

Aus der Klinik für Kardiologie und Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Facilitated PCI als Strategie in der Reperfusionstherapie des
akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes im Vergleich zur
Primären PCI: Kurz- und Langzeitergebnisse

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jessica Barbara Leonhardt-Gräfin von Schlippenbach

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.-R. Arntz
 2. Prof. Dr. med. U. Tebbe
 3. Prof. Dr. med. H. H. Klein

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes	5
1.2	Reperfusionstherapie des STEMI	7
1.2.1	Intravenöse Fibrinolyse	7
1.2.2	PCI = Percutaneous Coronary Intervention	9
1.3	Therapie-Vergleich, Guidelines	12
1.4	Ziel der Studie	16
2.	Material und Methoden	17
2.1	Einschlußkriterien	17
2.2	Notarzt-Einsatz	18
2.2.1	Berliner Rettungssystem	18
2.2.2	Notarztprotokoll	18
2.2.2.1	Einsatzdaten	19
2.2.2.2	Patientendaten	19
2.2.2.3	Anamnese und Behandlung	19
2.2.2.4	Maßnahmen	20
2.2.2.5	Status	20
2.2.2.6	Vorläufige Diagnose	21
2.3	Herzkatheter-Untersuchung	21
2.3.1	Herzkatheter-Film	21
2.3.2	Herzkatheter-Datenbank	22
2.4	Patientenakte und Entlassungsbefund	22
2.5	TIMI-Risiko-Score	24
2.6	Follow up	27
2.7	Datenverarbeitung und statistische Verfahren	25
3.	Ergebnisse	28
3.1	Einsatzzahlen des NAW 4205 und des RTH 4206 von 2001 - 2003	28
3.2	Patientenkollektiv	30
3.2.1	Therapie-Gruppen: Facilitated PCI versus Primary PCI	30
3.2.2	Patientencharakteristika	30
3.2.3	Risikofaktoren und Vorerkrankungen	31

3.2.3.1	Risikofaktoren	31
3.2.3.2	Vorerkrankungen	35
3.3	Index-Ereignis	36
3.3.1	Symptombeginn und Notruf	36
3.3.2	Notarzteinsatz	40
3.4	Akut-Herzkatheteruntersuchung	44
3.4.1	Zeiten	44
3.4.2	Ergebnisse Herzkatheteruntersuchung	48
3.5	TIMI-Risiko-Score	52
3.6	Stationärer Aufenthalt	53
3.6.1	Intensivaufenthalt	53
3.6.2	Krankenhausaufenthalt	54
3.6.3	Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	56
3.6.4	Entlassung aus dem Krankenhaus	57
3.7	Follow up	58
3.8	Datentabellen	64
4.	Diskussion	68
4.1	Einsatzzahlen des NAW 4205 und des RTH 4206 von 2001 - 2003	70
4.2	Charakteristika der Patienten mit Subgruppenvergleich	71
4.3	Index-Ereignis	73
4.4	Akut-Herzkatheteruntersuchung	78
4.5	Verlauf Krankenhausaufenthalt	82
4.6	Follow-up	85
4.7	Wichtige Studien	87
4.8	Diskussion des Designs und der Limitationen	91
5.	Zusammenfassung	97
6.	Abkürzungen	100
7.	Literatur	102
8.	Anhang: Berliner Notarztprotokoll	112
9.	Anhang: Lebenslauf	113
10.	Anhang: Selbständigkeitserklärung	115

1. Einleitung

Einen akuten Myokardinfarkt erleiden jährlich in Deutschland etwa 250.000 Menschen, von denen über 60.000 versterben, und nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit ist dies die zweihäufigste Todesursache in Deutschland (nach ICD-10, 2007). Unter anderem aufgrund einer Optimierung der therapeutischen und organisatorischen Strategien sowie der Aufklärung der Bevölkerung konnte bis heute eine stetige Verringerung der Mortalität erreicht werden: starben beispielsweise 2003 noch 64.229 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt (AMI), waren es 2005 nur noch 61.056 (1).

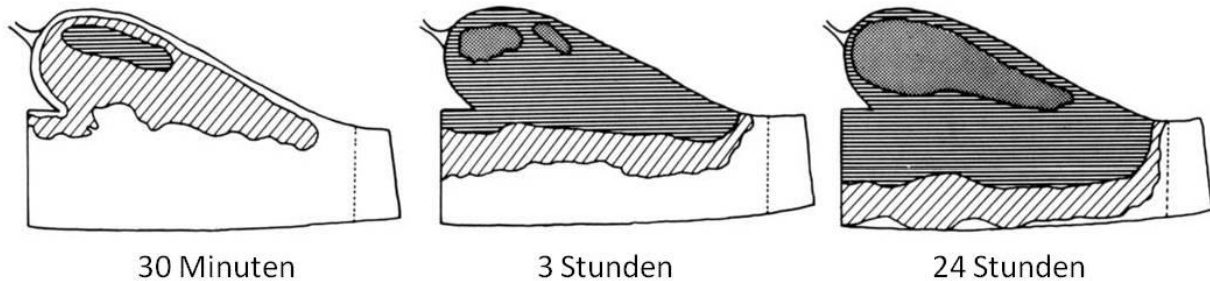
1.1 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes

Der akute Myokardinfarkt wird mittels klinischer, elektrokardiographischer, biochemischer und pathologischer Charakteristika definiert. Dabei verdeutlicht der Begriff des „Myokardinfarktes“ den Ischämie-bedingten Tod kardialer Myozyten.

Dieser ist zumeist durch eine KHK bedingt, wobei ein sogenannter „vulnerabler“ Plaque rupturiert, d.h. daß die dünne fibröse Kappe einer entzündlich veränderten lipidreichen Gefäßwandvorschädigung einreißt. Durch die lokale stark thrombogene Aktivität wird die intrinsische und extrinsische Gerinnungskaskade aktiviert, wodurch ein das Gefäß letztlich verschließender Thrombus entstehen kann. Deutlich seltener ist ein Herzinfarkt Folge einer anderen Erkrankung, z.B. langanhaltende Spasmen bei Prinzmetal-Angina, Embolien bei Endokarditis oder einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC). Bei vollständiger Unterbrechung der Blutzufuhr setzt distal des Verschlusses das Absterben der Herzmuskulatur nach 15 - 30 Minuten ein. Beim transmuralen Infarkt beginnt dies in den endokardnahen Abschnitten der Herzwand und schreitet Richtung Perikard fort. Außerdem besteht eine Dynamik in der flächenmäßigen Größenausdehnung hin zu den Randgebieten mit partieller Zusatzversorgung durch andere Herzkranzgefäße. Somit nimmt die Größe des Myokardschadens mit fortschreitender Zeit (2) zu, wobei der Myokardverlust in den ersten Stunden am stärksten ausgeprägt ist und in den Folgestunden langsamer verläuft, (wie unter anderem an Tiermodellen nachgewiesen wurde (3)(4)(5)(6)). Korrespondierend zu der Dynamik des Myokard-

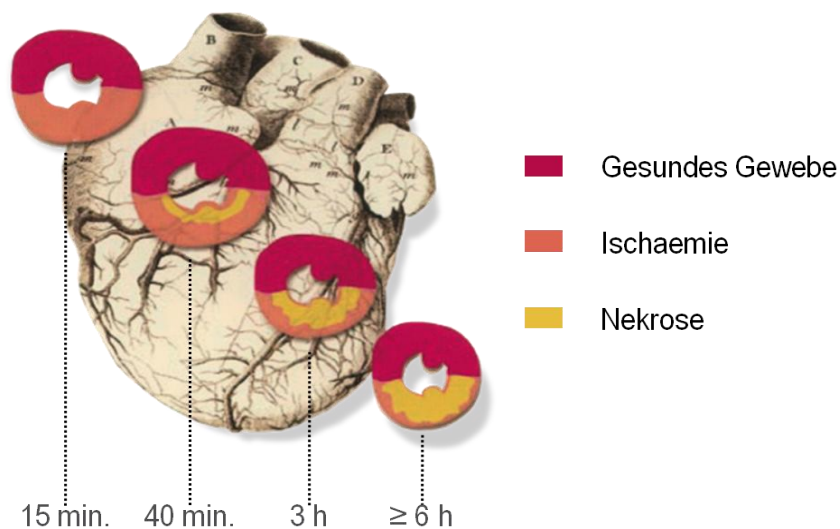
verlustes ist auch die Mortalität des akuten Myokardinfarktes in den ersten Stunden am größten und nimmt exponentiell mit der Verkürzung der Zeit bis zur Reperfusion ab.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Fortschreitens des ischämischen Zelltodes in Abhängigkeit von der Dauer des Gefäßverschlusses; aus Reimer, Circulation 1977(4)



Die myokardiale Nekrose (alle schattierten Flächen) befindet sich zuerst nur subendokardial und schreitet mit der Dauer des koronaren Verschlusses nach transkardial fort. Der mikrovaskuläre Schaden (gerade liniert) schreitet in der gleichen Richtung aber mit geringerer Geschwindigkeit fort. Die vollständige Beendigung der mikrovaskulären Perfusion führt zu einem zentralen Kerngebiet (dunkle Fläche) ohne hämorrhagische oder inflammatorische Antwort.

Abbildung 2: Mit der Zeit fortschreitende Nekrose nach Gefäßverschuß; aus Slidekit „Metalyse in Fibrinolyse“ 2003 (7)



Klinisch werden alle akuten Myokardischämien unter dem Begriff des akuten Koronarsyndromes (ACS = acute coronary syndrome) zusammengefaßt. Dabei werden unterschieden: Der „klassische“ Herzinfarkt mit charakteristischen ST-Strecken-Hebungen im EKG sowie Anstieg der kardialen Nekrosemarker (v.a. Troponin T) im Serum (STEMI = ST elevation myocardial infarction), der Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebungen aber

mit Markeranstieg (NSTEMI = Non-ST elevation myocardial infarction) und die instabile Angina-pectoris mit charakteristischen klinischen Beschwerden auch aus Ruhe heraus aber ohne persistierende ST-Strecken-Hebungen und ohne Bio-Marker-Anstieg im Serum.

Für die Diagnose des STEMI werden gefordert: Infarkt-typische Schmerzen, ST-Strecken-Hebungen von mindestens 0,1 mV in 2 benachbarten Extremitätenableitungen oder mindestens 0,2 mV in 2 benachbarten Brustwandableitungen sowie in der Regel konsekutive pathologische Bio-Marker-Erhöhung (im wesentlichen Troponine und CK-MB-Masse). Eine Sonderform stellt der neu aufgetretene Linksschenkelblock bei typischer Klinik dar, bei dem die ST-Strecken nicht beurteilt werden können.

Leitsymptom ist ein plötzlich einsetzender, länger als 20 Minuten andauernder Schmerz im Brustbereich, zumeist auch ausstrahlend in Schultern, Arme, Unterkiefer oder Oberbauch. Allerdings treten bei bis zu 25 Prozent aller Herzinfarkte atypische oder sogar keine Schmerzen auf. Als Begleitsymptome werden oft Schweißausbrüche, Übelkeit und evtl. Erbrechen beobachtet. In Folge eines Infarktes drohen Arrhythmien, Herzinsuffizienz und - vor allem in den ersten Stunden - auch der plötzliche Herztod.

1.2 Reperfusionstherapie des STEMI

Es existieren im Wesentlichen zwei, auf unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen beruhende Behandlungsformen: die medikamentöse Thrombolyse-Therapie und die interventionelle Herzkatheteruntersuchung (PCI = percutaneous coronary intervention).

1.2.1 intravenöse Fibrinolyse

Fibrinolytika fördern die Umwandlung des körpereigenen Plasminogen in Plasmin, das dann als Protease vor allem Fibrin in lösliche Bruchstücke abbaut und so eine Thrombus-Auflösung bewirkt. Da dies auch weitere Bestandteile der Blutgerinnung wie zum Beispiel Fibrinogen und Prothrombin spaltet, lösen Fibrinolytika nicht nur Blutgerinnsel auf, sondern setzen auch die Blutgerinnungsfähigkeit insgesamt herab.

Zur Anwendung kommen entweder die sog. indirekten Thrombolytika wie zum Beispiel Streptokinase (wirkt lokal UND systemisch durch direkte Plasminogenaktivierung) oder die sogenannten direkten, mehr Fibrin-spezifischen Thrombolytika wie zum Beispiel Reteplase oder Tenekteplase (sie benötigen zur enzymatischen Plasmin-Aktivierung die zusätzliche Bindung an Fibrin und wirken somit vor allem am Thrombus).

Die Vorteile der intravenösen Thrombolyse sind unter anderem die geringen technischen und materiellen Voraussetzungen und die ortsunabhängige Einsetzbarkeit, d.h. auch prähospital am Einsatzort des Notarztes und somit noch vor dem Transport und dem Eintreffen in einem Krankenhaus mit daraus resultierendem Zeitverlust bis zum Therapiebeginn. Die MITI-Studie (8) wies sogar die Möglichkeit des sogenannten „aborted infarction“ (Abwendung der vollen Entwicklung eines Myokardinfarktes durch Lyse-Therapie) innerhalb der ersten 30 - 60 Minuten nach Symptombeginn nach.

Die Nachteile der systemischen Thrombolyse sind unter anderen, daß eine Reperfusion oft erst nach etwa 60 - 90 Minuten zu beobachten ist (allerdings Datenlage bei in der Regel intrahospitalem Lysebeginn mit im Mittel ca. 3 Stunden nach Symptombeginn), zu einem Zeitpunkt also, zu dem größere Teile des von der Ischämie betroffenen Myokards nekrotisiert sind. In diesem Zeitfenster ab etwa 3 Stunden nach Symptombeginn wird nach einigen Literaturangaben bei bis zu 50 Prozent der Patienten auch innerhalb von 90 Minuten kein optimaler TIMI-3-Fluß in der Infarktarterie erreicht (9)(10)(11). Fehlende Wiederherstellung eines TIMI-3-Flusses geht mit einer erhöhten Sterblichkeit einher (12). Der Nutzen bzw. das Risiko einer Blutung bei Thrombolyse sind vor allem abhängig von Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus. Darüber hinaus bestehen bei einigen Patienten Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse, wie z.B. Zustand kurz nach einer größeren Operation oder einem Trauma oder Zustand nach Apoplex. Auch treten nach alleiniger systemischer Thrombolyse in der frühen Phase nach dem Infarkt bei ca. 5 - 10 Prozent der Patienten Re-Infarkte auf, die mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden sind (13).

Bei der Thrombolyse ist die Zeitabhängigkeit zwischen Infarkt- (Symptom-) und Therapiebeginn wegen des mit der Zeit sich stabilisierenden Thrombus und entsprechend abnehmender Effektivität der Lyse groß. Der Nutzen ist innerhalb der

ersten 2 Stunden am ausgeprägtesten, zwischen der 3. und 6. Stunde schon abgeschwächt und ist in der 6. bis 12. Stunde nur noch gering, aber noch nachweisbar (LATE-Studie) (14). Nach der 12. Stunde besteht eine Indikation zur Thrombolyse nur noch bei persistierender Symptomatik oder protrahiertem, in Schüben verlaufendem Infarkt.

