossen. Bis auf das MITRA/MIR Register, das Patienten nur innerhalb eines 24h Intervalls berücksichtigte, lag beim französischen USIC- und beim Gesamtberliner Infarktregister ebenso wie im Register des ukb ein 48h Einschlussintervall vor. Lediglich die GRACE Beobachtung ließ das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und ärztlichem Erstkontakt offen. Bei MITRA1-2/MIR lag auch bei deutlich kürzerem Einschlussintervall die Krankenhausmortalität der Patienten, die in Kliniken mit kardiologischen Fachabteilungen behandelt wurden, bei 14,2 % [67], auch die Gesamtberliner Ergebnisse blieben hinter den Zahlen des Infarktregisters des Unfallkrankenhauses zurück. Im internationalen Vergleich zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Im USIC-Register wurde eine Frühmortalität nach STEMI von insgesamt 9,3 % dokumentiert. Ein prähospitaler Therapiebeginn erbrachte in einer Subgruppenanalyse von 180 Patienten mit ST-Elevationsinfarkt (9 %) die deutlichste Verbesserung des outcome. Die Frühmortalität lag bei nur noch 3,3 %. Hier handelte es sich jedoch um jüngere Patienten mit weniger Komorbiditäten und einer geringeren KILLIP Klassifizierung im Vergleich zum übrigen Patientenkollektiv. [93, 94] Das GRACE-Register, welches 5.476 Patienten mit akutem ST-Elevationsinfarkt analysierte, zeigte eine Krankenhausmortalität von 7,8 %. In den folgenden 6 Monaten verstarben weitere 4,8 % an den Folgen ihres Myokardinfarkts. [95]

Die präinterventionelle Lyse mit nachfolgender Koronarintervention ist in den Ergebnissen des ukb-Registers denen einer primären Angioplastie gleichgestellt. Auch wenn sich für die primäre Herzkatheterintervention ein Trend zu einem besseren Überleben in der Frühmortalität zeigt, erreichte der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen keine statistische Signifikanz und nahm v. a. im Verlauf des Follow ups weiter ab. Dies entspricht nicht den Daten der ASSENT-4 PCI-Studie, die die Primär-PCI und die PCI nach vorangegangener Tenecteplase verglichen hat, und eine Übersterblichkeit in der Facilitated PCI Gruppe von 6,7 % vs. 4,7 % ($p=n.s.$) nach 90 d feststellte. [90] Längerfristige Follow up Daten stehen noch aus. Allerdings unterscheiden sich die Konzepte, da die Facilitation nach ukb Konzept nur eine halbe Lysedosis und stets eine intensive Plättchenhemmung einschloss.

Den Daten des Unfallkrankenhauses Berlin zufolge, ist die Facilitated PCI im klinischen Alltag auch außerhalb randomisierter Studien ohne eine signifikante Zunahme der Komplikationsrate sicher und effektiv durchführbar. Sie steht in den Ergebnissen dem primären Herzkatheter als Goldstandard nicht nach. In allen Situationen, in denen eine schnelle Koronarintervention nicht möglich ist, bietet sie eine günstige Alternative, um

das Zeitintervall bis zur Herzkatheteruntersuchung zu überbrücken. Durch die frühzeitige Thrombolyse mit einem Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten in Kombination mit einer reduzierten Dosis Thrombolytikum wird für den Patienten eine schnelle und überall einsetzbare Therapieoption geschaffen und die Bedingungen für eine elektive Herzkatheterintervention innerhalb der folgenden 24 h optimiert.

Nach vorangegangener Thrombolyse besteht in den Koronargefäßen eine verminderte Thrombuslast. Bei gebessertem Befinden des Patienten und bereits eröffneten Gefäßen kann die PCI zur endgültigen Versorgung des Infarktgefäßes in einem kontrollierten Setting, eingepasst in die Routine des klinischen Alltags, unter günstigeren Bedingungen durchgeführt werden.

Während diese Ergebnisse sehr vielversprechend sind, beweisen sie noch nicht, dass in der Facilitated PCI Gruppe eine Primär-PCI nicht zu ähnlich guten Ergebnissen geführt hätte. Erstmals konnte jedoch in diesem Register die Infarkt mortalität für alle konsekutiven Patienten weiter gesenkt werden als bisher möglich. Dies spricht dafür, dass die später rekanalisierten Patienten doch von der Facilitation profitierten. Endgültigen Aufschluß könnte eine randomisierte Studie ergeben.

Die Kombination aus reduzierter Dosis Thrombolytikum und Glykoproteinrezeptorblockade vor PCI in der Situation eines akuten Myokardinfarkts wurde erstmalig im Jahr 2000 in der GUSTO IV (SPEED) Studie mit der reinen Thrombolyse vor PCI verglichen. Hier wurden unter der Kombinationstherapie Offenheitsraten von 86% im Infarktgefäß erreicht. [27] Die Ergebnisse der nachfolgenden Facilitated PCI Studien wurden im Februar 2006 in einer Metaanalyse im Lancet mit der Primär-PCI verglichen. Es wurden 17 Studien analysiert, wobei jedoch in nur zwei Studien das im ukb verwendete Therapieregime aus reduzierter Lyse-Dosis und Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonist verwendet wurde. 6 Studien verwandten eine alleinige Thrombolyse und 9 Studien eine alleinige Glykoproteinrezeptorblockade. Die Patienten in den Facilitated PCI Gruppen hatten in der nachfolgenden PCI höhere Offenheitsraten. Sie waren jedoch vor allem von höheren Raten in der Frühmortalität (5 % vs. 3 %, $p=0,4$) sowie vermehrt von Reinfarkten (3 % vs. 2 %, $p=0,006$) und Blutungskomplikationen (7 % vs. 5 %, $p=0,01$) betroffen. Insgesamt wurde vor allem von einem rein thrombolytischen Facilitationkonzept abgeraten. [96] Die Facilitation aus Glykoproteinrezeptorblockade und reduzierter Thrombolyosedosis ist bisher nur in kleinen Studienpopulationen verwandt worden. Der ADVANCE-MI Trial (Eptifibatide + $\frac{1}{2}$ Dosis Tenekteplase vs. Eptifibatide + Placebo vor PCI) wurde aufgrund schleppender Randomisierung bei 148 Patienten abgebrochen.

Bei erhöhten Frühmortalitätsraten (7 % vs. 0 %, $p=0,03$) und vermehrten Komplikationen wurde hier kein Vorteil für die Facilitation gesehen. Es wurden jedoch nur Patienten mit ST-Elevationsinfarkt und einem Schmerzbeginn weniger als 6 h zurückliegend, eingeschlossen; dies auch nur, wenn eine PCI innerhalb von 4 h nach Randomisierung durchführbar war. Im Mittel betrug die random-to-balloon Zeit 84 min. [97] In der Studie von Thiele et al. wurde der Glykoprotein IIb/IIIa Antagonist Abciximab mit Reteplase in reduzierter Dosis als prähospitaler Facilitation kombiniert. Die prähospitaler Facilitation wurde im Mittel 90 min nach Symptombeginn begonnen, das Krankenhaus im Mittel nach 120 min erreicht. Insbesondere die frühe PCI (door-to-balloon 63 min) führte im Vergleich zu einer elektiven PCI innerhalb von 4 Tagen bei verkleinertem Infarktareal und besserer ST-Streckenresolution auch zu einer Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod, Reinfarkt, Blutung und Apoplex nach 6 Monaten; ein Trend, der jedoch eine statistische Signifikanz nicht erreichte. (15,0 % vs. 25,3 %, $p=0,1$) Die Frühmortalität lag mit 2,5 % bei früher PCI deutlich unterhalb der 5,0 % bei späterer PCI. Nach diesen Daten ist eine zeitnahe PCI ohne ein erhöhtes Risiko für den Patienten durchführbar. Die Ergebnisse dieser Studie liegen unterhalb der Ergebnisse des ADVANCE MI Trials. [98] In der Zusammenschau der aktuellen Datenlage ist im Moment eine abschließende Beurteilung der Facilitated PCI bei kleinen Fallzahlen und widersprüchlichen Daten in den randomisierten Studien noch nicht möglich. Auch eine Aussage über den optimalen Zeitabstand zwischen Facilitation und Herzkatheteruntersuchung kann aktuell nicht gemacht werden.

Die Ergebnisse der FINESSE Studie, die Reteplase und Abciximab vs. Abciximab allein vor PCI vergleicht, stehen noch aus.

Der akute ST-Elevationsinfarkt bei Patienten mit Diabetes mellitus

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine metabolische Erkrankung, deren Prävalenz weltweit stetig zunimmt. Bei steigendem Durchschnittsalter, zunehmender Tendenz zu Übergewicht und metabolischem Syndrom, welches als prädiabetischer Status betrachtet werden kann, muss sich unsere Gesellschaft mit dieser Krankheit und ihren Langzeitfolgen immer häufiger auseinandersetzen.

Bis zum Jahr 2025 wird in der westlichen Welt mit einem Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus um 35 % von 4,0 % auf 5,4 % gerechnet. In der Gruppe der Diabetiker sind weltweit schon jetzt Frauen und Menschen höheren Lebensalters überproportional vertreten, eine Tendenz die sich zukünftig noch verstärken wird. [99]

Bis zum Jahr 2010 wird die Zahl der Diabetiker in Deutschland von derzeit 6,3 auf bis zu 10 Millionen steigen. In der Altersgruppe der 55–74 Jährigen wurde im KORA-Register sogar eine Prävalenz einer Glukosetoleranzstörung bzw. eines manifesten Diabetes mellitus von 40 % nachgewiesen. Bei der Hälfte der Betroffenen war die Diagnose bisher unbekannt. [100] Die Daten der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zeigen außerdem, dass die Erkrankung für die Betroffenen je nach Manifestationsalter eine Minderung der Lebenserwartung von 5–10 Jahren zur Folge hat.

Unter dem Begriff Diabetes mellitus werden Krankheiten, die mit der Störung des Glukosemetabolismus einhergehen, zusammengefasst. Ein komplexes Zusammenspiel aus individuellen Lebensgewohnheiten, genetischer Disposition, Umweltfaktoren und pathologischen Veränderungen des Pankreas spielt für die Entwicklung einer pathologischen Glukosetoleranz eine wichtige Rolle.

Die Diagnose wird anhand der Glukosekonzentration im Plasma gestellt. Bei Nüchtern-Blutzuckerwerten von 7 mmol/l und mehr wird von einem manifesten Diabetes mellitus gesprochen. Aber schon Werte ab 6,1 mmol/l sprechen für eine gestörte Glukosetoleranz und können auf die Entstehung eines Diabetes mellitus hinweisen. Eine Metaanalyse von Daten, die den Zusammenhang zwischen glykosyliertem Hämoglobin (HbA_{1c}) mit kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität untersucht, konnte ein größeres Risiko für Personen mit HbA_{1c} ≥ 5 % nachweisen. [101]

Nach den Leitlinien der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft ADA von 1997, die 1998 von der WHO und 2000 von der DDG übernommen wurden, werden Typ I, Typ II und andere spezifische Diabetes mellitus Typen, wie z.B. der Gestationsdiabetes unterschieden.

Beim Typ I, der im Allgemeinen vor dem 30. Lebensjahr auftritt, kommt es durch eine meist autoimmun bedingte Destruktion der pankreatischen β-Zellen zu einem absoluten Insulinmangel. 20 % der Typ I Diabetiker haben eine positive Familienanamnese, bei über 90 % sind die HLA-Merkmale DR3 oder DR4 nachweisbar, sodass von einer prädisponierenden Rolle genetischer Faktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung ausgegangen werden kann.

Im Gegensatz dazu beschreibt der Typ II Diabetes metabolische Störungen, die durch eine gestörte Insulinsekretion, eine gesteigerte Glukoseproduktion und eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet sind. Dieser relative Insulinmangel tritt eher im höheren Lebensalter auf und ist häufig mit einem metabolischen Syndrom vergesellschaftet. Das metabolische Syndrom, das mittlerweile in den USA in manchen Altersgruppen 42 % der Bevölkerung betrifft, spielt auch in Europa eine immer größere Rolle. [102, 103] Durch die zunehmende Fettsucht im Kinder- und Jugendalter wird die Entstehung eines Typ II Diabetes in dieser Altersgruppe immer häufiger beobachtet. Gerade bei den jungen Patienten handelt es sich um ein besonders gefährdetes Patientengut, das allein durch die Dauer der Erkrankung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von diabetestypischen Langzeitkomplikationen und insbesondere für Herz-Kreislaufkrankungen hat. [104]

Weitere Ursachen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus sind u. a. genetische Defekte der β -Zellfunktion, chronische Erkrankungen des Pankreas und Endokrinopathien wie der Morbus Cushing, die Hyperthyreose, das Phäochromozytom oder die Akromegalie. Auch Medikamente wie Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid, β -Adrenergika oder Thiazide können für eine gestörte Glukosetoleranz verantwortlich sein.

Diabetes mellitus führt langfristig zu Veränderungen in fast jedem Organsystem des betroffenen Individuums. Schon in der Framingham-Studie in den 70-er Jahren waren eine verminderte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus mit einer erhöhten Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit und einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. [6] Mit zunehmender Dauer einer pathologisch erhöhten Blutglukosekonzentration nimmt die kardiovaskuläre Mortalität zu. [104] Kardiovaskuläre Erkrankungen bilden mit 80 % die Haupttodesursache der Diabetiker. [105, 106] Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus haben im Gegensatz zur Durchschnittsbevölkerung ein 2–4fach erhöhtes Risiko, ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden, und sind nach einem akuten Myokardinfarkt von einem deutlich schlechteren Kurzzeit- und Langzeitüberleben betroffen. [7, 8, 11-13, 107, 108] Diabetiker ohne Infarktanamnese haben das gleiche Risiko wie Nichtdiabetiker mit bereits stattgehabtem Myokardinfarkt, zukünftig einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden. [10]

Im ACOS-Register [15], in dem zwischen 2000 und 2002 deutschlandweit 16.000 Patienten beobachtet wurden, lag die Einjahresmortalität nach ST-Elevationsinfarkt bei Diabetikern bei 11,5 % vs. 5,6 % bei den Nichtdiabetikern. Die Daten des Berliner Herzin-

farktregisters [109] aus den Jahren 1999–2002 zeigen ein ähnliches Bild. Diabetiker waren signifikant älter als Nichtdiabetiker und erhielten nach einem akuten Myokardinfarkt sogar nur in 49,4 vs. 65 % eine akute Rekanalisationstherapie. Die Krankenhausmortalität war mit 17,3 % vs. 9,3 % fast doppelt so hoch wie die der Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus.

Die Ursachen für das erhöhte Mortalitätsrisiko nach einem akuten Myokardinfarkt bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus sind vielschichtig. Im Kontext einer autonomen Neuropathie können die Infarkte mit einem verminderten Schmerzempfinden einhergehen. Atypische Symptome wie Übelkeit oder Dyspnoe, werden in ihrer Wichtigkeit unterschätzt und häufig nicht als Zeichen eines akuten Myokardinfarkts wahrgenommen. Dies führt zu einer Verzögerung von Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe und behindert eine frühe korrekte Diagnosestellung. [110] So bringt ein Zeitverlust bis zum Beginn einer adäquaten Reperfusionstherapie per se eine Verschlechterung der Prognose für die betroffenen Patienten mit sich. Eine Vorschädigung des Myokards durch vorangegangene stumme Infarkte oder intermittierende Ischämien ist anamnestisch vielfach nicht bekannt und der Myokardinfarkt somit erster klinischer Ausdruck einer manifesten koronaren Herzkrankheit. Die Notwendigkeit einer rechtzeitigen, leitliniengerechten Prophylaxe und konsequenten Einstellung zusätzlicher Risikofaktoren wird häufig nicht erkannt. Unabhängig davon erhalten Patienten mit Diabetes mellitus seltener eine medikamentöse oder mechanische Reperfusionstherapie als Nichtdiabetiker. Im ACOS-Register lag der Unterschied bei 63,6 % vs. 75,7 %. [15, 16] Eine Ursache hierfür ist u. a. die Angst vor Blutungskomplikationen nach medikamentöser Thrombolyse, die im Rahmen der durch den Diabetes mellitus verursachten Makro- und Mikroangiopathien bei diesen Patienten gehäuft auftreten sollen. Ein vermehrtes Auftreten von Blutungen wurde jedoch in GUSTO I nicht beobachtet. Diabetiker und Nichtdiabetiker hatten ein ähnlich kleines Risiko für eine intrakranielle Hämorrhagie (0,6 vs. 0,7 % p=n.s.). [11, 14, 111] Das gleichzeitige Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten beeinflusst das Überleben der Patienten mit Diabetes mellitus nach einem Myokardinfarkt zusätzlich negativ.