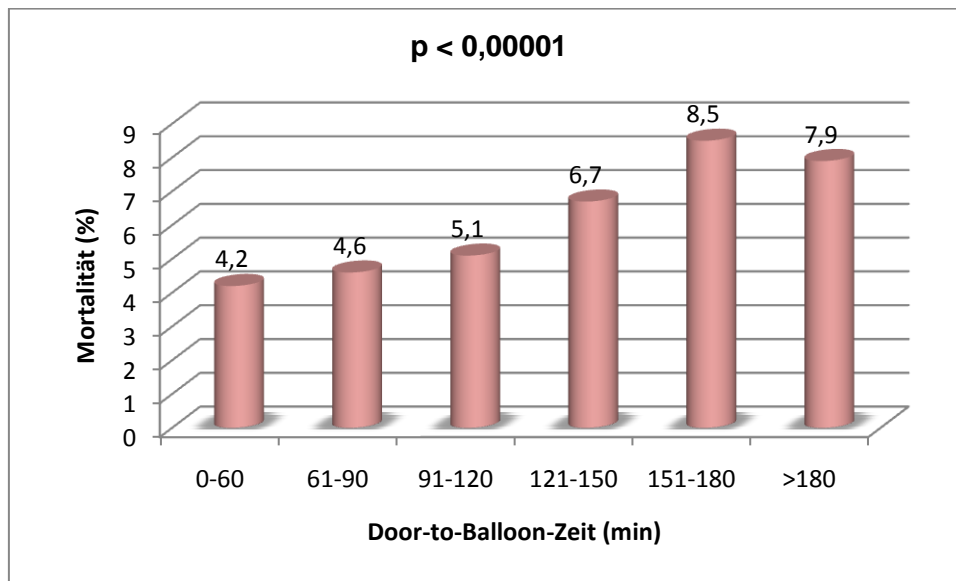
1.2.2 PCI = Percutaneous Coronary Intervention

Die PCI erreicht bei bis zu 90 Prozent der Patienten eine vollständige Offenheit der Infarktarterie (IRA = infarct related artery) und ist mit einer nur geringen Wiederverschlußrate verbunden. Des Weiteren besteht im Gegensatz zur systemischen Thrombolyse kein erhöhtes intrakranielles Blutungsrisiko (15)(16)(17).

Die Nachteile der PCI sind zum einen, daß Zeitverluste bis zur Durchführung der Intervention mit einer erhöhten Sterblichkeit einher gehen (18)(19)(20) und daß in schwach bevölkerten Regionen bis zum nächsten qualifiziertem Herzkatheterlabor größere Entfernungen mit entsprechenden Zeitverlusten zu überbrücken sind. Es wurden Zeitspannen zwischen der Initialbehandlung durch einen Notarzt und der Durchführung der PCI von mindestens 60 bis 90 Minuten in Studien und weit über 120 Minuten in Registern beobachtet (18)(20). Nach Nallamothou wurden zum Beispiel nur 3 Prozent der beobachteten Patienten innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn behandelt, wenn eine Verlegung zur PCI aus einem peripheren Krankenhaus erfolgte. Die aktuellen ESC-Leitlinien akzeptieren generell Zeitverluste zur PCI von 120 Minuten nach erstem Patientenkontakt (das heißt somit deutlich nach Symptombeginn!) (21). Diese relativ große Zeitspanne ist unter Berücksichtigung der rasanten Entwicklung des Verlustes an Myokardgewebe vor allem in der Frühphase als diskussionswürdig zu betrachten (4)(22) und wird zudem oft nicht eingehalten (mit der Folge erhöhter Mortalität bei zunehmender Verzögerung (23)).

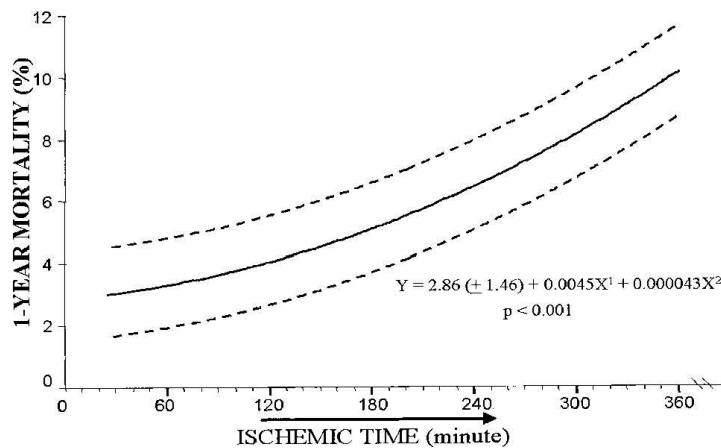
Bezüglich des klinischen Erfolges hat sich auch bei dieser Therapie eine deutliche Zeitabhängigkeit gezeigt. Zum Beispiel zeigte Cannon (19) ein signifikantes Ansteigen der Mortalität bei einer Verzögerung von mehr als 2 Stunden (Abb. 3).

Abbildung 3: Mortalität abhängig von der Door-to-Balloon-Zeit; nach Cannon, JAMA 2000 (19)



De Luca (24) konnte für die PCI eine Zeitabhängigkeit der 1-Jahres-Mortalität nachweisen (Abb. 4).

Abbildung 4: Abhängigkeit der 1-Jahres-Mortalität von der Zeit bis zur PCI; aus De Luca Circulation 2004 (24)

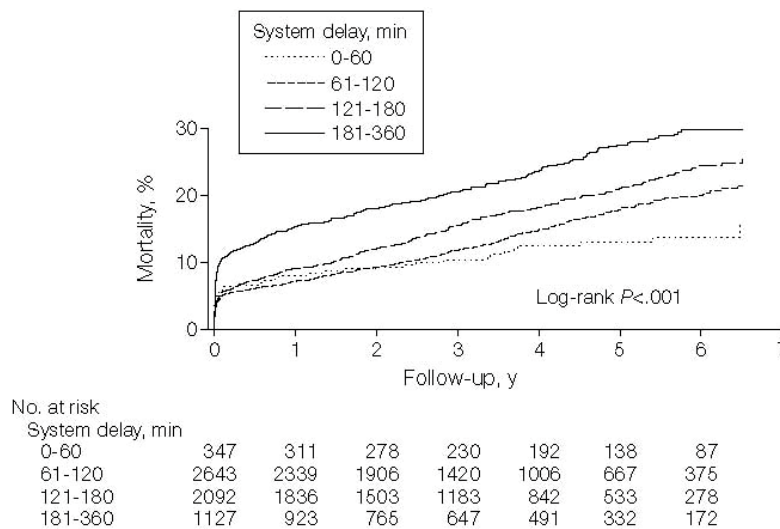


Relationship between time to treatment and 1-year mortality, as continuous function, was assessed with quadratic regression model. Dotted lines represent 95 % Confident intervals of predicted mortality.

Terkelsen et al (23) zeigten in einer Follow-up-Studie auf Basis dänischer Register für die Jahre 2002 bis 2008 bei Patienten mit STEMI und primärer PCI die Assoziation zwischen der Zeitverzögerung bis zur Behandlung und einer ansteigenden Mortalität (Abb. 5). Es ist darin eindrucksvoll dargelegt, daß in ca. 50 Prozent der Patienten das

von der ESC geforderte Zeitfenster von 2 Stunden nicht eingehalten und in ca. 20 Prozent der Fälle sogar massiv (> 3 Stunden) überschritten wird mit deutlichen negativen Auswirkungen auf die Mortalität.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Langzeit-Mortalität bei Patienten mit STEMI und primärer PCI; aus Terkelsen; JAMA 2010 (23)



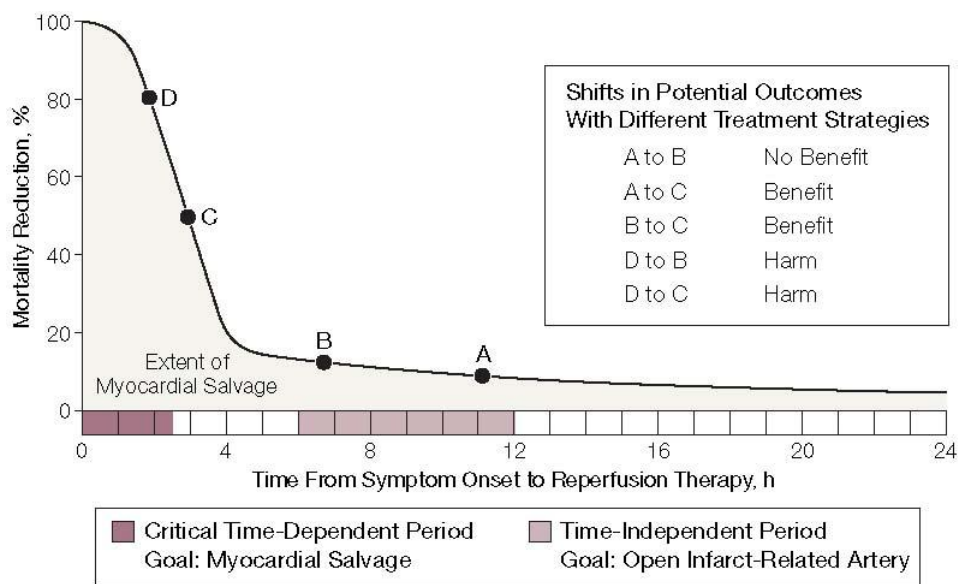
Des Weiteren ist der Erfolg im Gegensatz zur Thrombolyse auch Abhängig von der Erfahrung und dem Geschick des behandelnden Arztes. Beispielsweise zeigte Canto (25) diesbezüglich eine 28 Prozent höhere Mortalität in Krankenhäusern mit geringer jährlicher Angioplastiezahl und somit geringer Erfahrung und Routine und Vakili (26) zeigte für Krankenhäuser im Staat New York eine 49 prozentige Reduktion des In-Hospital-Mortalitäts-Risikos bei höherer jährlicher PCI-Zahl. In den ACC/AHA Guidelines 2001 für die PCI (27) wird diesbezüglich auf die höhere Qualität von „High-Volume“-Zentren (= Zentren mit hoher PCI-Fallzahl) hingewiesen.

In Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie wird unterschieden in: 1. primäre PCI (= PPCI = Primary Percutaneous Coronary Intervention), das heißt ohne vorherige spezifische fibrinolytische Therapie, 2. facilitated PCI (= FPCI = Facilitated Percutaneous Coronary Intervention) unmittelbar nach vorheriger Therapie mit einem Thrombolytikum und / oder einem GPIIb/IIIa-Blocker und schließlich 3. der pharmako-invasiven Strategie, d.h. der frühestmöglichen Lysebehandlung und gezielter PCI in einem späteren Zeitintervall.

1.3 Therapie-Vergleich, Guidelines

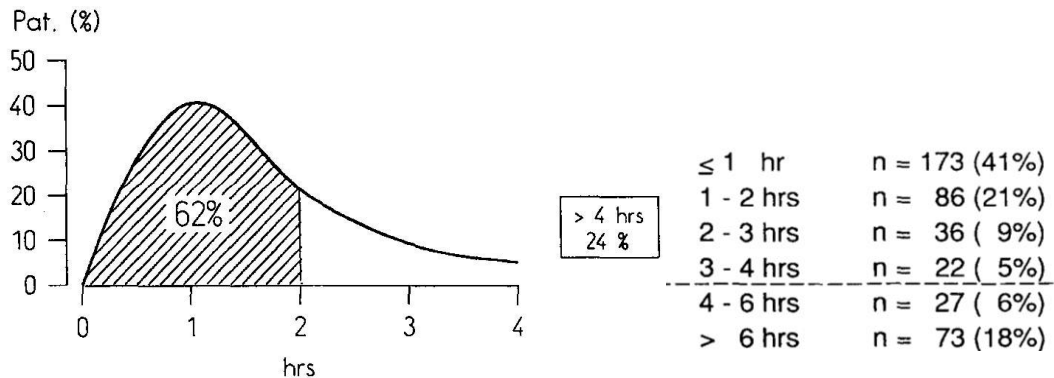
Boersma et al. (2) zeigten bereits 1996 die Zeitabhängigkeit des Überlebens des akuten Myokardinfarkts von einer möglichst kurzen Ischämiezeit bis zur Reperfusion der betroffenen Myokardareale (Abb. 6) durch Thromolyse.

Abbildung 6: Hypothese des Zusammenhanges der Symptombdauer beim akuten Myokardinfarkt vor einer Reperfusionstherapie, der Reduktion der Mortalität und dem Ausmaß der Myokarderhaltung; aus Gersh, JAMA 2005 (28) modifiziert nach Boersma, Lancet 1996 (2)



Bezüglich der Thrombolyse erscheint daher die Vorverlegung in den prähospitalen Bereich sinnvoll. Die Metaanalyse von Morrison aus dem Jahr 2000 (29) ergab eine bei der Vorverlegung des Beginns der Thrombolyse aus dem Krankenhaus in die Akutsituation bei Arzt-Erstkontakt eine signifikante Sterblichkeitssenkung („all-cause hospital mortality“) um relativ 17 %. Der durch diese Vorverlegung erzielbare Zeitgewinn ist bereits 1993 von der European Myocardial Infarction Project Group bewiesen worden (30). Selbst unter Großstadtbedingungen ist ein Zeitgewinn von über 30 bis 45 Minuten von Morrow 2002 beobachtet worden (31)(32). Hinzu kommt, daß die Masse der Infarktpatienten (ca. 2/3) im Rettungsdienst in Großstädten innerhalb der ersten beiden Stunden - also früh nach Symptombeginn - gesehen werden (33).

Abbildung 7: Zeitspanne vom Symptombeginn bis zum Notarztkontakt aus Daten einer Erhebung in Berlin; aus Arntz, Am J Cardiol 1992 (33)



Außerdem besteht bei Patienten, die bereits zu Beginn der Koronarangiographie, also vor einem therapeutischen Eingreifen, ein offenes Infarktgefäß haben, kein Einfluß der Door-to-Balloon-Zeit auf die Mortalität (20). Dies stützt die Hypothese, daß eine prähospital durchgeführte Thrombolyse, selbst wenn Sie keinen stabilen TIMI-3-Fluß erreicht, das Zeitintervall bis zur benötigten Intervention deutlich verbreitern und so die durch Zeitverlust verursachten Mortalitäts- und Morbiditätssteigerungen vermindern kann. Die ergänzende Durchführung einer PCI nach Thrombolyse ist darüber hinaus sinnvoll, da verbleibende Restthromben und -stenosen ein wesentliches Re-Thrombosepotential darstellen und eine PCI diese definitiv behandelt. Ein bei Beginn der Intervention offenes Infarktgefäß bedeutet zudem eine günstigere Prognose (34), (35) und hat für den Interventionalisten einige wichtige Vorteile. So ist der Führungsdraht leichter plazierbar, das Ausmaß der Stenose gut abschätzbar und periphere Gefäßabschnitte sind bereits darstellbar. Dies führt unter anderem zu besseren kurz- und langfristigen Interventionsergebnissen, kürzeren Untersuchungszeiten, einer geringen Belastung des Patienten mit Kontrastmitteln und insgesamt geringen Untersuchungskosten und Zeit.