Veränderungen am Gefäß- und Gerinnungssystem bei Patienten mit Diabetes mellitus

In einer Autopsie Studie aus dem Jahr 2002 hatten 75 % der Diabetiker ohne bekannte bzw. klinisch manifeste KHK eine hochgradige koronare Artherosklerose. Bei mehr als

der Hälfte der analysierten Fälle wurde eine Mehrgefäßbeteiligung festgestellt. Die arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der klinisch unauffälligen Patienten mit Diabetes mellitus waren ähnlich schwerwiegend wie die der Nichtdiabetiker mit klinisch manifester koronarer Herzerkrankung. [112] Dabei bleibt die veränderte und beschleunigte Pathogenese der diffusen Arteriosklerose bei Diabetikern ein komplexes multifaktorielles Geschehen. Die charakteristische Hyperglykämie führt zu Veränderungen auf zellulärem Niveau, die den atherosklerotischen Prozess in der Gefäßwand beschleunigen. Dieser Effekt ist v. a. abhängig von der im Blut vorhandenen Glukosekonzentration und der Zeit ihrer Einwirkung. [113] Es kommt zu einer nichtenzymatischen Glykosylierung und Oxidierung intrazellulärer Proteine, Lipide und Nukleinsäuren sowie extrazellulärer Matrixstrukturen. Die betroffenen Proteine werden zunehmend irreversibel in ihrer Struktur und Funktion verändert, was im Verlauf zu einer Modifizierung intrazellulärer Regulationsmechanismen führt. Intimahyperplasie, eine vermehrte Synthese extrazellulären Matrixkomponenten sowie eine endotheliale Dysfunktion sind die Folge. [114-116]

Zusätzlich zu den endothelialen Wandveränderungen ist bei Patienten mit Diabetes mellitus auch das Gerinnungssystem in seinem Gleichgewicht gestört. Bei diabetischen Patienten wurde eine Größenzunahme der Thrombozyten sowie eine vermehrte Expression von Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptoren auf ihrer Oberfläche beschrieben. [117]. Durch die zusätzlich vermehrte Synthese von Thromboxan A_2 und anderer prothrombotischer Moleküle wie Faktor XII oder von Willebrand Faktor wird eine vermehrte Thrombozytenaggregation verursacht. [118, 119] Gleichzeitig nimmt die Konzentration antagonistisch wirkender endogener Antikoagulantien wie Protein C und Antithrombin III ab, sodass das Hämostasegleichgewicht in Richtung eines prothrombotischen Zustands verschoben wird. [120]

Thrombozyten spielen nicht nur eine wichtige Rolle in der Hämostase. Durch die Präsentation von CD4-Liganden nach ihrer Aktivierung induzieren sie eine Freisetzung von Chemokinen und eine Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Zelloberfläche der Endothelzellen. Die dadurch initiierte Extravasation von Leukozyten am Ort der Thrombusbildung bzw. Gefäßverletzung führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion in der Gefäßwand [121, 122], die durch eine vermehrte Synthese proinflammatorischer Zytokine wie $TNF\alpha$ und IL-1 noch verstärkt wird.

Die Art der Gefäßwandveränderung und die Zusammensetzung der arteriosklerotischen Plaques spielt eine fundamentale Rolle und lässt Rückschlüsse auf das

spätere Ruptur- und Thromboserisiko zu, wobei lipidreiche Plaques mit vermehrter Makrophageninfiltration wesentlich gefährdeter sind als sklerotische Wandveränderungen. In den Gefäßen der Diabetiker findet sich diese risikoreiche Plaquekonstellation besonders häufig. [123, 124]

Inflammation, endotheliale Dysfunktion und die Modifizierung des Hämostasegleichgewichts hin zu einem prothrombotischen Zustand sind die Hauptmechanismen, auf deren Grundlage die akzelerierte, frühzeitige und ausgeprägte Arteriosklerose bei Patienten mit Diabetes mellitus entsteht. Durch sie lassen sich auch die erhöhte Restenose- und Verschlussrate nach perkutaner Angioplastie erklären. [114-116]

Management des akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit Diabetes mellitus

Das Management und die Behandlung der diabetischen Patienten mit einem akuten ST-Elevationsmyokardinfarkt unterscheidet sich nicht vom Vorgehen bei Patienten, bei denen die Diagnose Diabetes mellitus nicht bekannt ist. Mit dem Wissen, dass Diabetiker durch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem akutem Myokardinfarkt gefährdet sind, sollten die etablierten Reperfusionstrategien bei ihnen frühzeitig und konsequent eingesetzt werden. Im „Global utilization of Streptokinase and TPA for occluded coronary arteries in acute coronary syndroms Trial“ (GUSTO I) wurden bei einem Patientengut von 41.000 Patienten verschiedene thrombolytische Therapiestrategien verglichen. Wie auch die Gesamtpopulation profitierten Diabetiker besonders von einer akzelerierten Gabe von Plasminogenaktivatoren und Heparin. Im Vergleich zur Normalpopulation konnten durch die Thrombolyse jedoch pro 1.000 Patienten unter den Diabetikern im Beobachtungszeitraum 37 vs. 15 Leben bei den Nichtdiabetikern gerettet werden. [14] Der Effekt der Lysetherapie war bei Diabetikern und Nichtdiabetikern in der GUSTO I-Studie vergleichbar, die Offenheitsraten in der Kontrollangiographie 90 min nach Lysebeginn unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. [125] Dennoch konnte in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten [11, 126, 127] gezeigt werden, dass Diabetiker mit einer 30 d-Mortalität von 10,5 % vs. 6,2 % im Verlauf von einem signifikant schlechterem Ergebnis betroffen waren, ein Effekt, der nach einem Jahr noch deutlicher zu beobachten war (Diabetes vs. kein Diabetes: 14,5 % vs. 8,9 %, $p < 0,001$).

Trotz ihrer Wirksamkeit werden thrombolytische Substanzen bei Diabetikern seltener angewandt. [16] Die Ursachen dafür sind vielfältig und liegen u. a. auch in einer späte-

ren Präsentation des Patienten bzw. einer verzögerten Diagnosestellung bei häufig atypischer Symptomatik begründet. In der GUSTO-Analyse erhielten sie im Durchschnitt die Lysetherapie 20 min später als Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus. Die schon dadurch bedingte Wirkminderung einer Thrombolysetherapie ist seit langem bekannt. Wie bereits im Kapitel Diabetes mellitus beschrieben, spielt für den zögerlichen Einsatz thrombolytischer Substanzen auch die Angst vor Blutungskomplikationen bei Diabetikern und Patienten in höherem Lebensalter eine Rolle.

In der Literatur ist der Diabetes mellitus als starker Prädiktor für eine verspätete ST-Streckenresolution bzw. für das Versagen einer intravenösen Thrombolysetherapie bekannt. Rescue Interventionen sind in der diabetischen Subpopulation häufiger notwendig. [21, 82, 128]

Die GUSTO V Prüfer veröffentlichten im Jahr 2004 Daten der diabetischen Subgruppe, die den Einsatz einer reduzierten Dosis Reteplase in Kombination mit Abciximab im Vergleich zu einer herkömmlichen Fibrinolysetherapie mit Reteplase allein evaluierten. Diabetiker hatten im Vergleich zu den Nichtdiabetikern weiterhin ein schlechteres Ergebnis. (Mortalität 8,5 % vs. 5,1 % nach 30 d sowie 12,7 % vs. 7,5 % nach einem Jahr) Die Kombinationstherapie brachte für die diabetischen Patienten keinen Überlebensvorteil, sie führte jedoch zu einer signifikanten Reduktion von Reinfarkten sowie Notfallrevaskularisationen. [25]

Nachdem anfängliche Studien zum Einsatz von mechanischen Rekanalisationsmethoden bei Diabetikern eher entmutigende Ergebnisse brachten, hat sich diese Meinung nicht zuletzt nach der Einführung der Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten und der ständigen Verbesserung der perkutanen Interventionsmöglichkeiten gewandelt. In einer Analyse der CAPTIM-Daten ist innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn die primäre PCI der prähospitalen Lyse bei Patienten mit Diabetes mellitus überlegen. Der primäre kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt oder Apoplex nach 30 Tagen lag mit 8,8 % vs. 21,7 % in der PCI Gruppe deutlich niedriger. [21] DANAMI II konnte nachweisen, dass Patienten von einer invasiven Behandlung stärker profitierten, selbst wenn dafür ein Transport in ein bis zu 2 h entferntes Interventionszentrum in Kauf genommen werden musste. Auch bei den 7 % aufgenommenen Diabetikern zeigte die mechanische Rekanalisation eine deutliche Überlegenheit im Gegensatz zur thrombolytischen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes.

Trotzdem haben Diabetiker auch nach ähnlich erfolgreichen Koronarinterventionen im weiteren Verlauf höhere Raten an Restenosen, Reinfarkten und eine deutlich höhere

Krankenhausmortalität als Patienten ohne Diabetes mellitus. [13, 129, 130] Prasad et al. wiesen in einer Analyse der CADILLAC Daten nach, dass auch bei ähnlich erfolgreichen Koronarinterventionen mit TIMI 3 Flussraten Patienten mit Diabetes mellitus postinterventionell häufiger von einer verminderten myokardialen Perfusion und dadurch einer verzögerten ST-Streckenresolution betroffen waren. [131]

Von der Einführung intrakoronarer Stents, die das Outcome aller Patientengruppen deutlich verbesserten [70, 71, 132-134], hat auch die diabetische Subpopulation sehr stark profitiert. Im Vergleich zur Normalpopulation bleibt jedoch das erhöhte Risiko für Restenosen mit häufiger notwendigen Revaskularisationsmaßnahmen bei diesen Patienten erhalten, sodass die Ergebnisse nach erfolgreicher Stentimplantation auch weiterhin hinter den Ergebnissen des nichtdiabetischen Patientenkollektivs zurückbleiben. [12, 132, 133, 135] Dies wird der verstärkten intimalen Wandproliferation zugeschrieben, die durch eine Reizung während der Stentimplantation ausgelöst wird, [116] sowie den prothrombotischen Veränderungen im Gerinnungssystem und der vermehrten vaskulären Entzündungsreaktion der diabetischen Patienten.