Da einerseits nach Thrombolyse jedoch die IRA-Offenheitsraten nicht mit denen der PCI vergleichbar sind sowie bei allen Studien der Anteil im Intervall katheterisierter Patienten hoch war, andererseits die Zeitintervalle bis Beginn der PCI oft in der Praxis nicht mit den optimalen Zeitabläufen in Studien übereinstimmen sowie es sich zeigte, daß Interventionen leichter und effektiver waren, wenn bereits zu Beginn der PCI die IRA wieder durchflossen wurde, wurde das Konzept der Kombination prähospitaler

Thrombolyse und anschließender PCI unter dem Begriff der „Facilitated PCI“ in die Therapie-Diskussion aufgenommen. Dieser Begriff wird auch gelegentlich bei „Upstream“-Therapie mit GP-IIb/IIIa-Blockern verwendet, soll sich in dieser Arbeit aber aufgrund der alleinigen Verwendung von Thrombolytika im Therapiezeitraum streng auf diese Medikamentengruppe beschränken.

Die Kombination der routinemäßige PCI nach systemischer Thrombolyse war in Studien die Ende der 80´er und Anfang der 90´er Jahre durchgeführt worden waren, komplikationsreich (36)(37)(38)(39). Ursachen hierfür waren aus heutiger Sicht unter anderem die noch nicht ausgereifte Interventionstechnik, Probleme mit der Steuerung der Antikoagulation und der Prävention von Re-Thrombosen. Allerdings beruhen die bisher zur Verfügung stehenden Daten hauptsächlich aus Auswertungen von sogenannten „Rescue-PCI´s“ (PCI bei Patienten, bei denen eine Thrombolyse das Infarktgefäß nicht eröffnet hat). Die 1999 veröffentlichte PACT-Studie (40) zeigte, daß die Kombination beider Methoden durch die technischen und pharmakologischen Weiterentwicklungen offenbar möglich ist und nicht zu einer wesentlichen Erhöhung der Komplikationsrate der PCI führt. Dabei erhielten einige Patienten trotz offenem Infarktgefäß eine PCI nach Thrombolyse und diese zeigten im weiteren Verlauf weniger Re-Infarkte. In der CAPTIM-Studie wurde nachgewiesen, daß die Kombination dieser beiden Therapieansätze (angewendet bei ca. 25 % der Patienten mit prähospitaler Thrombolyse) kein erhöhtes Risiko in sich zu bringen scheint. Ellis et al (41) verglichen 2005 die primäre PCI mit der Rescue-PCI und fanden eine Inzidenz für große Blutungskomplikationen bei 8 Prozent der Patienten mit Rescue-PCI und bei 6 Prozent bei PPCI ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,35$). Die ASSENT-4-PCI-Studie sollte dann diese Kombinationstherapie systematisch beleuchten. Sie wurde, obwohl auf 4 Jahre konzipiert - nach etwas über einem Jahr nach Zwischenanalysen abgebrochen, da eine erhöhte Mortalität im Kombinations-Behandlungsarm festgestellt wurde. Nachanalysen zeigen, daß der Entschluß zum Abbruch wohl verfrüht war. Eine Subgruppenanalyse (42) bezüglich des Einflusses des Einschlußortes (Primäres PCI-Krankenhaus, peripheres Krankenhaus mit Verlegung oder prähospital) zeigte bei prähospital eingeschlossenen und thrombolysierten Patienten die kürzesten Verzögerungen und die geringste 30-Tage-Sterblichkeit (3,1 %).

In der CAPTIM-Studie (43) wurde die prähospital Thrombolyse mit einer primären PCI verglichen. Dabei wurde bezüglich des kombinierten primären Endpunktes Tod, Reinfarkt und Schlaganfall kein signifikanter Unterschied festgestellt. Allerdings wurde bei 25 Prozent der Patienten eine „Rescue“-Intervention mit großzügiger Indikation zusätzlich durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse bezüglich binnen der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn prähospital lysierter Patienten ergab einen statistisch knapp nicht signifikanten Vorteil der Thrombolyse bezüglich der 30-Tage-Mortalität (2,2 % Lyse, 5,2 % PCI, $p = 0,058$). Der 2009 von Bonnefoy et al. (44) veröffentlichte 5-Jahres-Follow-up zeigte ähnlich zu den kurzfristigen Ergebnissen für die Gesamtpopulation eine ähnliche Mortalität für die PPCI und die prähospital Thrombolyse (12,6 % vs. 9,7 %, $p = 0,18$) und eine weiterhin bestehende geringere Mortalität für die Subgruppe der innerhalb der ersten 2 Stunden nach Symptombeginn behandelten Patienten (11,1 % vs. 5,8 %, $p = 0,04$). Dies unterstützt die Empfehlung binnen der ersten 2 Stunden nach Symptombeginn eine Thrombolyse durchzuführen. Das FAST-MI-Register (45) aus Frankreich ergab bei Thrombolyse innerhalb der ersten 3 Stunden und die USIC 2000 Investigators (ebenfalls Danchin et al.) (46) bei Thrombolyse innerhalb der ersten 3,5 Stunden eine tendenziell geringere Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität gegenüber der primären PCI.

Wird aber zu früh nach Lyse die PCI durchgeführt, steigt die Rate an Komplikationen. So zeigte zum Beispiel die Subgruppenanalyse der ASSENT-4-PCI-Studie (42), daß die in PCI-Zentren eingeschlossenen und lysierten Patienten die höchste Mortalität (8,4 %) und die prähospital lysierten und zur PCI transportieren die geringste Mortalität (3,1 %) hatten. Es ist zu diskutieren, ob in dieser „Anflutungsphase“ der Lyse das Gerinnungssystem zu vulnerabel ist und sich nach etwa einer Stunde wieder stabilisiert. Daher scheint eine Intervention nicht vor 60 Minuten nach Thrombolyse-Beginn eine zu überprüfende Option für die Zukunft zu sein.

Die amerikanischen kardiologischen Gesellschaften ACC und AHA sowie die europäische kardiologische Gesellschaft ESC aktualisieren als Reaktion auf die wechselnde und wachsende Studienlage regelmäßig ihre Guidelines für die Therapie des akuten Myokardinfarktes (ESC zuletzt 2008 (47), 2009 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (48)). Einig sind sich alle Gesellschaften, daß so schnell wie

möglich nach der Stellung der Diagnose eines STEMI die angestrebte Therapie begonnen werden soll. Dabei soll die bevorzugte Therapie abhängig von der Zeitverzögerung bis zum Beginn einer PPCI im Vergleich zum Beginn einer fibrinolytischen Therapie sowie von der Symptombdauer gewählt werden. Auch weitere Faktoren wie zum Beispiel Alter des Patienten, Lokalisation des Infarktes, mögliche Zeitverzögerungen und die Vielzahl an möglichen Begleittherapien sollten bei der Therapiewahl berücksichtigt werden. Pinto (49) schrieb bereits 2006 hierzu "... both the hospital PPCI-related delay „“ and patient characteristics should be considered when a reperfusion strategy is selected." Dieser Vorschlag bildet auch die Grundlage für die Differentialtherapie in den Leitlinien zur Infarktbehandlung des ERC (50).

1.4 Ziel der Studie

Aufgrund der laufenden Diskussion um die optimale Infarkt-Therapie zum Zeitpunkt der Initialisierung dieser Studie im Jahre 2002 und der in unserem Haus an Einzelfällen beobachteten guten Ergebnisse der Kombination von prähospitaler Thrombolyse und anschließender PCI, also der facilitated PCI, wurde eine genaue Analyse der beobachteten und behandelten Fälle konzipiert. Unter anderem zum Ausschluß der in prospektiven Studien beobachteten indirekten Einflußnahme (zum Beispiel auf optimierte Transportzeiten etc.) und dem Ziel der Analyse der realen, lokalen Resultate wurde ein (im Schwerpunkt) retrospektives Register-Studiendesign mit partiell prospektiver Erhebung unter Inkaufnahme der damit verbundenen bekannten Probleme, wie zum Beispiel im nachhinein nicht nachvollziehbaren Begründungen für Therapie-Entscheidungen, gewählt. Registerdaten repräsentieren am besten die tatsächlichen, täglichen klinischen Gegebenheiten wie im Vergleich von in Studien eingeschlossenen Patienten mit darin nicht eingeschlossenen gezeigt wurde (51)(52). So ist beispielweise die Mortalität der nicht im Rahmen von Studien therapierten Patienten signifikant höher als bei Selektionskriterien unterliegenden Studienpatienten.

Um nicht nur den kurzfristigen Erfolg der therapeutischen Strategien sondern auch die Langzeitergebnisse beurteilen zu können, wurde im Anschluß ein 5-Jahres-Follow-up durchgeführt.

2. Material und Methoden

Aufgrund des Zieles einer verzerrungsfreien Dokumentation der klinischen Realität der Akut-Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt und dem Einfluß einer facilitated PCI auf das kurz- und langfristige Outcome wurde für die Datenerhebung das **Studiendesign eines Registers** gewählt.

Die Datenerhebung begann in der Mitte des **Beobachtungszeitraumes**, so daß die Daten etwa zur Hälfte retro- und zur Hälfte prospektiv gewonnen wurden. Dabei wurde das retrospektive Datengut zur Optimierung der Erhebungsstruktur verwendet und für die prospektive Erhebung das Datenmaterial identisch gewonnen.

Für diese Studie wurde **für jeden Patienten** zum einen der Zeitraum zwischen dem ersten Kontakt mit dem Notarzt und seiner Entlassung bzw. Versterben sowie darüber hinaus eine Mortalitäts-bezogene Nachverfolgung aller Patienten bis 5 Jahre nach dem Ereignis durchgeführt. Dafür begann bei jedem Patienten die **Datenerhebung** mit den Notarztprotokollen des Notarztwagens 4205 (NAW 4205) und des Rettungshubschraubers 4206 (RTH 4206). Des Weiteren wurden die Herzkatheter-Filme und die Patientenakten des stationären Aufenthalts einschließlich des Entlassungsbriefes ausgewertet. Bis 5 Jahre nach Ende des Patienteneinschlusses in die Studie erfolgten Abfragen aller erfaßten Patienten beim Landeseinwohneramt mit Ergänzung der Daten aus dem Patientenbetreuungssystem der Charité.

2.1 Einschlußkriterien

Als Einschlußzeitraum wurde die Zeit vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2003 definiert.

In die Studie wurden primär alle von den Notärzten des Notarztwagens 4205 (NAW 4205) und des Rettungshubschraubers 4206 (RTH 4206) behandelten Patienten eingeschlossen, die im Einschlußzeitraum mit der Diagnose „Akuter Myokardinfarkt“ in die Charité, Campus Benjamin Franklin (CBF, damals UKBF = Universitätsklinikum Benjamin Franklin), eingeliefert wurden.

2.2 Notarzt-Einsatz

Als Beginn des individuellen Beobachtungszeitraumes wurde für jeden Patienten die Alarmierung des Rettungsdienstes festgesetzt. Der darauf folgende und von den Notärzten des NAW 4205 oder des RTH 4206 durchgeführte erste Diagnostik- und Behandlungsabschnitt wird bei jedem Einsatz in einem standardisierten Notarztprotokoll der Berliner Feuerwehr dokumentiert.

2.2.1. Berliner Rettungssystem

Das Berliner Rettungssystem wurde im Beobachtungszeitraum von der Berliner Feuerwehr mit Unterstützung durch die Hilfsorganisationen Deutsches Rotes Kreuz und Johanniter-Unfall-Hilfe betrieben. Für die notärztliche Versorgung gab es 15 Notarztwagen, die den großen Berliner Krankenhäusern zugeordnet waren. Von diesen war der NAW 4205 am CBF stationiert. Des Weiteren stand Berlin ein vom ADAC betriebener Rettungshubschrauber, der RTH 4206, zur Verfügung, der ebenfalls am CBF stationiert war.

Während der Notarztwagen 24 Stunden am Tag zur Verfügung stand, konnte der RTH nur unter Sichtflugbedingungen mit entsprechenden jahreszeitlichen Schwankungen und bei flugtauglichem Wetter eingesetzt werden. Dies bedingt deutlich geringere Einsatzzahlen des RTH im Vergleich zum NAW.

2.2.2 Notarztprotokoll

Das Notarztprotokoll wurde von dem Notarzt noch während des Einsatzes ausgefüllt. Es lag somit eine vollständige und zeitnahe Dokumentation vor. Von den Notarztprotokollen wurde jeweils eine Durchschrift im Stützpunkt des NAW bzw. RTH archiviert, die zur Auswertung zur Verfügung stand. Im Anhang ist eine Kopie eines Berliner Notarztprotokolls beigefügt.

Von den darin erfaßten Parametern wurden folgende bewertet:

2.2.2.1 Einsatzdaten

Für die Erhebung wurden erfasst: Einsatzdatum, Alarmierungszeit, Rettungsmittel, Notarzt, Einsatzort und angefahrenes Krankenhaus.

2.2.2.2 Patientendaten

Es wurden an Patienten-Identifikationsdaten erfasst: Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht und Wohnort.

2.2.2.3 Anamnese und Behandlung

Unter dem Begriff „Bemerkungen“ ist im Notarztprotokoll ein Freitext-Bereich für die Anamnese sowie die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen vorhanden.

Die Anamnese konnte die äußeren Umstände des Notfalls, den zeitlichen Ablauf, die Dauer, Qualität und Intensität der Beschwerden, sowie, sofern für den jeweiligen Notfall von Bedeutung, die Altanamnese mit Schwerpunkt der relevanten Vorerkrankungen und der Vormedikation umfassen.

Infarktlokalisierung

Aus dem am Einsatzort bei jedem Verdacht auf einen Myokardinfarkt erstellten 12-Kanal-EKG wurden die Infarktlokalisierung bestimmt. Aufgrund des Vorliegens des Original-EKG bei nur einem geringem Anteil von untersuchten Patienten, wurde auf Basis der schriftlich dokumentierten EKG-Befunde die Einteilung auf „Vorderwand-Infarkt“, „Hinterwand-Infarkt“ und „andere Lokalisation“ reduziert. Als repräsentative Ableitungen für das Vorliegen eines Vorderwandinfarktes wurden die Ableitungen I, aVL und V1-6 und für einen Hinterwand-Infarkt II, III und aVF verwendet.

2.2.2.4 Maßnahmen

In diesem Bereich protokollierte der Notarzt die durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, wie zum Beispiel EKG, Defibrillation, Intubation, Reanimation und verabreichte Medikamente.

Für die Durchführung einer Thrombolyse am Einsatzort standen drei Thrombolytika zur Verfügung: Streptokinase (Streptase[®]), Reteplase (Rapilysin[®]) und Tenecteplase (Metalyse[®]). **Streptokinase** ist das am längsten bekannte Thrombolytikum mit einem daher hohen Erfahrungswert der Notärzte, erfordert jedoch zur Applikation eine kontinuierliche Infusion (1,5 Mio I.U.) über 30 bis 60 Minuten. Darüber hinaus ist es nicht fibrinselektiv, hat hohe systemische Effekte und es besteht die Gefahr allergischer Reaktionen. Es ist allerdings auch das preiswerteste Thrombolytikum. **Reteplase** wird in einem Doppelbolus mit 30 Minuten Abstand appliziert. Es ist fibrinselektiv, hat geringe systemische Effekte und es besteht nicht die Gefahr allergischer Reaktionen. Der Vorteil von **Tenecteplase** ist die Applikation mit einem einzelnen Bolus. Aufgrund dessen und der einfachen Gewichtsadaptierung (30 mg < 60 kg, 35 mg bei 60 - 70 kg, ... 50 mg > 90 kg) ist dieses Medikament leicht und sicher einsetzbar. Des Weiteren ist es fibrinselektiv, hat ebenfalls geringe systemische Effekte und auch nicht die Gefahr allergischer Reaktionen.