Kastrati et al. wiesen 1997 nach, dass der Diabetes mellitus, schmale Gefäßdurchmesser sowie die Applikation multipler Stents als hauptsächliche Risikofaktoren für eine Restenose nach einer Koronarintervention gewertet werden müssen. [136]

In dieser Situation kommen den Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten eine große Bedeutung zu. Gerade bei einem prä- und periinterventionellen Einsatz haben sie ihre Wirksamkeit bewiesen. In einer Metaanalyse von Studien, die den periinterventionellen Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten vs. Placebo verglichen und insgesamt 1.462 Diabetiker und 5.072 Patienten ohne Diabetes mellitus einschlossen, wurde im Jahr 2000 festgestellt, dass durch Abciximab die Einjahresmortalität der Diabetiker auf das Level der mit Placebo behandelten Nichtdiabetiker gesenkt werden konnte. [32, 137] Bemerkenswert war v. a., dass gerade bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus die Notwendigkeit von wiederholten Interventionen bei frühen Restenosen reduziert werden konnte. Die Kombination aus Stenting und Glykoprotein IIb/IIIa Antagonist war bei Patienten mit Diabetes mellitus in der EPISTENT-Analyse besonders erfolgreich. [138]

Auch der Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents hat in der Behandlung der Diabetiker einen Überlebensvorteil durch die langfristige Reduktion der Restenoserate gebracht und führt so wie die Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten zu einem teilweisen Angleich der Mortalität zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern. Die Reduktion der

Postimplantations-Intimahyperplasie spielt hierbei eine große Rolle. Durch die Implantation von drug eluting stents (Sirolimus) konnte in der Subgruppenanalyse der Diabetiker in der SIRIUS-Studie das Notwendigwerden einer erneuten Intervention am Infarktgefäß von 22,3 % auf 6,9 % reduziert werden. [139] Auch in TAXUS 4 profitierten die Patienten mit Diabetes mellitus deutlich von einer Implantation paclitaxelbeschichteter Stents. [140]

Gesamtgruppenvergleich der Patienten mit Diabetes mellitus

Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus in der Gesamtpopulation

In das Register des Unfallkrankenhauses wurden 662 konsekutive Patienten mit einem akuten ST-Elevationsinfarkt eingeschlossen. Der Anteil der Diabetiker an der Gesamtpopulation liegt, vergleichbar mit den Daten anderer Register, bei 23,3 %. [15, 83, 94, 95, 141] Von ihnen wurden 29,9 % mit einer Facilitated PCI und 70,1 % mit einer primären Herzkatheterintervention behandelt. Dies entspricht der Aufteilung der Gesamtpopulation auf die zwei Behandlungszweige.

Konkordant mit anderen Studien [6, 129] zeigt auch die Analyse der vorliegenden Registerdaten, dass die Diagnose Diabetes mellitus häufiger mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren vergesellschaftet ist. Die Diabetiker hatten zudem ein signifikant höheres Durchschnittsalter (66,4 vs. 58,9 Jahre, $p < 0,0001$).

In der Literatur wird wiederholt festgestellt und kritisiert, dass Patienten mit Diabetes mellitus später und seltener einer Reperfusionstherapie zugeführt werden. [16, 109] Im Register des ukb erhielten alle Patienten, die sich mit einem akuten Myokardinfarkt im ukb vorstellten bzw. via Notarzt vorgestellt wurden, eine Reperfusionstherapie. Die Diagnose Diabetes mellitus spielte bei der Entscheidung zwischen den beiden Therapieoptionen keine Rolle. Auch ist die Diagnose in der Akutsituation dem behandelnden Arzt nicht immer bekannt. Mit 20,6 % in der Facilitated PCI Gruppe vs. 24,6 % in Primär-PCI Gruppe ist der Anteil der Diabetiker in den beiden Behandlungsgruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied. Im Rahmen einer verminderten Schmerzwahrnehmung ist der Myokardinfarkt oftmals erstes Symptom einer fortgeschrittenen ischämischen Herzerkrankung. In den Daten des ukb-Registers kommt dies durch eine statistisch signifikant höhere Rate an initialen kardiogenen Schocks in der Gruppe der Diabetiker (26,6 % vs. 16,5 %, $p < 0,01$) zum Ausdruck. Dies entspricht den Daten in der Literatur,

wo Diabetiker ca. zweimal häufiger als Nichtdiabetiker im Rahmen des akuten Myokardinfarkts einen kardiogenen Schock ausbilden. [142] Mit ursächlich hierfür ist, dass Diabetiker häufiger von einer diffusen und höhergradigen koronaren Mehrgefäßerkrankung betroffen sind. Zusätzlich spielt in diesem Zusammenhang auch die spätere Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe aufgrund der eingeschränkten Schmerzwahrnehmung für den schlechteren Zustand bei Präsentation eine Rolle. Im Verlauf waren die Diabetiker dann auch von einer signifikant schlechteren mittleren linksventrikulären Funktion (47,1 % vs. 51,1 %, $p < 0,01$) betroffen. Laborchemisch ließen sich in der diabetischen Subpopulation initial signifikant höhere CK-Werte nachweisen. Nach den Daten des ukb sind die Patienten mit Diabetes mellitus somit bei Präsentation im Vergleich zu ihren nichtdiabetischen Mitpatienten in einer deutlich risikobehafteteren Situation.

In der Krankenhaus- und in der 180d-Mortalität sind die Ergebnisse der Diabetiker hinter denen der Patienten ohne einen bekannten Diabetes mellitus zurückgeblieben (11,7 % vs. 5,9 % Krankenhausmortalität, 15,1 % vs. 9,7 % 180d-Mortalität). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen erreichte für die Frühmortalität einen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch bei Betrachtung der 180d-Mortalität ließ sich bei einem $p = 0,065$ keine statistische Signifikanz mehr feststellen. Zu diesem Zeitpunkt haben sich beide Patientengruppen in der Mortalität angeglichen. Auffällig bleibt jedoch, wie sehr sich die beiden Patientengruppen im Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Tod oder MACE für den Krankenhausaufenthalt unterscheiden. Hier waren die Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus doppelt so häufig betroffen wie ihre nichtdiabetischen Mitpatienten. Insbesondere unterschieden sie sich im Auftreten eines Reinfarkts. Durch die Verwendung von Stents sowie die standardmäßige Applikation von Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten hat sich das Ergebnis der Diabetiker nach PCI in den letzten Jahren verbessert. [133] Marso et al. konnten in der EPISTENT-Studie mit 491 Diabetikern, die eine koronare Intervention erhielten, zeigen, dass der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Reintervention am Infarktgefäß nach 6 Monaten durch die Kombination aus Stent und Abciximab im Vergleich zu Stent und Placebo sowie PTCA und Abciximab deutlich reduziert werden konnte (13,0 % vs. 25,2 % vs. 23,4 %). [138] Im ukb Register wurden Stents zur Stabilisierung des Gefäßdiameters bei den Patienten in beiden Patientenpopulationen statistisch signifikant unterschiedlich häufig eingesetzt (Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus: 70,2 % vs. 75,3 %, $p < 0,05$). Gerade bei einem Patientenkollektiv mit erhöhtem Restenoserisiko wie die diabetische Subpopulation ist eine Optimierung der Koronarintervention hin zu einem routine-

mäßigem Einsatz von Stents von großer Bedeutung. Insbesondere die Einführung der drug eluting stents wird die Restenoseraten zukünftig weiter senken und die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern weiter reduzieren. [143, 144]

Auch im ACOS-Register, in dem 7.717 Patienten mit akutem STEMI behandelt wurden, liegt die Frühmortalität der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus deutlich über den Ergebnissen der Nichtdiabetiker (13,4 % vs. 8,0 %, $p < 0,001$). Die Daten des Berliner Herzinfarktregisters bestätigen den Trend zu schlechteren Ergebnissen in der Krankenhausmortalität für die diabetische Subpopulation. Ebenso wie die Daten des ACOS-Registers lag auch die Gesamt-Berliner Frühmortalität mit 17,3 % für die Diabetiker vs. 9,3 % für die Nichtdiabetiker ($p < 0,001$) oberhalb der Ergebnisse des Infarktregisters des Unfallkrankenhauses. Von einer konsequenten, frühestmöglichen mechanischen oder kombinierten medikamentös-mechanischen Rekanalisation in einem spezialisierten Zentrum profitierten im Vergleich zu den multizentrischen Registern alle Patientengruppen deutlich, so auch die Diabetiker.

Eine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich der Diabetiker und der Nichtdiabetiker wurde in den Daten des ukb-Registers jedoch nur im Vergleich der Frühmortalität erreicht. Bei wesentlich kleineren Fallzahlen im Vergleich anderen regionalen Infarktregistern spielt die geringere Gruppengröße in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle. Die von Gitt et al. veröffentlichten Daten des MITRA-Registers, in dem 8.206 konsekutive Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt analysiert wurden, zeigten auch im Langzeit-Follow up (im Mittel 17 Monate) eine fast verdoppelte Mortalität der Diabetiker gegenüber den Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus. Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Apoplex wurde bei 25,8 % der Diabetiker vs. 15,8 % der Nichtdiabetiker beobachtet. [141]

Bei Betrachtung der Mortalität unter Ausschluss der Patienten, die initial noch vor Erreichen des Krankenhauses bzw. bis zu 15 min nach Ankunft in der Rettungsstelle einen kardiogenen Schock entwickelt haben oder reanimationspflichtig wurden, gleichen sich die Ergebnisse des Herzinfarktregisters des Unfallkrankenhauses Berlin zwischen den beiden Gruppen sehr stark an. Liegen die Zahlen bei der Krankenhausmortalität bei 0,9 % vs. 1,4 % (Diabetes mel. vs. kein Diabetes mel.), so zeigt sich nach Ende des Follow ups eine 180d-Mortalität von 4,5 % vs. 3,8 %. Die Exzessmortalität der Patienten mit Diabetes mellitus kommt somit vor allem durch die Patienten zustande, die sich bereits vor Therapiebeginn im kardiogenen Schock befanden. Ein Nachteil für die Diabeti-

ker kann nach Ausschluss der initial instabilen Patienten in diesem Register nicht mehr nachgewiesen werden. Bei vergleichbaren Einschlusskriterien im Vergleich zu anderen Registern liegt ein Grund möglicherweise in den unterschiedlichen Behandlungsstrategien. Durch die aggressivere, an verschiedenen Punkten ansetzende rekanalisierende Therapie besteht hier eine deutliche Risikoreduktion für die Patienten mit Diabetes mellitus. Nach dem Konzept des ukb hat jeder Patient die schnellstmögliche revaskularisierende Therapie erhalten. In Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Präsentation sowie der logistischen Verfügbarkeit einer mechanischen rekanalisierenden Therapie, wurde in jedem Fall die optimale Infarkttherapie durchgeführt.

Facilitated PCI – Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus

223 Infarktpatienten wurden mittels Facilitated PCI versorgt. Nach einer vorausgegangenen kombinierten Thrombolyse mittels Fibrinolytikum und Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten wurde bei allen Patienten dieser Gruppe nach dem oben beschriebenen Therapiekonzept innerhalb von 24 h eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Diagnose eines Diabetes mellitus war bei 20,6 % der Patienten bekannt. Die Unterschiede in den demographischen Daten zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus blieben auch in diesem Gruppenvergleich bestehen. Höheres Lebensalter und weibliches Geschlecht waren in der diabetischen Subpopulation signifikant häufiger vertreten.

Die Kombilysetherapie war in 70,0 % der Fälle erfolgreich. Dabei verhielten sich die beiden Patientengruppen unterschiedlich. Bei den Diabetikern war eine Rescue Intervention bei 41,3 % vs. 27,1 % ($p=n.s.$) bei den Nichtdiabetikern notwendig.

Die Daten in Bezug auf die Notwendigkeit einer Rescue Intervention gehen in der Literatur weit auseinander. Im Register des Unfallkrankenhauses Berlin wurde die Resolution der ST-Streckenveränderung um 2/3 sowie eine deutliche Rückbildung der thorakalen Beschwerden innerhalb von 60 min als Kriterien für eine erfolgreiche Lysetherapie verwendet. Bei fraglichen Befunden sowie bei zeitnaher Verfügbarkeit des Herzkatheterlabors wurde die Indikation zur Rescue Intervention großzügig gestellt. Das Vorhandensein eines hauseigenen Katheterlabors mit 24h Bereitschaft ist in diesem Zusammenhang ein Vorteil, der nicht in jeder Klinik zur Verfügung steht. Bonnefoy et al. verglichen in der CAPTIM-Studie die prähospital Lyse mit der primären PCI. Bei 26 % der Patienten der Lyse Gruppe war eine Rescue PCI nach einem Versagen der Throm-

bolyse notwendig. Unter der Bedingung, dass die Möglichkeit einer Notfallintervention bei eventuellem Lyseversagen besteht, das heißt, dass ein Transfer eines jeden Patienten nach stattgehabtem Myokardinfarkt in ein primäres Interventionszentrum erfolgt, liefert die primäre Thrombolyse im Vergleich zur primären PCI ein gleichwertiges Resultat in Bezug auf die Frühmortalität. [19]

Insbesondere ist für die betroffenen Patienten von Vorteil, wenn durch ein schnelles Erreichen eines TIMI 3 Flusses im Infarktgefäß eine vollständige Wiederherstellung der koronaren Perfusion erreicht wird. [60, 145] Die Effektivität und Wirksamkeit der medikamentösen Thrombolyse resultiert in einem verminderten myokardialen Zelluntergang. Dong et al. wiesen in einer Analyse im Jahr 2002 szintigraphisch nach, dass eine frühe ST-Streckenresolution im EKG mit einem verminderten myokardialen Zelluntergang korreliert. [146] Die Daten einer Analyse von Zairis et al. aus dem Jahr 2004 verzeichneten ein erhöhtes Risiko für ein Thrombolyseversagen bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus, was gleichzeitig mit einem schlechteren Ergebnis nach ST-Streckenelevationsinfarkt für dieses Patientenkollektiv korrelierte. [128] Bonnefoy et al. konnten in der Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus im CAPTIM-Trial zeigen, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung die Diabetiker fast doppelt so häufig einer Rescue PCI zugeführt werden mussten. (41,4 % vs. 23,5 %, $p=0,01$) [21] Patienten mit Diabetes mellitus haben eine vermehrte Plättchenaktivität, das Gleichgewicht im Gerinnungssystem ist durch eine vermehrte Produktion prokoagulativer Faktoren sowie einer verminderten intrinsischen Fibrinolyse in Richtung eines prothrombotischen Zustands verschoben. Die Daten dieses Registers, aber auch der CAPTIM Subanalyse geben den Eindruck, dass eine medikamentöse Thrombolyse in diesem Setting weniger erfolgreich angewandt werden kann. Jedoch reichen die kleinen Fallzahlen hier nicht zu einer eindeutigen Aussage. In der TAMI-Studie, wie auch in der angiographischen Subanalyse aus der GUSTO-Studie, zeigten sich ähnliche Wiedereröffnungsraten bei Diabetikern und Nichtdiabetikern nach medikamentöser Thrombolyse. [11, 127] Dies war auch das Resultat einer Metaanalyse aus dem Jahr 2002. Trotz vergleichbarer TIMI Flüsse verzeichnete sie jedoch eine verminderte ST-Streckenresolution bei der diabetischen Subgruppe, was als Zeichen einer verminderten mikrovaskulären Perfusion interpretiert wurde und eine Erklärung für schlechtere Ergebnisse für diese Patientensubgruppe nach einer Thrombolysetherapie liefern kann. [147] Im Register des Unfallkrankenhauses wurde durch die vorangegangene medikamentöse Thrombolysetherapie zum Zeitpunkt der Koronarintervention TIMI 3 Flüsse bei 52,2 % der Diabetiker im Gegensatz zu

60,5 % der Nichtdiabetiker erreicht. Die Ergebnisse liegen im Bereich vergleichbarer Daten in der Literatur, wo innerhalb von 90 min TIMI III Flüsse bei 56–76 % der vorbehandelten Patienten erreicht werden konnten. [24, 35]

Im Vergleich der Herzkatheterdaten der zwei Patientenpopulationen ließen sich keine linksventrikulären Funktionsunterschiede nachweisen. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion in der Patientengruppe, die mittels Facilitated PCI versorgt wurde, lag mit 50,7 % vs. 53,4 % (Diabetiker vs. Nichtdiabetiker) auch oberhalb der Werte der Primärkatheterpatienten (im Mittel 48,9 %). Der hohe Anteil von Mehrgefäßerkrankungen in der diabetischen Subpopulation rechtfertigt den therapeutischen Ansatz einer kurzfristigen Herzkatheterintervention, auch nach einer erfolgreichen Thrombolysetherapie (76,1 % vs. 65,5 % bei den Nichtdiabetikern).