Als Begleittherapie wurde ASS (500 mg i.v.) und Heparin (60 U/kg, max. 5.000 U i.v.) bei jedem Patienten eingesetzt. GP-IIb/IIIa-Blocker oder Clopidogrel wurden prähospital im Beobachtungszeitraum noch nicht eingesetzt.

2.2.2.5 Status

Im Bereich „Status“ dokumentierte der Notarzt den Zustand des Patienten bei Eintreffen sowie die Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck im Verlauf. Hieraus wurden auch folgende Parameter erhoben: die Bewußtseinslage (bewußtseinsklar, somnolent/soporös, comatös), zunächst nicht weiter differenzierte Rhythmusstörungen und die Befunde Atemstillstand, Asystolie und Kammerflimmern sowie schließlich ob der Patient noch am Einsatzort oder während des Transportes verstorben war.

2.2.2.6 Vorläufige Diagnose

Unter der Rubrik „Verdachtsdiagnosen“ wählte der Notarzt die am Ende des Einsatzes gestellten möglichen Diagnosen aus (Mehrfachnennungen möglich) und gab die Hauptdiagnose an. Diese wurde als Einschlußkriterium verwendet.

2.3 Herzkatheter-Untersuchung

Im CBF waren während der regulären Arbeitszeit an den Werktagen die zwei vorhandenen Linksherzkatheter-Räume permanent personell besetzt, so daß ein Notfall jederzeit behandelt werden konnte. Außerhalb dieser Zeit bestand eine ständige Rufbereitschaft für einen interventionell erfahrenen Kardiologen, eine Fach-Krankenschwester und eine technische Assistenzkraft, die nach Alarmierung in der Regel binnen 30 Minuten das Labor besetzen konnten.

Es erfolgte die selektive Darstellung der Herzkranzgefäße und bei Nachweis einer relevanten Stenose bzw. eines Verschlusses einer Koronararterie wurde eine Rekanalisation und ggfs. eine Stent-Implantation in gleicher Sitzung angestrebt. Zudem wurde auch die Ermittlung des Ausmaßes der Gefäßbeteiligung und die Einteilung in Ein-, Zwei- und Drei-Gefäß-KHK durchgeführt. Weiterhin erfolgte am Ende der Untersuchung die Bestimmung der Ejektionsfraktion mittels Laevokardiographie. Bei zu starken Arrhythmien oder Kreislaufinstabilität wurde bei einem Teil der Patienten auf die Durchführung der Ejektionsfraktions-Bestimmung verzichtet. Die ermittelten Werte wurden den Herzkatheter-Befunden, die während der Durchführung der Untersuchung direkt im Datenerfassungssystem Centricity Carddas® der Firma GE Healthcare dokumentiert wurden, entnommen.

2.3.1 Herzkatheter-Film

Die Datensicherung der Herzkatheter-Untersuchungen erfolgte routinemäßig für jede Untersuchung auf einem eigenen CD-Datenträger. Dieser enthielt sämtliche gefilmte Untersuchungsserien.

Bei allen untersuchten Patienten wurden im Rahmen der Studierhebung die Herzkatheterfilme von zwei geschulten und erfahrenen Ärzten bezüglich der TIMI-Flüsse vor und ggfs. nach Intervention in Nachhinein ergänzend beurteilt. Diese waren auf alle Merkmale der Patienten wie zum Beispiel prähospital Thrombolyse, Zustand nach Reanimation aber auch nach dem Infarktgefäß geblindet. Es erfolgte eine Einschätzung für den Status zu Beginn der Untersuchung und zum Abschluß der Untersuchung des Flusses in allen Herzkranzgefäßen und Einteilung gemäß der TIMI-Kriterien (53):

TIMI-Fluß Grad 0: Kein Fluß

TIMI-Fluß Grad 1: Stark verzögerter Fluß mit unvollständiger Füllung distaler Abschnitte

TIMI-Fluß Grad 2: Verzögerter Fluß mit vollständiger Füllung der distalen Abschnitte

TIMI-Fluß Grad 3: Normaler Fluß im gesamten Gefäßgebiet

2.3.2 Herzkatheter-Datenbank

Mittels der Datenbank Centricity Carddas® wurden in der kardiologischen Abteilung alle bei der Untersuchung gewonnenen relevanten Parameter einschließlich der Ejektionsfraktion (EF) gespeichert. Diese umfaßten unter anderem die Zeitläufe von der ersten Lokalanästhesie bis zum Ende der Untersuchung. Des Weiteren wurde der Untersuchungsablauf im Katheterprotokoll mittels einer Auflistung jeder Maßnahme und Komplikation mit der Uhrzeit erfaßt.

2.4 Patientenakte und Entlassungsbefund

Der Entlassungsbrief wurde zusammen mit Daten aus der Patientenakte für die Erfassung von Risikofaktoren und Vorerkrankungen, des Verlaufes einschließlich eventueller Komplikationen für die Datenerhebung herangezogen.

Risikofaktoren

Adipositas wurde als Risikofaktor gewertet, wenn sie entweder explizit in der Akte oder dem Entlassungsbrief erwähnt wurde oder wenn ein Body-Mass-Index (BMI) über 30 ermittelt werden konnte.

Als weitere Risikofaktoren wurden erfaßt: Hypertonus, Fettstoffwechselstörung (dies als Überbegriff für alle Lipidstoffwechsel-Störungen), Diabetes Typ I und Typ II, Nikotinabusus und ehemaliger Nikotinabusus, sowie positive Familienanamnese bezüglich kardio-vaskulärer Erkrankungen.

Vorerkrankungen

Bereits durch den Notarzt wurden teilweise relevante Vorerkrankungen erfaßt und ergänzt aus der Krankenakte und dem Entlassungsbrief. Es wurden erfaßt: bekannte bzw. vorangegangene KHK, Herzinfarkt, ACVB-Operation, pAVK, Zustand nach Insult / TIA, tumoröse Vorerkrankungen sowie Alkoholabhängigkeit.

Zeiten

Aus den Notarztprotokollen war die Notrufuhrzeit ermittelbar. Dort waren ebenfalls meist der Zeitpunkt des Symptombeginns vermerkt. Bei einigen Patienten war dies ergänzend auch aus der Krankenakte ersichtlich. Ansonsten ist der Beginn der Herzkatheteruntersuchung in dem Softwareprogramm Carddas in dem Katheterprotokoll exakt dokumentiert. Die Punktionszeiten und die Zeitpunkte des ersten Ballons wurden ebenfalls aus dem Katheterprotokoll bei Carddas ermittelt.

Intensiv-Verweildauer und Krankenhaus-Verweildauer wurden der Patientenakte und dem Entlassungsbefund entnommen und mittels des Krankenhaus-Dokumentationssystems der Firma SAP verifiziert.

Labor

Alle Herzinfarkte dieser Studie bestätigten sich im Labor mit pathologischen Erhöhungen des Troponin T und der CK-MB bzw. auch im Herzkatheterlaborbefund bzw. im EKG-Verlauf. Aufgrund unterschiedlicher Abnahme- und Kontrollzeiten etc. waren diese Werte nicht uniform auswertbar. Es wird daher im Weiteren auf eine Aufführung der Parameter verzichtet.

Verlauf

Aus der Patientenakte, dem Entlassungsbefund sowie dem SAP-basierten Patienten-Erfassungsprogramm der Charité wurden bezüglich des Verlaufs auch ermittelt, wann Patienten verstarben, entlassen oder in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden.

Komplikationen

Es erfolgte eine Einschränkung auf schwerwiegende und daher sicher dokumentierte Ereignisse wie Tod und Re-Infarkt. Auch wurden größere Blutungen und gesondert Blutungen an der Punktionsstelle sowie eventuell benötigte Transfusionen ermittelt. Des Weiteren wurde nach neurologischen Ereignissen (Insult, TIA) gesucht und im positiven Fall speziell nach hämorrhagischen Insulten.

2.5 TIMI-Risiko-Score

Die Bestimmung des TIMI-Risiko-Score erfolgte - soweit aus den vorhandenen Daten ermittelbar - entsprechend der Arbeit von Morrow et al (54) aus dem Jahr 2000:

Abbildung 8: TIMI-Risiko-Score aus Morrow et al., Circulation 2000 (54)

TIMI Risk Score for STEMI		<u>Risk Score</u>	<u>Odds of death by 30D*</u>
<u>Historical</u>		0	0.1 (0.1-0.2)
Age 65-74	2 points	1	0.3 (0.2-0.3)
≥ 75	3 points	2	0.4 (0.3-0.5)
DM/HTN or angina	1 point	3	0.7 (0.6-0.9)
<u>Exam</u>		4	1.2 (1.0-1.5)
SBP < 100	3 points	5	2.2 (1.9-2.6)
HR >100	2 points	6	3.0 (2.5-3.6)
Killip II-IV	2 points	7	4.8 (3.8-6.1)
Weight < 67 kg	1 point	8	5.8 (4.2-7.8)
<u>Presentation</u>		>8	8.8 (6.3-12)
Anterior STE or LBBB	1 point	*referenced to average mortality (95% confidence intervals)	
Time to rx > 4 hrs	1 point	(FRONT)	
Risk Score = Total	(0 -14)	(BACK)	

Tabelle 1: Killip-Klassen nach Killip et al., aus Am J Cardiol 1967 (55)

Killip-Klasse I:	Keine Zeichen der Herzinsuffizienz.
Killip-Klasse II:	Feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, 3. Herzton oder Jugular- venenstauung.
Killip-Klasse III:	Lungenödem
Killip-Klasse IV:	Kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck unter 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose).

Die Bestimmung der Killip-Klasse (55) war schwierig, da die Symptom-Beschreibungen häufig nur bei pathologischen Befunden erfolgte, d.h. „Keine Zeichen einer Herzinsuffizienz“ wurde nur selten dokumentiert. Da jedoch für den TMI-Risiko-Score nur zwischen „Klasse I“ sowie „Klasse II oder höher“ unterschieden werden mußte, sind die Daten unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen verwendbar.

2.6 Follow up

Die Mortalitätsermittlung erfolgte für jeden Patienten bis 5 Jahre nach Infarktdatum mittels Anfragen an das Landeseinwohneramt (LEA) Berlin. Bei nicht weiter verfolgbaren Patienten (kein Wohnsitz in Berlin) erfolgte ergänzend eine Nachforschung im Patientendokumentationssystem der Charité, ob diese zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal in der Charité behandelt oder hier verstorben waren. Die Berechnungen erfolgten für jeden Zeitraum nur anhand der sicher nach verfolgbaren Patienten.

Aufgrund häufig nur mittels des LEA durchgeführten Follow-up fehlten bei einem großen Teil der Patienten Daten bezüglich der langfristigen Medikation, EF-Entwicklung etc. Daher wurde auf die longitudinale Analyse dieser Parameter verzichtet.

2.7 Datenverarbeitung und statistische Verfahren

Die **Daten** wurden mittels zweier Windows-basierender Computer aus den Programmen MS Word (Arztbriefe), FileMaker (Echokardiographie), Centricity Carddas® der Firma GE Healthcare und SAP (Krankenhausdokumentationssystem) erhoben. Die Erfassung erfolgte mittels MS Excel und die statistische Aufarbeitung mittels SPSS 19.0.

Nach der Datenerhebung wurden alle Patienten **ausgeschlossen**, bei denen die Akten des stationären Aufenthaltes zum Beispiel durch andere Therapiestudien, Gutachten oder laufende Gerichtsverfahren nicht verfügbar waren. Die Berechnung bestimmter Parameter war aufgrund eines frühen Todes bei einzelnen Patienten nicht möglich.

Nicht dokumentierte Daten bezüglich Risikofaktoren und Vorerkrankungen wurden im Sinne einer ausschließlichen Positiv-Dokumentation gewertet.

Es wurde eine **Intention-to-treat-Analyse** bezüglich der Einschlusskriterien „Diagnose eines ST-Hebungsinfarktes durch den Notarzt“ und „Prähospitale Thrombolysen“ durchgeführt.

Im Text wurden (wenn nichts anderes vermerkt ist) der **Median** mit den 25- und 75 %-Quantilen (= IQR = Interquantilrange) sowie dem Minimum und dem Maximum der beobachteten Werte (MM) angegeben.

Für **statistische Signifikanz** wurde ein $p < 0,05$ gefordert.

Bei **nominalen Daten** mit 2 x 2 Tabellen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Wenn mehr als 20 % der erwarteten Werte kleiner 5 waren, wurde der exakte Test nach Fischer und ansonsten der Chi-Quadrat-Test nach Pearson berechnet.

Bei **kontinuierlichen Daten** wurden die Daten mittels wie folgt analysiert:

1. Test auf Normalverteilung: Kolmogorov-Smirnov-Test schließt nur Normalverteilung aus, wenn $p < 0,05$; ein größeres P ist nicht beweisend für eine Normalverteilung. Es erfolgte zusätzlich eine optische Überprüfung der Verteilungskurve.

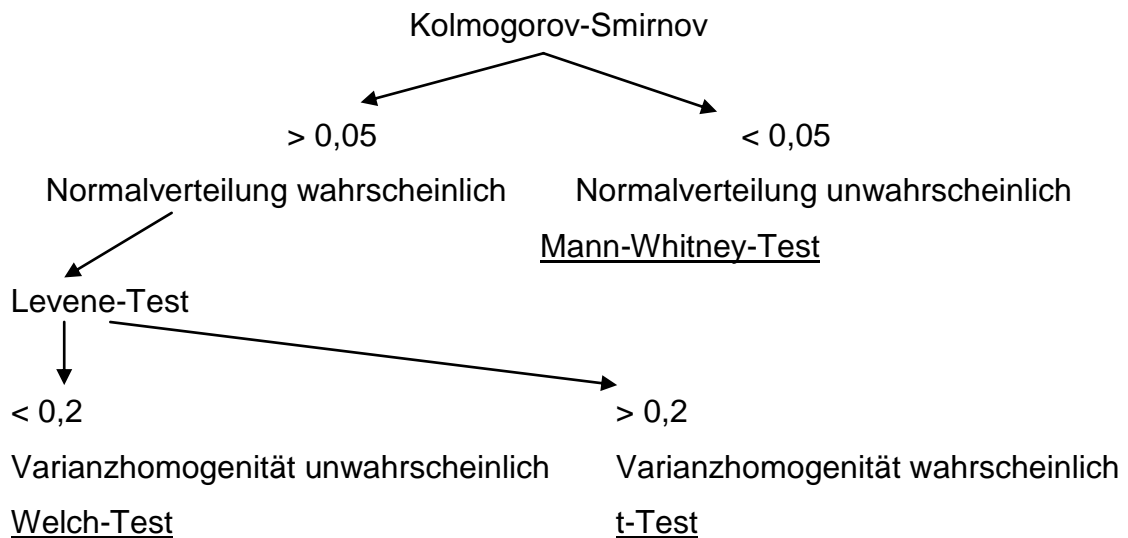
Bei unwahrscheinlicher Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-Test eingesetzt.

Bei wahrscheinlicher Normalverteilung wurde auf Varianzhomogenität geprüft:

2. Überprüfung der Varianzhomogenität: Levene-Test: um Varianzhomogenität annehmen zu können, sollte die Signifikanz $> 0,2$ sein.

3. Test für Signifikanz: Bei unwahrscheinlicher Varianzhomogenität wurde der Welch-Test und bei wahrscheinlicher Varianzhomogenität der t-Test durchgeführt.

Entscheidungsbaum bei kontinuierlichen Daten:



Die univariate Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt wobei zwecks Vergleichs der Einflußfaktoren der Log-Rank-Test verwendet wurde. Zensierte Fälle, bei denen die Patienten nicht bis zum Ende der individuellen 5-Jahres-Periode nach Infarkt verfolgbar waren, sind bei der Auswertung und Erstellung der Kaplan-Meier Überlebensfunktionen berücksichtigt und innerhalb der Grafiken mit einem „+“ markiert. Steige Variablen wurden unter Berücksichtigung der Mediane für eine erleichterte Interpretation in binäre umgewandelt.

Die multivariaten Analysen der 5-Jahres-Überlebenszeiten wurden mittels Cox-Regression durchgeführt um mögliche Interaktionen zwischen Einflußfaktoren zu identifizieren.

Bei beiden Verfahren wurde die Hazard-Ratio (HR) berechnet. Diese gibt das Risikoverhältnis zwischen den verschiedenen Einflußfaktor-Gruppen an. Ein Wert von 1 bedeutet, daß es keinen Unterschied zwischen den jeweils analysierten Gruppen gibt. Bei einer HR größer 1, ist das Risiko für die beobachtete Gruppe größer, bei einer HR kleiner 1 ist entsprechend das Risiko für die beobachtete Gruppe kleiner. Es wurde auch das 95%-Konfidenzintervall (95 KI) mit berechnet. In diesem Bereich liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % der wahre Messwert (der exakt nur mittels gegen unendlich gehend vielen Messungen bestimmbar ist) und dieser erlaubt eine Einschätzung der Präzision der Lageschätzung der Hazard Ratio.

3. Ergebnisse

3.1 Einsatzzahlen des NAW 4205 und des RTH 4206 von 2001 - 2003

Vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2003 führten der Notarztwagen 4205 (NAW 4205) und der Rettungstransporthubschrauber 4206 (RTH 4206) insgesamt 18.772 Einsätze durch, von denen 6458 auf der Fahrt zum Einsatzort oder vor Ort abgebrochen wurden (34,4 %), so daß 12314 Primäreinsätze (65,6 %) ausgeführt wurden. Bezogen auf die Rettungsmittel waren das für den NAW 4205 insgesamt 12149 Einsätze mit 4438 Abbrüchen und somit 7711 Primäreinsätzen (63,5 %) und für den RTH 4206 insgesamt 6623 Einsätze mit 2020 Abbrüchen und somit 4603 Primäreinsätzen (69,5 %).

In den drei Jahren betrafen 3666 Einsätze kardiologische Erkrankungen wie Herzinfarkt, (instabile) Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und akute Herzinsuffizienz. Davon wurden 243 Patienten mit der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes in das CBF eingeliefert. Von diesen standen für alle Patienten die Notarztprotokolle zur Verfügung. Aufgrund nicht verfügbarer Akten der stationären Aufenthalte mußten 5 Patienten ausgeschlossen werden. Somit konnten 238 Patienten für diese Studie ausgewertet werden, dies entspricht 97,9 %.

Die Tabelle 2 gibt eine Gesamtübersicht über die Einsätze der Notärzte nach Rettungsmittel und Jahr aufgeschlüsselt wieder.

Tabelle 2: Übersicht über alle Einsätze des NAW 4205 und des RTH 4206 nach Jahren

	2001 - 2003	2001	2002	2003
Einsätze von NAW und RTH	18772	5895	6123	6754
Abbrüche	6458	2056	1960	2442
Primäreinsätze von NAW und RTH	12314	3839	4163	4312
↳ kardiologische Primäreinsätze	3666	1152	1227	1287
↳ Diagnose Herzinfarkt	421	132	145	144
↳ in das CBF eingeliefert	243	72	94	77
↳ ausgewertet	238	70	92	76
Einsätze des NAW	12149	3880	3954	4315
Abbrüche	4438	1444	1313	1681
Primäreinsätze des NAW	7711	2436	2641	2634
↳ kardiologische Primäreinsätze	2346	753	803	790
↳ Diagnose Herzinfarkt	270	87	102	81
↳ in das CBF eingeliefert	195	55	80	60
↳ ausgewertet	192	54	79	59
Einsätze des RTH	6623	2015	2169	2439
Abbrüche	2020	612	647	761
Primäreinsätze des RTH	4603	1403	1522	1678
↳ kardiologische Primäreinsätze	1320	399	424	497
↳ Diagnose Herzinfarkt	151	45	43	63
↳ in das CBF eingeliefert	48	17	14	17
↳ ausgewertet	46	16	13	17

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 Therapie-Gruppen: Facilitated PCI versus Primary PCI

Insgesamt wurden die Daten von 238 Patienten erhoben und analysiert. Bei 43 Patienten wurde vom Notarzt eine prähospital Thrombolyse durchgeführt, dies entspricht 18,1 % aller Patienten mit der vom Notarzt gestellten Diagnose eines Herzinfarktes. Dabei wurde bei 20 Patienten (46,5 %) Reteplase (Rapilysin[®]), bei 17 (39,5 %) Tenekteplase (Metalyse[®]) und bei 6 (14,0 %) Streptokinase (Streptase[®]) verwendet. Aufgrund der zu geringen Patientenzahlen pro Patient werden folgend diese zusammengefaßt und es wird auf eine Medikamenten-bezogene Subanalyse verzichtet.

3.2.2 Patientencharakteristika

Geschlecht

Das Patientenkollektiv bestand aus 174 Männern (73,1 %) und 64 Frauen (26,9 %), dies entspricht einem Verhältnis von 2,7 : 1. Bei den Patienten mit einer prähospitalen Thrombolyse betrug es 2,1 : 1 (29 Männer, 14 Frauen) und bei den Patienten ohne eine thrombolytische Therapie 2,9 : 1 (145 Männer, 50 Frauen). Die Geschlechtsverteilung beider Subgruppen war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,354$).

Alter

Im Median waren die Patienten 63 Jahre (IQR: 55 / 72 Jahre; MM: 32 / 90 Jahre), die männlichen 62 (IQR: 54 / 67,25 Jahre; MM: 32 / 90 Jahre) und die weiblichen Patienten 71,5 Jahre (IQR: 62 / 79,75 Jahre; MM: 38 / 88 Jahre) alt. Der Unterschied war hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Bezüglich der Altersverteilung der Subgruppen gab es, wie die Tabelle 3 aufzeigt, weder auf alle Patienten bezogen noch auf die Geschlechter weiter differenziert, signifikante Unterschiede.

Tabelle 3: Alterscharakteristika der Subgruppen [Lebensjahre]

	Gesamt		Männer		Frauen	
	Lyse	keine Lyse	Lyse	keine Lyse	Lyse	keine Lyse
n	43	195	29	145	14	50
Median	62	63	62	62	64,5	72
25 / 75 Quantile	52 / 73	57 / 72	52 / 64,5	54,5 / 68	58 / 80,25	63,75 / 78,25
Min / Max	37 / 88	32 / 90	37 / 88	32 / 90	38 / 87	38 / 88
Mittelwert	61,6	63,83	59,41	61,61	66,1	70,26
Standard- abweichung	13,285	11,860	11,776	11,275	15,4	11,250
p	0,278		0,344		0,271	

3.2.3 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

3.2.3.1 Risikofaktoren

Im Gesamtkollektiv war eine Fettstoffwechselstörung der mit 75,9 % insgesamt am häufigsten ermittelbare Risikofaktor und auch allein auf die Männer bezogen der häufigste. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen ist knapp nicht signifikant ($p = 0,063$). Der arterielle Hypertonus war mit 68,0 % der zweithäufigste Risikofaktor, wobei dieser bei der Subgruppe der Frauen der häufigste Risikofaktor war. Allgemeines Übergewicht, definiert als Präadipositas und Adipositas ($BMI \geq 25$), war der dritthäufigste Risikofaktor mit signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,045$). Auch die manifeste Adipositas mit einem BMI größer gleich 30 hatte einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,029$). Dabei war das Übergewicht bei den Männern deutlich häufiger vertreten. 42 % der untersuchten Herzinfarktpatienten waren aktive Raucher. Ehemalige Raucher waren 12,1 % der Untersuchten. Eine positive Familienanamnese bezüglich KHK war bei 26,5 % aller Patienten ermittelbar. Diabetes mellitus Typ II wurde bei 16,5 % ermittelt und ein Typ I Diabetes bei 0,4 %. Außer bei der Kombination Präadipositas und Adipositas ($p = 0,045$) sowie der Adipositas ($p = 0,029$) wurde bezüglich keinem anderem Risikofaktor ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Tabelle 4: Verteilung der Risikofaktoren auf die Geschlechter

	alle Patienten		Männer		Frauen		p
	n	%	n	%	n	%	
Fettstoffwechselstörung	170	75,9	129	79,1	41	67,2	0,063
Arterieller Hypertonus	153	68,0	110	67,1	43	70,5	0,625
Allgem. Übergewicht (BMI \geq 25)	95	66,4	76	71,0	19	52,8	0,045
Raucher	94	42,0	73	44,8	21	34,4	0,162
Positive Familienanamnese	59	26,5	41	25,2	18	30,0	0,467
Diabetes Typ II	37	16,5	26	16,0	11	18,0	0,709
Ex-Raucher	27	12,1	20	12,3	7	11,5	0,871
Manifeste Adipositas (BMI \geq 30)	25	17,5	23	21,5	2	5,6	0,029
Diabetes Typ I	1	0,4	1	0,6	0	0	*

* = Aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet.

Der Vergleich der Subgruppen zeigt, daß kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Risikofaktoren im Gesamtkollektiv und Geschlechtsbezogen besteht (Tabelle 5 - 7).

Tabelle 5: Vergleich der Risikofaktoren der Subgruppen

	Lyse		keine Lyse		p
	n	%	n	%	
Fettstoffwechselstörung	31	75,6	139	76,0	0,963
Arterieller Hypertonus	25	61,0	128	69,6	0,286
Raucher	18	43,9	76	41,5	0,781
Allgem. Übergewicht (BMI \geq 25)	13	59,1	82	67,8	0,428
Positive Familienanamnese	10	25,0	49	26,8	0,818
Diabetes Typ II	6	14,6	31	16,9	0,719
Ex-Raucher	5	12,2	22	12,0	0,999
Manifeste Adipositas (BMI \geq 30)	5	22,7	20	16,5	0,542
Diabetes Typ I	0	0	1	0,5	*

* = Aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet.

Betrachtet man die Subgruppen nach Geschlechtern getrennt (Tabelle 6 und 7), besteht bezüglich aller beobachteten Risikofaktoren kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde bezüglich Diabetes Typ I bei beiden Geschlechtern und bezüglich ehemaligem Rauchens bei den Frauen nicht statistisch getestet.

Tabelle 6: Vergleich der Risikofaktoren der Männer in den Subgruppen

	Lyse		keine Lyse		p
	n	%	n	%	
Fettstoffwechselstörung	23	82,1	106	78,5	0,668
Arterieller Hypertonus	16	57,1	94	69,1	0,220
Raucher	11	39,3	62	45,9	0,520
Allgem. Übergewicht (BMI \geq 25)	9	56,3	67	73,6	0,230
Positive Familienanamnese	5	17,9	36	26,7	0,328
Ex-Raucher	5	17,9	15	11,1	0,344
Diabetes Typ II	3	10,7	23	17,0	0,573
Manifeste Adipositas (BMI \geq 30)	3	18,8	20	22,0	0,772
Diabetes Typ I	0	0,0	1	0,7	*

* = Aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet.

Tabelle 7: Vergleich der Risikofaktoren der Frauen in den Subgruppen

	Lyse		keine Lyse		p
	n	%	n	%	
Arterieller Hypertonus	9	69,2	34	70,8	0,999
Fettstoffwechselstörung	8	61,5	33	68,8	0,741
Raucher	7	53,8	14	29,2	0,113
Allgem. Übergewicht (BMI \geq 25)	4	66,7	15	50,0	0,662
Positive Familienanamnese	5	41,7	13	27,1	0,482
Diabetes Typ II	3	23,1	8	16,7	0,687
Manifeste Adipositas (BMI \geq 30)	2	33,3	0	0,0	*
Diabetes Typ I	0	0,0	0	0,0	*
Ex-Raucher	0	0,0	7	14,6	*

* = Aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet.

Betrachtet man die **Anzahl der Risikofaktoren** des Gesamtkollektives, die die Herzinfarktpatienten hatten (Tabelle 8), waren bei den Männern tendenziell mehr Risikofaktoren zum Ereigniszeitpunkt zu beobachten. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,180$).

Tabelle 8: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren auf die Geschlechter

	alle Patienten		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
0	14	5,9	12	6,9	2	3,1
1	33	13,9	20	11,5	13	20,3
2	60	25,2	41	23,6	19	29,7
3	79	33,2	61	35,1	18	28,1
4	39	16,4	32	18,4	7	10,9
5	13	5,5	8	4,6	5	7,8
p	0,180					

Bezüglich der Anzahl der Risikofaktoren besteht zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,621$). Die Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren auf die Subgruppen mit Angaben in Prozent der jeweiligen Subgruppe.

Tabelle 9: Anzahl der Risikofaktoren in den Subgruppen (Angaben in Prozent der Subgruppe)

Anzahl Risikofaktoren	Gesamt		Männer		Frauen	
	Lyse	keine Lyse	Lyse	keine Lyse	Lyse	keine Lyse
0	7,0	5,6	6,9	6,9	7,1	2,0
1	11,6	14,4	13,8	11,0	7,1	24,0
2	34,9	23,1	31,0	22,1	42,9	26,0
3	30,2	33,8	31,0	35,9	28,6	28,0
4	14,0	16,9	17,2	18,6	7,1	12,0
5	2,3	6,2	0,0	5,5	7,1	8,0
p	0,621		0,546		0,563	

3.2.3.2 Vorerkrankungen

Bei 19,3 % aller Herzinfarktpatienten war zum Zeitpunkt des Herzinfarktes bereits eine koronare Herzkrankheit bekannt, wobei es bei den Männern 19,9 % und bei den Frauen 17,5 % waren und ein vorheriger Myokardinfarkt war bei 12,6 % dem aktuellen Ereignis vorausgegangen. Eine PTCA wurde vorher bereits bei 13,2 % aller Patienten durchgeführt. Bezogen auf die Geschlechter zeigt sich ein nicht signifikanter Unterschied mit 15,3 % bei den Männern und nur 7,1 % bei den Frauen ($p = 0,119$). Eine vorangegangene ACVB-Operation war bei 5,4 % durchgeführt worden. Eine pAVK war bei 5,0 % ermittelbar, wobei auch hier die Männer mit 6,0 % gegen 1,8 % bei den Frauen häufiger betroffen waren. Einen Apoplex hatten 3,2 % bereits vor dem Herzinfarkt erlitten. Tumoröse Vorerkrankungen waren bei 7,2 % ermittelbar. Hierbei waren etwas mehr Frauen (10,7 %) als Männer (6,0 %) betroffen. Alkoholkrank waren 1,8 %. Bezüglich keiner erfaßten Vorerkrankung wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet. Die Tabelle 10 führt die Vorerkrankungen des Patientenkollektives und den Geschlechtsvergleich auf.