Nachdem im Vergleich der Behandlungszweige der Gesamtpopulation eine nach vorgegangener Lysetherapie nur gering erhöhte Komplikationsrate in der Facilitated PCI Gruppe erreicht wurde, unterscheiden sich die unerwünschten Ereignisse für Diabetiker und Nichtdiabetiker in der Facilitated PCI Gruppe deutlich. Wie aus vorhergegangenen Studien bereits bekannt ist, wurden auch im Register des ukb bei Diabetikern Blutungen mit 4,4 % häufiger verzeichnet als bei ihren nichtdiabetischen Mitpatienten (1,7 %). Dabei handelte es sich in einem Fall in der diabetischen Subpopulation bzw. in 2 Fällen der Nichtdiabetiker um Blutungen im Bereich der Punktionsstelle. Zur Vermeidung dieser Blutungen wurden im ukb routinemäßig Gefäßverschlusssysteme verwendet. Auch die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe war nicht mit erhöhten Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle verbunden. Intrakranielle Blutungen wurden nicht beobachtet. Erfreulich ist, dass sich beide Patientengruppen im Auftreten von Reinfarkten (2,2 % vs. 2,3 %) nach ihrem stattgehabten ST-Elevationsinfarkt nicht unterscheiden. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Ergebnissen der nichtdiabetischen Subpopulation der CAPTIM-Analyse, wo ein Reinfarkt bei 2,3 % der Nichtdiabetiker, jedoch bei 6,3 % der Diabetiker beobachtet werden musste. Im Unterschied zum Register des Unfallkrankenhauses wurden in der CAPTIM-Analyse Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten nicht routinemäßig verwendet. Schwere Blutungen traten auch in dieser Studie mit 3,2 % vs. 1,0 % bei Diabetikern vermehrt auf, ein Unterschied, der jedoch, wie auch im Register des Unfallkrankenhauses Berlin, keine statistische Signifikanz erreichte. [21]

Die Diabetiker in der Facilitated PCI Gruppe hatten im Vergleich zu den Patienten ohne diese Diagnose eine erhöhte Krankenhausmortalität von 15,2 % vs. 7,9 % ($p=n.s.$).

Auch in der 6-Monatsmortalität blieb dieser Unterschied mit 17,4 % vs. 9,6 % bestehen ($p=n.s.$). Mit ursächlich hierfür ist u. a. die fast verdoppelte Rate an ineffektiven Thrombolyse- bzw. Lyseversagern unter den diabetischen Patienten, die zu einer späteren Wiedereröffnung des infarktverursachenden Gefäßes führte. Zusätzlich wurde im Vergleich zu der nichtdiabetischen Subpopulation mit der medikamentösen Thrombolyse im Mittel später begonnen (3:54 h \pm 4:20 h vs. 2:06 h \pm 2:10 h). Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus waren außerdem initial häufiger im kardiogenen Schock. Der Nachteil der diabetischen Subpopulation, der sich in diesen im Vergleich deutlich schlechteren Ausgangsbedingungen widerspiegelt, setzte sich im Verlauf in einer höheren Infarkt mortalität fort. Unter Ausschluss der sich bereits initial im kardiogenen Schock befindlichen Patienten liegt die Krankenhaus- sowie die 6-Monatsmortalität bei 3,1 % vs. 1,4 % ($p=n.s.$) und damit unter den Ergebnissen randomisierter Studien, die diese Patienten im Allgemeinen nicht betrachten (siehe oben).

Bei Betrachtung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Reinfarkt, transfusionspflichtiger Blutung und Apoplex für den Krankenhausaufenthalt blieben die Unterschiede zwar ohne statistische Signifikanz, es zeigte sich jedoch auch hier ein Trend zu einem Nachteil für Patienten mit Diabetes mellitus. (17,4 % vs. 10,2 %) Wichtigste Komponente war hier die Frühmortalität sowie die vermehrten Blutungskomplikationen in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus.

Die statistische Analyse ergab auch bei deutlichen Unterschieden in den absoluten Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunktanalysen. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Subgruppenanalyse kann dies jedoch nicht uneingeschränkt im Sinne einer Gruppengleichheit interpretiert werden. Endgültige Aussagen können erst nach Analyse größerer Fallzahlen getroffen werden.

Primär-PCI - Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus

Bei 439 Patienten wurde eine primäre Herzkatheterintervention zur Behandlung ihres akuten ST-Hebungsinfarkts durchgeführt. 108 (24,6 %) hatten einen Diabetes mellitus. Wie bereits für das Gesamtkollektiv beschrieben, waren in der diabetischen Subgruppe Frauen und Patienten mit einem Alter von mindestens 75 Jahren überrepräsentiert. Bei statistisch nicht signifikant unterschiedlicher Verteilung der Infarktlokalisation und vergleichbarer CK-Werte hatten Diabetiker eine signifikant schlechtere linksventrikuläre Funktion als ihre nichtdiabetischen Mitpatienten (45,7 % vs. 49,9 %, $p<0,05$). Ursachen

hierfür, wie z. B. ein höherer Anteil an koronaren Mehrgefäßkrankungen sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit konsekutiv erhöhter Wahrscheinlichkeit, schon früher einen ischämisch getriggerten myokardialen Zelluntergang erlitten zu haben, sind bereits in den vorherigen Abschnitten ausführlich diskutiert worden.

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurde eine Intervention bei 92,5 % der Diabetiker und bei 92,1 % der Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus durchgeführt. Bei der Betrachtung der durchgeführten Revaskularisierungen fällt jedoch auf, dass bei den Patienten mit Diabetes mellitus die Indikation zur Versorgung mittels aortokoronarem Bypass fast doppelt so häufig gestellt wurde, wie bei den Patienten ohne diese Diagnose (9,3 % vs. 5,2 %). Dies ist auf die stärker ausgeprägten Arteriosklerose mit langstreckigen bzw. diffusen Gefäßstenosen im Rahmen einer koronaren Mehrgefäßkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus zurückzuführen. In der Literatur ist die koronare Bypassoperation lange als die Revaskularisationsmöglichkeit der Wahl bei dieser Patientengruppe angesehen worden. Auch wenn Diabetiker von einem erhöhten peri- und postoperativen Mortalitätsrisikos betroffen sind, konnten Studien wie EAST oder BARI im Vergleich zur PTCA vergleichbare Überlebensraten nach 5 Jahren für beide Behandlungsgruppen nachweisen. In der Angioplastiegruppe waren jedoch im Intervall signifikant mehr Revaskularisierungen notwendig. Im Zuge der Weiterentwicklung der PCI Technologie mit der Einführung des routinemäßigen Stentings sowie der Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten haben sich die langfristigen Offenheitsraten bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil in der letzten Zeit deutlich verbessert. Die Ergebnisse der Studien, die die aortokoronare Bypassoperation mit dem Stenting und der PCI vergleichen, sind in der Literatur jedoch nicht einheitlich. Während die ERACI II Prüferärzte einen Vorteil für PCI und Stenting zeigen konnten, war dies in anderen Arbeiten nicht so eindeutig. [148, 149] Im 1-Jahres-Follow up des ARTS Trials [150] lag das ereignisfreie Überleben bei den Diabetikern der Stenting Gruppe bei 63,4 % vs. 84,4 % in der Bypass Gruppe. Dieses Ergebnis wurde auch in dieser Studie durch die bekannt erhöhte Rate von notwendigen erneuten Interventionen der primär betroffenen Gefäße in der PCI Gruppe verursacht. Nach einem Jahr zeigte sich in der PCI Gruppe eine verdoppelte Rate an Tod und Reinfarkt im Vergleich zu dem Patientenkollektiv, das mittels aortokoronarer Bypassoperation versorgt wurde. Da die ersten Erfahrungen mit den drug eluting stents viel versprechende Ergebnisse mit deutlich verminderten Restenoseraten für Patienten mit Diabetes mellitus zeigen, sind weitere randomisierte Studien nötig, um die heutige state of the art PCI mit der aortokoronaren

Bypassoperation als Revaskularisationstherapie für Patienten mit Diabetes mellitus zu vergleichen. Dies wird momentan unter anderem in der CARDia-Studie durchgeführt. Bei der Analyse der Krankenhaus- und der 180-Tage-Mortalität fallen statistisch signifikant schlechtere Werte für die diabetische Subpopulation ins Auge. Mit Ergebnissen von 10,2 % vs. 4,8 % ($p < 0,05$) waren die Diabetiker in der PCI Gruppe von einer verdoppelten Kurzzeitmortalität nach ihrem akuten ST-Elevationsinfarkt betroffen. Bei der Betrachtung des kombinierten Endpunkts aus Tod, Reinfarkt, Blutung und Apoplex blieben die Unterschiede zwischen den zwei Patientenkollektiven weiterhin bestehen. Mit 19,4 % vs. 8,2 % ($p < 0,01$) waren die Patienten mit Diabetes mellitus deutlich benachteiligt. Insbesondere erlitten sie mit 8,3 % vs. 2,1 % statistisch signifikant häufiger einen Reinfarkt. Das Auftreten von transfusionsbedürftigen Blutungen oder Apoplex unterschied sich in beiden Gruppen nicht (Blutung: 2,8 % vs. 2,4 %, $p = n.s.$; Apoplex: 0,9 % vs. 0,3 %, $p = n.s.$). Die Unterschiede in den Ergebnissen entstehen auch in diesem Gruppenvergleich v. a. durch eine erhöhte Frühmortalität sowie durch das Auftreten eines Reinfarkts bzw. einer erneuten Notwendigkeit der Revaskularisierung des Infarktgefäßes.