Tabelle 10: Vorerkrankungen nach Geschlecht der Gesamtpopulation

	gesamt		Männer		Frauen		p
	n	%	n	%	n	%	
bekannte KHK	43	19,3	33	19,9	10	17,5	0,700
früherer AMI	28	12,6	20	12,1	8	14,0	0,707
frühere PTCA	29	13,2	25	15,3	4	7,1	0,119
frühere ACVB	12	5,4	9	5,4	3	5,4	0,999
pAVK	11	5,0	10	6,0	1	1,8	0,298
Apoplex	7	3,2	5	3,0	2	3,6	0,999
Tumoren	16	7,2	10	6,0	6	10,7	0,241
Alkohol	4	1,8	2	1,2	2	3,2	0,413

Beim Subgruppenvergleich bezüglich der Vorerkrankungen ist die dem Patienten zum Ereignis bekannte KHK erwartungsgemäß bei beiden Subgruppen am häufigsten mit 14,6 % bei den prähospital lysierten und 20,3 % bei den nicht-lysierten Patienten ($p = 0,404$). Die Häufigkeit vorangegangener Herzinfarkte ist ebenfalls bei beiden Subgruppen annähernd gleich groß (12,5 % vs. 12,6 %; $p = 0,981$). Bezüglich zuvor

durchgeführter Bypass-Operationen, Tumoren, Apoplexien, pAVK und einer bekannten bzw. angegebenen Alkoholkrankheit unterschieden sich die Subgruppen ebenfalls nicht wesentlich. Insgesamt waren in Bezug auf keine Vorerkrankung statistisch signifikante Unterschiede zu beobachten.

Tabelle 11: Vergleich Vorerkrankungen in den Subgruppen - Geschlechtsunspezifisch

	Lyse		keine Lyse		p
	n	%	n	%	
bekannte KHK	6	14,6	37	20,3	0,404
früherer AMI	5	12,5	23	12,6	0,981
frühere PTCA	4	10,0	25	14,0	0,503
frühere ACVB	1	2,5	11	6,0	0,699
pAVK	1	2,5	10	5,5	0,694
Apoplex	1	2,5	6	3,3	0,999
Tumoren	3	7,7	13	7,1	0,999
Alkohol	1	2,4	2	1,6	0,753

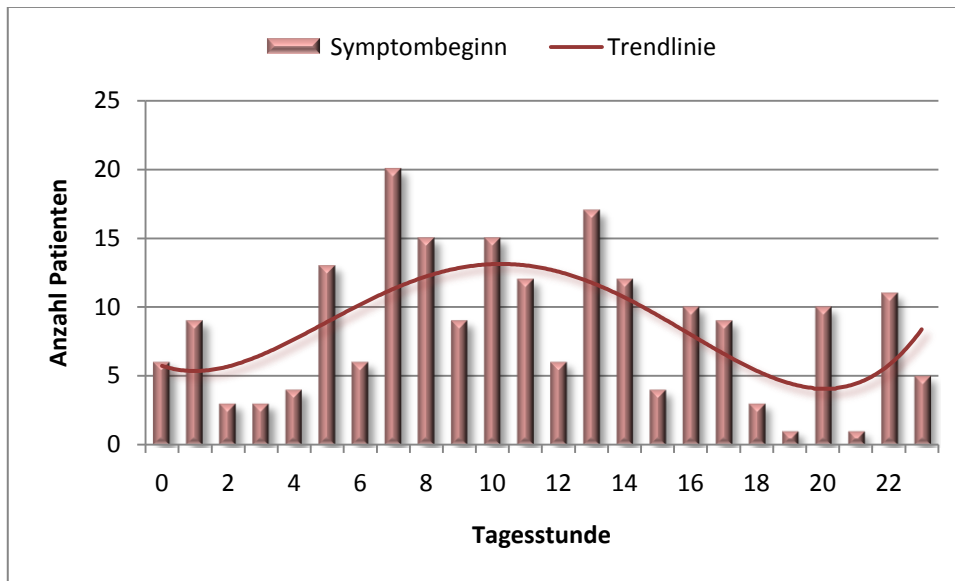
Bei dem Subgruppenvergleich Frauen bzw. Männer bezüglich der Durchführung der prähospitalen Thrombolyse ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Daher wird auf die Aufführung der Daten verzichtet.

3.3 Index-Ereignis

3.3.1 Symptombeginn und Notruf

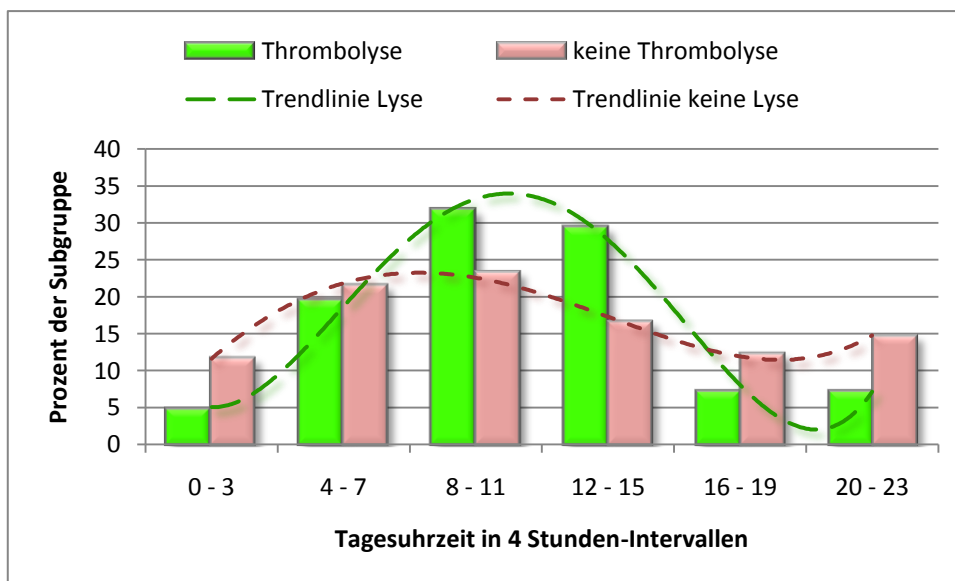
Die ungefähre **Uhrzeit des Symptombeginns** aller Herzinfarktpatienten war bei 204 Patienten ermittelbar (für statistische Auswertungen standen 184 exakt ermittelbare Zeitpunkte zur Verfügung). Die Abbildung 9 zeigt die tageszeitliche Verteilung sowie eine Trendlinie, die das bekannte Maximum in den frühen Tagesstunden gegen 10:00 Uhr und das Minimum am frühen Abend gegen 20:00 Uhr gut verdeutlicht.

Abbildung 9: Symptombeginn nach Stunden sowie die Trendlinie



Von diesen 204 Patienten erhielten 41 eine prähospitale Thrombolyse und 163 keine. Bezüglich der Verteilung auf die Tageszeit (in 4-Stunden-Intervallen) unterscheiden sich die Subgruppen nicht wesentlich, wie die Abbildung 10 zeigt. Tendenziell ist eine Betonung der Vormittagsstunden (6:00 bis 12:00) bei den Patienten mit einer prähospitalen Thrombolyse zu beobachten. Analysiert man die Anzahl der gefundenen Symptombeginn-Uhrzeiten pro Tagesstunde der Subgruppen ergibt sich ein kein signifikanter Unterschied ($p = 0,412$).

Abbildung 10: Subgruppenvergleich: Symptombeginn der Herzinfarktpatienten

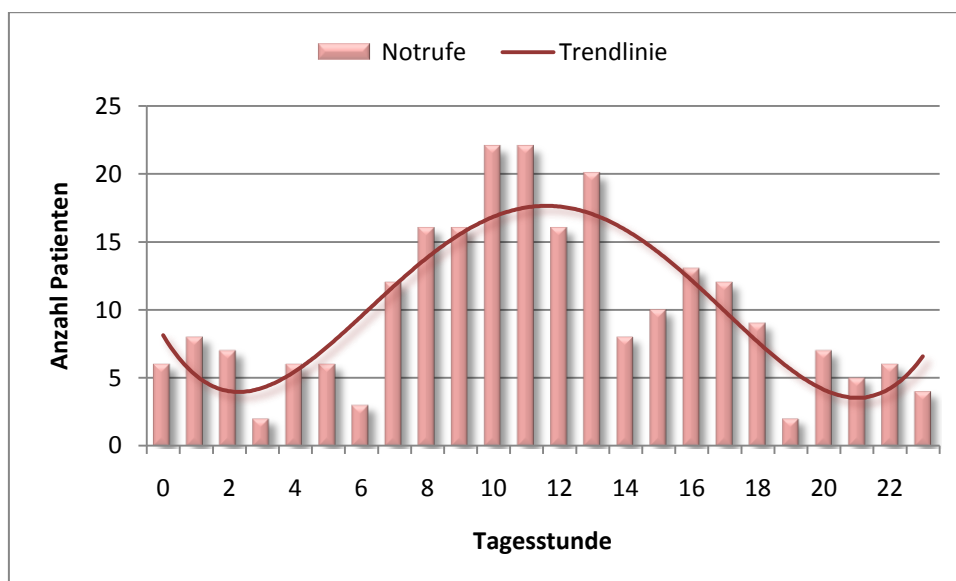


Bei 67 Patienten (28,2 %) waren die **Tätigkeiten bei Symptombeginn** ermittelbar. Dabei war mit 42 Patienten (17,6 %) Ruhe bzw. erwachen aus dem Schlaf am häufigsten vertreten. Gefolgt von 12 Patienten (5,0 %), die gerade Sport getrieben oder sich anders körperlich angestrengt hatten und nur 6 Patienten bei der Arbeit (2,5 %). 4 Patienten (1,7 %) waren einkaufen und ähnliches und 3 Patienten (1,3 %) fuhren gerade mit dem Auto.

Die Tätigkeiten bei Symptombeginn sind bei ca. 70 % innerhalb der Subgruppen nicht sicher nachvollziehbar. Aufgrund der geringen Anzahl bekannter Tätigkeiten wird auf einen Vergleich der Subgruppen und eine statistische Analyse verzichtet.

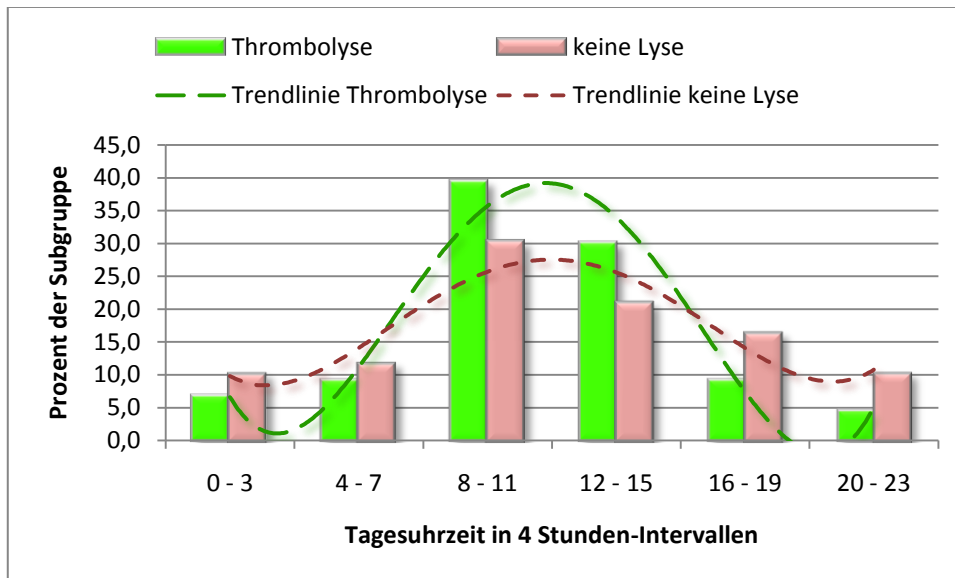
Die Abbildung 11 zeigt die **Notrufuhrzeit** der Gesamtpopulation verteilt auf den Tag. Dabei ist insbesondere mit Hilfe eines Vergleichs der Trendlinien zu Abbildung 7 eine Verschiebung und Erhöhung des Maximums in den frühen Mittag gut zu erkennen.

Abbildung 11: Notrufuhrzeit aller Patienten nach Stunden mit Trendlinie



Die Abbildung 12 zeigt den Vergleich der Notrufuhrzeiten der Subgruppen mit einer Angleichung der Kurvenverläufe.

Abbildung 12: Notruffahrzeiten der Subgruppen nach Stunden mit Trendlinie



Die **Zeitspanne vom Symptombeginn bis zum Alarm** war bei 183 Patienten sicher ermittelbar. Sie betrug minimal 0 Minuten - bei Patienten die im Rahmen des Herzinfarktes bewußtlos wurden und bei denen anwesende Zeugen sofort den Notruf alarmierten. Die maximal beobachtete Zeitspanne bis zur Verständigung des Rettungsdienstes betrug 14 Stunden 7 Minuten. Im Median vergingen 49 Minuten (IQR 23 Minuten / 114 Minuten). Der Mittelwert betrug 93,7 Minuten mit einer Standardabweichung von 135,1 Minuten.

Ein Subgruppen-Vergleich der Zeitdifferenzen zwischen dem Symptombeginn und dem Notruf zeigt einen keine signifikanten Unterschied ($p = 0,249$) und ist in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Vergleich der Zeitspanne vom Symptombeginn bis zum Notruf der Subgruppen [Minuten]

	Lyse	Keine Lyse
Median	41	53
IQR	24 / 69	20 / 125
Min / Max	2 / 233	0 / 847
Mittelwert	56,3	104,2
Standardabweichung	53,8	148,7
p	0,249	

3.3.2 Notarzteinsatz

Einsatzorte

71,0 % der Einsätze fanden im Wohnbereich der Patienten (n = 169) statt. Am zweithäufigsten wurde der Notarzt zu behandelnden Hausärzten (44 Patienten, 18,5 %). Zum Arbeitsplatz der Patienten wurden die Notärzte nur in 4 Fällen (1,7 %) gerufen. Nur 18 Einsätze (7,6 %) erfolgten im öffentlichen Raum, wie Läden (3 Patienten, 1,3 %), auf Sportanlagen (4 Patienten, 1,7 %) und auf der Straße allgemein (9 Patienten, 3,8 %). 3 Einsätze (1,3 %) fanden an sonstigen Orten statt.

Bei dem Subgruppenvergleich war mit Abstand am häufigsten auch der Wohnort der Patienten vertreten (76,7 % Thrombolyse vs. 69,7 % keine Thrombolyse; Wohnort ja / nein: $p = 0,360$). Bei dem Vergleich aller Einsatzorte der Subgruppen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,145$), wie die Tabelle 13 zeigt.

Tabelle 13: Subgruppenvergleich: Einsatzorte der Notärzte

	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
Wohnort	33	76,7	136	69,7
Arztpraxis	3	7,0	41	21,0
Arbeitsplatz	1	2,3	3	1,5
Öffentlicher Raum	5	11,6	13	6,7
Straße	3	7,0	6	3,1
Geschäfte	1	2,3	2	1,0
Sportanlagen	0	0,0	4	2,1
Sonstiges	1	2,3	2	1,0
p	0,145			

Einsatzmittel

Der Rettungshubschrauber RTH 4206 führte 19,3 % der Einsätze (n = 46) durch. Bei 80,7 % (n = 192) wurde der Notarzt bodengebunden mittels Notarztwagen 4205 zum Einsatz gebracht. Bei einem Vergleich der Therapie-Subgruppen war diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zu beobachten ($p = 0,251$).

Fachrichtung Notarzt

Von Notärzten mit dem Fachgebiet der Anästhesie wurden 33,6 % (n = 80) der Notarzteinsätze durchgeführt und von Internisten 66,4 % (n = 158). Von den Patienten mit einer prähospitalen Thrombolyse wurden 62,8 % von einem Notarzt aus der Inneren Medizin und 37,2 % von einem Anästhesisten behandelt. Der Therapiesubgruppenvergleich war ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,581$).

Status der Patienten bei Eintreffen des Notarztes

209 Patienten (87,8 %) waren bei Eintreffen des Notarztes am Einsatzort bewußtseinsklar. 27 waren komatös (11,3 %) und 2 somnolent (0,8 %). Auch hier war zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied zu beobachten ($p = 0,781$).

Die Werte bezüglich des Status des Patienten bei Eintreffen des Notarztes sind bei beiden Subgruppen (auch geschlechtsbezogen) ohne signifikanten Unterschied ($p_{\text{ges}} = 0,497$, $p_{\text{Männer}} = 0,830$, $p_{\text{Frauen}} = 0,149$). Bewußtseinsklar waren bei den Patienten mit einer Thrombolyse 86,0 % und bei den ohne 88,2 %. Komatös war der bei beiden Subgruppen der zweithäufigste Bewußtseinszustand mit 11,6 % bei Thrombolyse und 11,3 % bei den Patienten ohne Thrombolyse.

Initiale Vitalparameter

Bei Eintreffen des Notarztes beim Patienten hatten 26 Patienten keinen meßbaren Blutdruck und Puls. Die minimale Herzfrequenz lag bei 35 Herzaktionen pro Minute und die maximale bei 140 pro Minute bei einem Median von 80 pro Minute (IQR 65 / 90 pro Minute). Der vor Therapie gemessene geringste systolische Blutdruck lag bei 30 mmHg und der höchste gemessene bei 240 mmHg bei einem Median von 130 mmHg (IQR 116,25 / 158,75 mmHg). Zwischen den Geschlechtern wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet ($p_{\text{RR}} = 0,788$, $p_{\text{Puls}} = 0,311$).

Bei dem Vergleich der Subgruppen liegt bezüglich des initialen Blutdrucks kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,999$). Aber der initiale Puls unterscheidet sich signifikant zwischen den Therapiearmen ($p = 0,017$).

Tabelle 14: Vitalparameter der Gesamtpopulation bei Eintreffen des Notarztes

	initialer Puls [Schläge/min]		initialer systol. RR [mmHg]	
	Lyse	Keine Lyse	Lyse	Keine Lyse
Median	70	80	130	130
Min / Max	35 / 125	40 / 140	85 / 240	30 / 220
25 / 75 Quantile	60 / 82	69,5 / 90	110 / 150	117,5 / 160
Mittelwert	72,2	80,3	137,4	134,3
Standardabweichung	20,1	20,3	34,8	32,2
p	0,017		0,999	

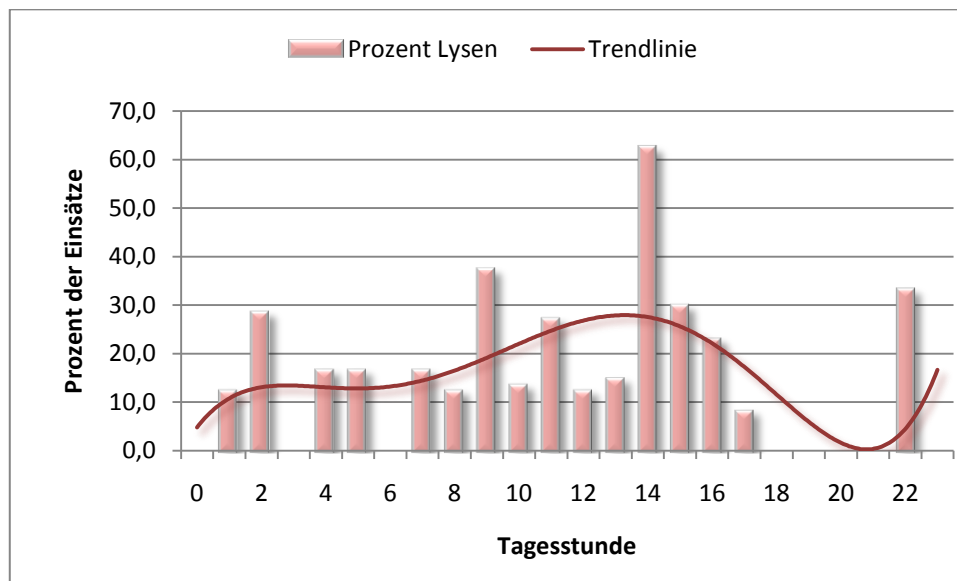
Berechnet man die Subgruppen im Geschlechtervergleich ist der signifikante Puls-Unterschied nur bei den Männern vorhanden (initialer Puls: $p_{\text{Männer}} = 0,024$, $p_{\text{Frauen}} = 0,317$; initialer systolischer Blutdruck: $p_{\text{Männer}} = 0,290$, $p_{\text{Frauen}} = 0,093$).

Therapie während des Notarzt-Einsatzes

Bei 26 der prähospital thrombolysierten Patienten sind genaue Zeitangaben mit der exakten Uhrzeit des Lysebeginns vorhanden. Dabei war eine Zeitspanne zwischen dem Symptombeginn und dem Lysebeginn von mindestens 35 Minuten und maximal 165 Minuten erhebbar. Der Median betrug 75 Minuten (IQR 55 / 110 Minuten) mit einem Mittelwert von 83 Minuten (Standardabweichung 37,6 Minuten).

Die Abbildung 13 zeigt den prozentualen Anteil der Lysen an den durchgeführten Einsätzen bezogen auf die Tagesstunde des Notrufes mit einer deutlichen Betonung des Vormittags und insbesondere des frühen Mittags und einem Minimum in den späten Abendstunden.

Abbildung 13: Zeitpunkte der prähospitalen Thrombolyse (nach Tagesstunden)



Weiterführende Maßnahmen während des Notarzt-Einsatzes

32 Patienten mußten vom Notarzt defibrilliert werden, dies entspricht 13,4 %. Davon erhielten 9 Patienten eine Thrombolyse, der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,112$). Bei 31 Patienten (13,0 %) war eine Intubation nötig (Lyse / keine Lyse 8 / 23; $p = 0,230$) und 29 Patienten (12,2 %) wurden mit Herzdruckmassage, Beatmung und - sofern indiziert - Defibrillation reanimiert (Lyse / keine Lyse 7 / 22; $p = 0,365$). Dabei wurde als Thrombolytikum bei 3 Patienten Streptokinase, bei 3 Patienten Reteplase und bei einem Patienten Tenekteplase verwendet. Bei einem Vergleich der Geschlechter ergaben sich weder gesamt noch für die Therapiegruppen signifikante Unterschiede. Hinweise für eine Blutung wurden prästationär nicht beobachtet.

Transport in das CBF

Die Zeit zwischen dem Symptombeginn und der Einlieferung in das CBF war bei 157 Patienten sicher nachvollziehbar. Bei den übrigen wurden die Personen-bezogenen Daten erst nach Beginn der Herzkatheteruntersuchung im SAP-Dokumentationssystem erfaßt, so daß eine minutengenaue Ankunftszeit nicht nachvollziehbar war.

Der Vergleich der Subgruppen ist in der Tabelle 15 aufgeführt. Es bestand eine große Übereinstimmung der Zeiten beider Subgruppen ($p = 0,946$).

Tabelle 15: Zeiten vom Symptombeginn bis zur Einlieferung in das CBF der Gesamtpopulation und der Subgruppen

		Gesamtpopulation	Lyse	Keine Lyse
Anzahl	[n]	157	32	125
Median	[hh:mm]	1:43	1:47	1:41
Mittelwert	[hh:mm]	2:26	1:58	2:33
Standardabweichung	[hh:mm]	2:11	0:48	2:24
Minimum	[hh:mm]	0:21	0:52	0:21
Maximum	[hh:mm]	15:11	4:54	15:11
p			0,946	

3.4 Akut-Herzkatheteruntersuchung

Von allen analysierten Patienten wurde bei 21 keine Herzkatheteruntersuchung (8,8 %) durchgeführt, so daß insgesamt 217 Patienten (91,2 %) interventionell untersucht wurden. Bezogen auf die Subgruppen waren es 37 (86,0 %) Patienten mit einer Thrombolyse und 180 (92,3 %) der restlichen Patienten (kein signifikanter Unterschied: $p = 0,231$), die eine Herzkatheteruntersuchung erhielten. Insgesamt war bei 184 Patienten der Zeitpunkt der ersten Ballondilatation im Katheterprotokoll exakt vermerkt und es erhielten 187 Patienten (86,2 % der HK-Patienten) einen Stent in gleicher Sitzung implantiert. Von diesen hatten 33 zuvor eine Thrombolyse erhalten (kein signifikanter Unterschied, $p = 0,560$).

3.4.1 Zeiten

Bei der Zeitanalyse wurde die Erfassung auf sicher nachvollziehbare Fälle beschränkt. Die folgenden Tabellen führen die Zeitcharakteristika für die Zeiten bis zur Punktion und bis zur ersten Ballondilatation auf.

Tabelle 16: Zeiten bis zur Panktion der Gesamt-Studienpopulation

		Symptom-bis-Punktion	Alarm-bis-Punktion	CBF-bis-Punktion
Anzahl	[n]	169	212	187
Median	[hh:mm]	2:43	1:34	0:40
Mittelwert	[hh:mm]	3:35	2:01	1:08
Standardabweichung	[hh:mm]	2:54	2:01	1:46
Minimum	[hh:mm]	1:07	0:40	0:09
Maximum	[hh:mm]	21:18	20:36	12:11

Tabelle 17: Zeiten bis zur Panktion der Subgruppen

Subgruppe		Symptom-bis-Punktion		Alarm-bis-Punktion		CBF-bis-Punktion	
		Lyse	Keine	Lyse	Keine	Lyse	Keine
Anzahl	[n]	34	135	36	176	28	159
Median	[hh:mm]	2:33	2:45	1:37	1:32	0:39	0:42
Mittelwert	[hh:mm]	2:57	3:45	1:53	2:03	0:50	1:11
Standardabweichung	[hh:mm]	1:04	3:12	0:38	2:11	0:39	1:53
Minimum	[hh:mm]	1:34	1:07	1:03	0:40	0:00	0:01
Maximum	[hh:mm]	6:15	21:18	3:30	20:36	2:20	12:11
p		0,822		0,074		0,955	

Vergleicht man die Geschlechter der Gesamtpopulation findet sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit zwischen Symptombeginn und Panktion mit einer Verlängerung der Zeit bei den Frauen (Männer Median 2:29 Stunden, Frauen Median 3:11 Stunden, $p = 0,016$). Ein geschlechtsbezogener Subgruppenvergleich war ohne signifikante Unterschiede.

Die Zeiten von Alarm bis Panktion waren ohne signifikanten Geschlechtsunterschied ($p = 0,108$). Bei dem geschlechtsbezogenen Subgruppenvergleich war für die Männer ein knapp nicht signifikanter ($p = 0,07$) für die Frauen dagegen kein Unterschied zu beobachten ($p = 0,229$).

Der geschlechtsbezogene Vergleich der Zeiten zwischen dem Eintreffen im CBF und der Punktion grenzwertig signifikant ($p = 0,050$). Die geschlechtsbezogenen Subgruppenanalysen waren ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Die Zeit von Beginn der prähospitalen Thrombolyse bis zur Punktion betrug im Median 1:11 Stunden. Dabei sind bei den Frauen die Punktionen signifikant früher erfolgt ($p = 0,07$; Tabelle 18)

Tabelle 18: Zeiten bis zur Punktion der Thrombolysierten

		Gesamtpopulation	Männer	Frauen
Anzahl	[n]	23	16	7
Median	[hh:mm]	1:11	1:20	0:59
Mittelwert	[hh:mm]	1:23	1:34	0:58
Standardabweichung	[hh:mm]	0:34	0:36	0:12
Minimum	[hh:mm]	0:44	0:52	0:44
Maximum	[hh:mm]	2:50	2:50	1:15
P			0,007	

Die Tabellen 19 und 20 führen die Charakteristika der Zeiten bis zur ersten Ballondilatation auf.

Tabelle 19: Zeiten bis zur ersten Ballondilatation der Gesamtpopulation

		Symptom-bis-Ballon	Alarm-bis-Ballon	CBF-bis-Ballon
Anzahl	[n]	156	184	162
Median	[hh:mm]	3:02	1:53	1:01
Mittelwert	[hh:mm]	3:55	2:14	1:26
Standardabweichung	[hh:mm]	2:40	1:23	1:38
Minimum	[hh:mm]	1:24	1:03	0:09
Maximum	[hh:mm]	16:24	13:50	12:45

Tabelle 20: Zeiten bis zur ersten Ballondilatation der Subgruppen

Subgruppe	Symptom-bis-Ballon		Alarm-bis-Ballon		CBF-bis- Ballon	
	Lyse	Keine	Lyse	Keine	Lyse	Keine
Anzahl [n]	31	125	32	152	24	138
Median [hh:mm]	3:02	3:02	1:57	1:52	0:58	1:01
Mittelwert [hh:mm]	3:22	4:03	2:13	2:14	1:14	1:28
Standartabweichung [hh:mm]	1:04	2:55	0:40	1:30	0:40	1:45
Minimum [hh:mm]	1:48	1:24	1:12	1:03	0:09	0:18
Maximum [hh:mm]	6:34	16:24	3:56	13:50	2:39	12:45
p	0,892		0,170		0,711	

Bei einem geschlechtsbezogenen Vergleich der der Gesamtpopulation ist die Zeit vom Symptombeginn bis zur ersten Ballondilatation bei den Männern signifikant kürzer (Mediane: Männer 2:48 Stunden, Frauen 3:28 Stunden; $p = 0,017$). Eine geschlechtsbezogene Analyse der Therapie-Subgruppen war ohne Signifikanz.

Die Zeit zwischen dem Alarm und dem ersten Ballon war bezogenen auf die Geschlechter ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,060$). Allerdings ergab ein geschlechtsbezogener Subgruppenvergleich einen signifikanten Unterschied für die Männer ($p = 0,001$) aber nicht für die Frauen ($p = 0,158$).