Bei Betrachtung der 6-Monatsmortalität im Infarktregister des ukb nimmt der Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven, die primär mittels PCI versorgt wurden, ab. Die Diabetiker sind jedoch weiterhin von einem schlechterem Ergebnis betroffen (14,2 % vs. 9,8 %, $p = n.s.$). Bei der Analyse der Daten unter Ausschluss der Patienten, die sich bereits initial im kardiogenen Schock befanden, ergibt sich eine Mortalität von 0,0 % vs. 1,4 % (Frühmortalität) bzw. von 5,1 % vs. 5,1 % nach 180 Tagen. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Patienten mit Diabetes mellitus in der Primär-PCI Gruppe an den Folgen des Myokardinfarkts innerhalb der folgenden 6 Monate zu versterben, lässt sich aus den aktuellen Daten im Rahmen des Infarktregisters des Unfallkrankenhauses Berlin nicht ersehen.

Diabetes mellitus – Facilitated PCI vs. Primär-PCI

Unter den Patienten im Register des Unfallkrankenhauses Berlin waren 154 Diabetiker mit einem akuten ST-Streckenelevationsinfarkt. Die Aufteilung dieser Patientensubpopulation auf die beiden Behandlungszweige ist mit der Verteilung der Gesamtpopulation des Registers des ukb vergleichbar. Beide Populationen unterscheiden sich in den demographischen Daten nicht. Die Patienten in der Primär-PCI Gruppe wiesen

jedoch eine wesentlich stärker ausgeprägte koronare Herzerkrankung auf. Der Anteil der Mehrgefäßerkrankungen lag bei 76,1 % in der Facilitated PCI Gruppe und bei 91,7 % in der Primär-PCI Gruppe. Die Patienten mit einem Lebensalter von mindestens 75 Jahren wurden signifikant häufiger mittels Herzkatheterintervention ohne vorhergehende Lyse versorgt, dies entspricht auch den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Auch wenn die Kombilyse bei Diabetikern im Vergleich zu ihren nichtdiabetischen Mitpatienten weniger effektiv erschien und bei ihnen eine höhere Anzahl von Rescue Interventionen im Vergleich zu den Nichtdiabetikern notwendig war, haben die Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus von der medikamentösen Vorbehandlung dennoch profitiert. Im Vergleich der Herzkatheterdaten der beiden Patientenkollektive konnten in der mittels Lyse vorbehandelten Patientengruppe signifikant häufiger TIMI 2 und 3 Flüsse zum Zeitpunkt der Herzkatheterdiagnostik beobachtet werden. (76,1 % vs. 38,9 %, $p < 0,0001$) In der Facilitated PCI Gruppe zeigte sich in der nachfolgend durchgeführten Herzkatheteruntersuchung eine verbesserte linksventrikuläre Funktion. Die mittlere EF lag mit 50,7 % deutlich oberhalb des Mittelwerts des primär interventionell versorgten Vergleichskollektivs (45,7 %).

Diabetiker sind ein Patientengut, bei dem eine frühe Lysetherapie aus Angst vor einem erhöhten Blutungsrisiko traditionell eher zurückhaltend eingesetzt wird. Die Daten dieses Registers können diese Befürchtungen im klinischen Alltag nicht bestätigen. Eine Katheteruntersuchung nach stattgehabter Thrombolyse ist mit einem nur gering erhöhten Blutungsrisiko für diese Patienten behaftet (4,4 % vs. 2,8 % ($p = n.s.$)). Es traten jedoch keine intrakraniellen Blutungen auf. Im Gegenteil zeigte sich ein Trend zu geringeren Komplikationen. Im Besonderen traten bei den Diabetikern ohne vorgeschaltete Thrombolysetherapie in der Primär-PCI Gruppe im Vergleich häufiger Reinfarkte auf (2,2 % vs. 8,3 %, $p = n.s.$). Aufgrund dieser Daten lässt sich vermuten, dass eine medikamentöse Thrombolyse das bei Diabetikern zu einem prothrombotischen Zustand verschobenen Gerinnungssystem positiv beeinflusst. Auch wenn die Thrombolyse bei diesem Patientenkollektiv im Vergleich zur Normalpopulation weniger effektiv in der Wiedereröffnung des Infarktgefäßes zu sein scheint, hat sie doch für die Diabetiker in dieser Analyse die Anzahl der Reinfarkte und Reinterventionen während des Krankenhausaufenthaltes reduziert.

In beiden diabetischen Subgruppen wurden Stents mit gleicher Häufigkeit implantiert (71,7 % vs. 69,5 %). Es sollte jedoch Ziel sein, diesen Anteil zukünftig weiter zu steigern. In der EPISTENT-Analyse von Marso et al. war insbesondere die Kombination

aus Stenting und Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockade wie bereits beschrieben mit einer signifikanten Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert. [138] Für die Patienten mit Diabetes mellitus mit einem im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhten Restenoserisiko nach erfolgreicher Koronarintervention ist dies von besonderer Bedeutung.

Die Analyse der diabetischen Subgruppe der CAPTIM-Studie, in der 103 Diabetiker und 731 Nichtdiabetiker innerhalb von 6 Stunden nach stattgehabten Myokardinfarkt zu primärer Herzkatheterintervention oder prähospitaler Lyse und nachfolgendem Transfer in ein Interventionszentrum randomisiert wurden, zeigte einen Trend zu besseren Resultaten in der Primär-PCI Gruppe. Im Gegensatz zum Register des Unfallkrankenhauses wurden die prähospital lysierten Infarktpatienten jedoch nur im Falle eines Lyseversagens interveniert. Die Patienten, die initial mittels prähospitaler Lyse behandelt wurden, waren von einer höheren Mortalität (13,0 vs. 5,3, $p=0,29$) betroffen, jedoch erreichte der Gruppenunterschied auf Grund der geringen Fallzahlen keine statistische Signifikanz. [21] Im Register des ukb lassen sich diese Daten bestätigen. Der primäre Endpunkt, die Krankenhaus- sowie die Mortalität nach 180 Tagen Follow up blieb im Gruppenvergleich ohne statistisch signifikanten Unterschied, lag jedoch in der Facilitated PCI Gruppe etwas höher mit 15,2 % vs. 10,2 % für die Krankenhaus- und 17,4 % vs. 14,2 % für die 180d-Mortalität. Eine Analyse unter Ausschluss der initial instabilen Patienten ergibt eine Mortalität von 3,1 % vs. 0 % für den Krankenhausaufenthalt, sowie 3,1 % vs. 5,1 % für das Follow up. Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt, Blutung und Apoplex lag bei 17,4 % vs. 19,4 % und ist mit den Zahlen anderer Register und Studien vergleichbar. [21, 25, 151]

Diskussion der Methode

Die klinische Forschung lebt von der Durchführung randomisierter Studien, um vergleichbare Daten unter vorurteilsfreien Behandlungsbedingungen zu erzeugen und verschiedene Behandlungsmethoden miteinander zu vergleichen. Meist handelt es sich um Multizenterstudien, die in großen Zentren mit optimaler Ausstattung und spezialisiertem Personal durchgeführt werden. Die Patienten werden nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Diese Studien spiegeln so jedoch nicht den klinischen Alltag wieder. Nur etwa jeder zweite Patient erhält nach einem stattgehabten Myokardinfarkt

eine Reperfusionstherapie. Registerdaten zeigten weiterhin, dass nur 36 % der betroffenen Patienten in Häusern mit spezialisierten kardiologischen Fachabteilungen und der Möglichkeit zur PCI versorgt werden. [67]

Diese Arbeit beruht auf der Analyse der Daten des Herzinfarktregisters des Unfallkrankenhauses Berlin. Durch den konsekutiven Einschluß aller behandelten Patienten mit einem akuten ST-Elevationsmyokardinfarkt wurden Daten gesammelt, die direkt den klinischen Alltag des Einzugsgebietes des ukb mit seinem typischen Patientenprofil widerspiegeln.

Die Klassifizierung eines Patienten als Diabetiker wurde in den meisten Fällen anhand der Anamnese bzw. der Medikation vorgenommen. Taubert et al. konnten jedoch zeigen, dass in der Gruppe der Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung weitere 17,9 % der Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus eine Glucosetoleranzstörung oder einen manifesten Diabetes mellitus aufweisen. [152] Die Gruppe der Diabetes mellitus Patienten ist mit diesem Wissen im gesamten Register als größer anzunehmen. Ein Anteil von 23,3 % Diabetikern ist jedoch vergleichbar in anderen Registern und randomisierten Studien zu finden. [15, 83, 94, 95] Bartnik et al. zeigten bei einem Patientenkollektiv von 168 Patienten, dass eine gestörte Glukosetoleranz neben einem vorangegangenen Myokardinfarkt der stärkste Prädiktor für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis war. [153] Die Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz ist im klinischen Alltag relativ unkompliziert zu stellen. Um Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu identifizieren und bei ihnen eine sinnvolle Sekundärprophylaxe durchzuführen, sollte ein Screening für Diabetes mellitus bei allen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und insbesondere nach einem akuten Myokardinfarkt durchgeführt werden. Dies wird in der klinischen Routine des ukb bereits umgesetzt, innerhalb des Registers wurden diese Daten jedoch nicht systematisch seit dem Beginn der Dokumentation erfasst. Fehlklassifizierungen bei unerkanntem Diabetes mellitus sind somit nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.

Im Zeitraum der Datenerfassung des Infarktregisters (1/1999 – 5/2003) wurden Gefäßendoprothesen nur in $\frac{3}{4}$ der Akutinterventionen verwendet. Bei einer routinemäßigen Stentimplantation bietet sich hier ein Potential, um zukünftig die Raten für unerwünschte Ereignisse wie Reinfarkt, Reintervention oder Tod weiter zu reduzieren. In den letzten Jahren ist außerdem eine neue Generation von Stents auf den Markt gekommen. Drug eluting stents haben das Restenoserisiko in allen Patientengruppen deutlich reduziert. Studien haben mehrfach gezeigt, dass die erhöhte Restenoserate bei Diabetikern v. a.

auf eine vermehrte Intimahyperplasie zurückzuführen ist, die durch die drug eluting stents effizient reduziert wird. [144, 154] Gerade die Patienten mit Diabetes mellitus profitieren von den Fortschritten in der interventionellen Therapie, sodass bei routinemäßigem Einsatz von medikamentfreisetzenden Stents eine weitere Verbesserung der Ergebnisse für Patienten mit diesem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil zu erwarten ist. Drug eluting stents sind im Rahmen dieses Registers nicht zum Einsatz gekommen. Die Facilitated PCI Gruppe wurde mit dem Ziel eines besonders frühen Therapiebeginns konzipiert. Die Facilitation wurde jedoch bei ca. 40 % der Patienten erst intrahospital begonnen. Auch hier bietet sich ein Potential, durch eine frühere Diagnosestellung und somit früheren Therapiebeginn das Zeitintervall bis zur Reperfusion zu minimieren und das outcome für den betroffenen Patienten weiter zu verbessern.

Im Rahmen einer invasiven Koronardiagnostik und -intervention spielen Restenosen, Stentthrombosen sowie die Progression der koronaren Herzerkrankung bei einem Patientenklintel mit steigender Lebenserwartung und früherer Manifestation einer koronaren Herzerkrankung eine große Rolle. Im Follow up des ukb-Registers wurden Reinfarkte, erneute Krankenhausaufenthalte oder eine bei erneuten Beschwerden notwendige Rekoronarintervention nicht erfasst.

Trotz teilweise deutlicher Unterschiede in den Daten haben die statistischen Analysen dieses unizentrischen Registers nur selten eine statistische Signifikanz ergeben. Eine definitive Aussage ist bei der relativ kleinen Fallzahl somit schwierig. Eine Evaluation der Facilitated PCI im Rahmen einer großen multizentrischen Analyse – der FINESSE-Studie – wird derzeit durchgeführt. Insbesondere für die diabetische Subgruppe gibt es aktuell keine suffizienten Daten.

Fazit

Zusammenfassung der Daten

Zusammenfassung der Daten der Gesamtpopulation in % (n)				
		KH-Mortalität	Komb. Endpunkt KH	6-Monatsmortalität
Gesamtgruppe				
	Facilitated PCI	9,4 (21)	11,7 (26)	11,2 (25)
	n=223	n.s.	n.s.	n.s.
	Primär-PCI	6,2 (27)	10,9 (48)	10,9 (47)
	n=439			
Gesamtgruppe				
	Diabetes mel.	11,7 (18)	18,8 (29)	15,1 (23)
	n=154	p<0,05	p<0,001	n.s.
	kein Diabetes mel.	5,9 (30)	8,9 (45)	9,7 (49)
	n=508			
Facilitated PCI				
	Diabetes mel.	15,2 (7)	17,4 (8)	17,4 (8)
	n=46	n.s.	n.s.	n.s.
	kein Diabetes mel.	7,9 (14)	10,2 (18)	9,6 (17)
	n=177			
Primär-PCI				
	Diabetes mel.	10,2 (11)	19,4 (21)	14,2 (15)
	n=108	p<0,05	p<0,01	n.s.
	kein Diabetes mel.	4,8 (16)	8,2 (27)	9,8 (32)
	n=331			
Diabetes mel.				
	Facilitated PCI	15,2 (7)	17,4 (8)	17,4 (8)
	n=46	n.s.	n.s.	n.s.
	Primär-PCI	10,2 (11)	19,4 (21)	14,2 (15)
	n=108			

Tabelle 25 Zusammenfassung der Daten der Gesamtpopulation

Zusammenfassung

In den neuen PCI Leitlinien der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2005 wird postuliert, dass eine Thrombolyseetherapie nicht als endgültige Therapiestrategie nach einem stattgehabten ST-Elevationsinfarkt anzusehen ist, sondern eine zeitnahe Koronarintervention im 24 h Intervall in jedem Falle durchgeführt werden sollte. [23]

Das Therapiekonzept des Unfallkrankenhauses Berlin hat dies bereits seit dem Jahr 1999 erfolgreich im Klinikalltag umgesetzt. Nach dem zu erwartenden Zeitintervall zwischen ärztlichem Erstkontakt und mechanischer Rekanalisation im Herzkatheterlabor wurden die Patienten mit einem akuten ST-Elevationsmyokardinfarkt in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt. Bei einem Zeitintervall kleiner 60 min erfolgte als primäre Rekanalisationsmaßnahme eine Herzkatheterintervention (Primär-PCI Gruppe). In allen anderen Fällen erhielt der betroffene Patient eine frühestmögliche Kombinationstherapie aus Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockade und einer halben Dosis Thrombolytikum. Eine Koronarintervention wurde bei Lyseversagen als Rescue PCI zeitnah, in allen anderen Fällen im 24 h Intervall, durchgeführt (Facilitated PCI Gruppe).

Im Zeitraum vom 1. Januar 1999 bis 31. Mai 2003 wurden 662 konsekutive Patienten mit einem akuten ST-Elevationsmyokardinfarkt eingeschlossen. 223 Patienten wurden mittels Facilitated PCI und 439 Patienten mittels primärer PCI versorgt. Der Anteil der Diabetiker lag bei 20,6 % in der Facilitated PCI und bei 24,6 % in der Primär-PCI Gruppe. In der Krankenhausmortalität zeigte sich initial mit 9,42 % vs. 6,15 % ($p=n.s.$) ein Trend zu schlechteren Ergebnissen in der Facilitated PCI Gruppe. Bei Betrachtung des kombinierten Endpunkts aus Mortalität, Reinfarkt, transfusionspflichtiger Blutung und Apoplex für den Krankenhausaufenthalt, sowie der 6-Monatsmortalität ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen mehr feststellen. Ein erhöhtes Blutungsrisiko in der Facilitated PCI Gruppe wurde nicht beobachtet.

Die Patienten mit Diabetes mellitus waren im Vergleich zu ihren nichtdiabetischen Mitpatienten älter und entwickelten im Intervall vor Therapiebeginn häufiger einen kardiogenen Schock. Unabhängig von der gewählten Therapiestrategie hatten sie nach ihrem ST-Elevationsinfarkt zunächst einen schlechteren Verlauf (Frühmortalität: 11,7 % vs. 5,9 % (Diabetes mel. vs. kein Diabetes mel., $p<0,05$)). Bei Betrachtung der 6-Monatsmortalität blieb ein Trend zu schlechteren Ergebnissen bestehen, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz mehr. (6-Monatsmortalität: 15,1 % vs. 9,7 % (Diabetes mel. vs. kein Diabetes mel., $p=n.s.$)). Die Exzessmortalität der Patienten mit Diabetes mellitus kam vor allem durch die Patienten zustande, die sich bereits vor Therapiebe-

ginn im kardiogenen Schock befanden. Nach Ausschluß dieser Patienten zeigte sich eine Frühmortalität von 0,9 % vs. 1,4 % sowie eine 6-Monatsmortalität von 4,5 % vs. 3,8 % (Diabetes mel. vs. kein Diabetes mel., $p=n.s.$)

Das Konzept des ukb, jedem Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen ärztlichem Erstkontakt und Verfügbarkeit einer mechanischen Rekanalisation eine leitliniengerechte, optimale Reperfusionstherapie in der Akutsituation zukommen zu lassen, hat zu einer substantiellen Reduktion der Mortalität im Vergleich zu anderen Registern geführt. Trotz der späteren Verfügbarkeit der Herzkatheteruntersuchung konnte durch die der mechanischen Rekanalisation vorgeschaltete Thrombolyse im Langzeitverlauf gleichwertige Ergebnisse in beiden Patientengruppen erreicht werden.

Für die Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ohne initialen kardiogenen Schock lässt sich nach diesem optimierten Therapiekonzept kein höheres Mortalitätsrisiko nach einem akuten ST-Elevationsmyokardinfarkt im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus nachweisen.