Zwischen Männern und Frauen der Gesamtpopulation besteht bezüglich der Zeit zwischen dem Eintreffen im CBF und der ersten Ballondilatation ein signifikanter Unterschied (Mediane: Männer 0:59 Stunden, Frauen 1:28 Stunden; $p = 0,044$). Bei den Therapiesubgruppen ist dieser bei den Männer nicht mehr vorhanden ($p = 0,081$) aber noch nachweisbar bei den Frauen ($p = 0,039$).

Die Zeit bis zur ersten Ballondilatation war zwischen Männern und Frauen signifikant unterschiedlich ($p = 0,010$; Tabelle 21).

Tabelle 21: Zeiten von Thrombolyse bis zur ersten Ballondilatation

		Gesamtpopulation	Männer	Frauen
Anzahl	[n]	22	15	7
Median	[hh:mm]	1:30	1:47	1:10
Mittelwert	[hh:mm]	1:44	1:56	1:18
Standardabweichung	[hh:mm]	0:36	0:37	0:19
Minimum	[hh:mm]	0:57	1:09	0:57
Maximum	[hh:mm]	2:58	2:58	1:56
P			0,010	

Die Herzkatheteruntersuchung selbst dauerte mindestens 19 Minuten und maximal 3:24 Stunden. Der Mittelwert lag dabei bei 1:00 Stunden und der Median bei 0:54 Stunden mit einer Standardabweichung von 28 Minuten. Sowohl ein geschlechtsbezogener Vergleich der Gesamtpopulation als auch der Vergleich der Therapiesubgruppen war ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,920$ bzw. $0,377$). Lediglich bei dem Subgruppenvergleich der Frauen war ein signifikanter Unterschied zu beobachten mit einer kürzeren Untersuchungsdauer der lysierten Patientinnen (Mediane: Lyse 0:43 Stunden, keine Lyse 0:57 Stunden; $p = 0,003$).

3.4.2 Ergebnisse Herzkatheteruntersuchung

Eine Ejektionsfraktion wurde im Rahmen der Untersuchung bei 158 Patienten (66,4 %) bestimmt. Die geringste gemessene betrug 24 %, die beste 92 %. Der Mittelwert lag bei 61,7 % bei einer Standardabweichung von 14,1 % und der Median bei 62 % (IQR 51,75 / 71,25 %). Die Geschlechter unterschieden sich dabei weder bei der Gesamtpopulation noch beim Subgruppenvergleich signifikant. Die Durchführung einer prähospitalen Thrombolyse führte hingegen zu einer signifikant höheren Ejektionsfraktion in den Herzkatheteruntersuchungen (Tabelle 22)

Tabelle 22: Ejektionsfraktion in den Herzkatheteruntersuchungen der Therapiesubgruppen [%]

	Lyse	Keine Lyse
Median	69,5	60,5
IQR	52,75 / 78,50	51,25 / 70,0
Min / Max	44 / 92	24 / 90
Mittelwert	67,0	60,6
Standardabweichung	15,235	13,660
p	0,036	

Infarktgefäße

Das Infarktgefäß war bei 213 Patienten retrospektiv sicher ermittelbar. Der am häufigsten betroffene RIVA war bei 38,0 % (n = 81) als Infarktgefäß bestimmbar. Von der RCA ging bei 34,7 % (n = 74) und von der RCX bei 9,9 % (n = 21) der Infarkt aus. 1,9 % der Infarkte beruhten auf ACVB-Verschlüssen (n = 4), bei 1,9 % (n = 4) war die LCA und bei 2,8 % (n = 6) waren RIVA und RCX gleichzeitig betroffen. Bei den übrigen war die Diagnostik nicht ausreichend eindeutig genug.

Bei Subgruppenanalysen wurden keinerlei statistisch signifikante Unterschiede festgestellt. Die Tabelle 23 führt den Vergleich der Therapiesubgruppen auf.

Tabelle 23: Infarktgefäße der Subgruppen

	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
RIVA	18	42,9	63	36,9
RCA	12	28,6	62	36,6
RCX	4	9,5	17	9,9
LCA	1	2,4	3	1,8
Bypass	1	2,4	3	1,8
RIVA + RCX	1	2,4	5	2,9
Nicht sicher	5	11,9	18	10,5
p	0,980			

TIMI im Infarktgefäß

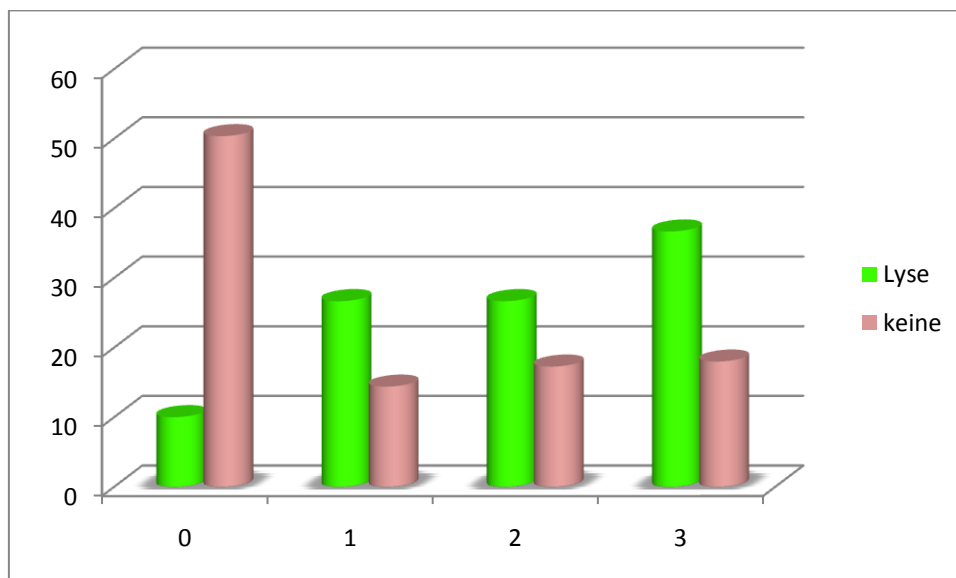
Bei 69 Patienten war der TIMI-Fluß im Infarktgefäß zum Untersuchungsbeginn nicht sicher bestimmbar (z.B. peripherer Fluß aufgrund unvollständiger Archivierung nicht ausreichend beurteilbar) bzw. sie erhielten keine Herzkatheteruntersuchung, so daß 169 Patienten ausgewertet wurden. Dabei lag ein TIMI-Fluß Grad 0 bei 73 Patienten (43,2 %) und ein Fluß Grad 1 bei 28 Patienten (16,6 %) vor. 32 Patienten zeigten einen TIMI-Fluß Grad 2 (18,9 %) und 36 (21,3 %) über TIMI-Fluß Grad 3. Ein Vergleich der Geschlechter war ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,533$).

Der Vergleich zwischen den Therapie-Subgruppen ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p = 0,001$) und ist in Tabelle 24 aufgeführt. Der geschlechtsspezifische Subgruppenvergleich war ohne signifikanten Unterschied.

Tabelle 24: TIMI im Infarktgefäß vor Intervention

TIMI im Infarktgefäß	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
0	3	10,0	70	50,4
1	8	26,7	20	14,4
2	8	26,7	24	17,3
3	11	36,7	25	18,0
p	0,001			

Abbildung 14: TIMI im Infarktgefäß vor Intervention



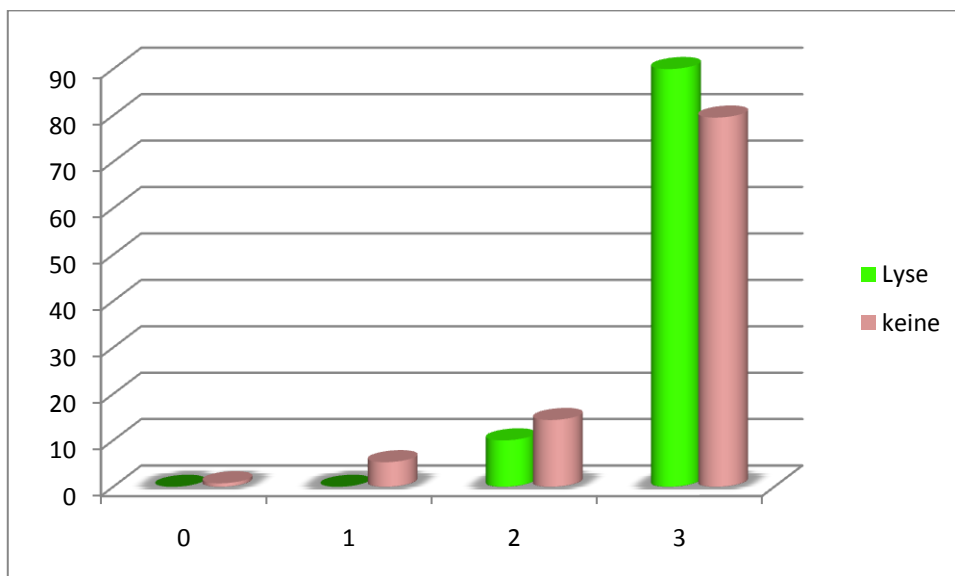
Bei 6 der Patienten mit einer Herzkatheteruntersuchung wurde in diesem Rahmen keine Intervention durchgeführt und bei einem Patienten war der Fluß nach Intervention in den Herzkatheterfilmen nicht ausreichend beurteilbar. Für eine Beurteilung der TIMI-Flüsse nach Intervention konnten 169 Patienten, bei denen in der initialen Untersuchung auch eine Intervention durchgeführt wurde, ausgewertet werden. Der TIMI-Fluß lag am Ende der Intervention bei Grad 0 bei 1 Patienten (0,6 %). 7 Patienten (4,3 %) hatten einen Fluß Grad 1 und 22 Patienten (13,6 %) Grad 2. TIMI Grad 3 lag bei Beendigung der Untersuchung bei 132 Patienten (81,5 %) vor. Dabei unterschieden sich die Geschlechter nicht signifikant ($p = 0,167$).

Der Vergleich der Therapie-Subgruppen war ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,476$). Die Daten sind in der Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: TIMI im Infarktgefäß nach Intervention

TIMI im Infarktgefäß	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
0	0	0	1	0,8
1	0	0	7	5,3
2	3	10,0	19	14,4
3	27	90,0	105	79,5
p	0,476			

Abbildung 15: TIMI im Infarktgefäß nach Intervention



Zusammenfassend

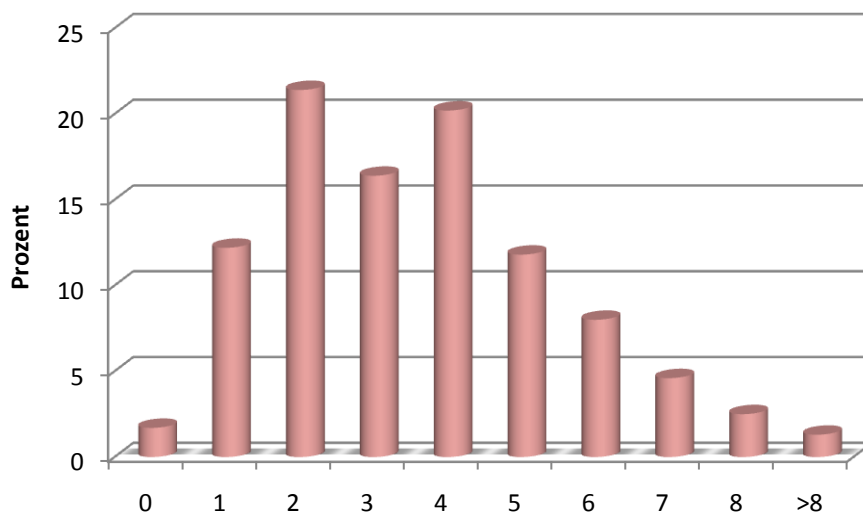
Die Untersuchungen zusammenfassend lag bei 104 Patienten (43,7 %) ein Vorderwand- und bei 103 Patienten (43,3 %) ein Hinterwandinfarkt vor. Aufgrund mehrerer betroffener Gefäße ist diese Einteilung bei 6 Patienten (2,5 %) nicht eindeutig und bei 25 Patienten (10,5 %) lag eine andere kardiale Diagnose vor. Dies war dreimal bei Tod nach Reanimation nicht sicher bestätigbarer Infarktverdacht, zwei Dekompensationen, eine Lungenarterienembolie (einzige Lyse mit im stationären Verlauf nicht bestätigtem STEMI) und 19 Troponin-negative Akute Koronarsyndrome. Alle Subgruppenanalysen waren ohne signifikanten Unterschied (Therapiesubgruppen-Analyse: $p = 0,258$).

Eine sichere Einteilung in die Ausprägung der KHK war bei 213 Patienten (89,5 %) möglich. Von diesen hatten 31,5 % (67 Patienten) eine 1-Gefäß-KHK und 39,4 % (84 Patienten) eine 2-Gefäß-KHK und eine 3-Gefäß-KHK wurden bei 29,1 % (62 Patienten) diagnostiziert. Auch hier ergab keine Subgruppenanalyse keinen signifikanten Unterschied (Therapiesubgruppen: $p = 0,645$).

3.5 TIMI-Risiko-Score

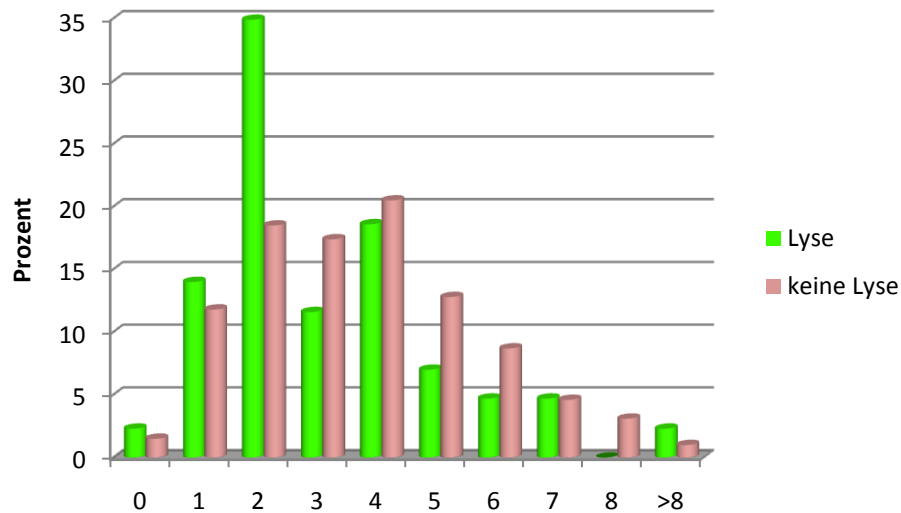
Die Berechnung des TIMI-Risiko-Score zeigte für die Gesamtpopulation folgende Verteilung:

Abbildung 16: TIMI-Risiko-Score der Gesamtpopulation



Bei Vergleich des TIMI-Risiko-Score der Therapiegruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,434$), obwohl bei der prähospitalen Lyse der Risiko-Score 2 auffallend häufig vorzufinden war.

Abbildung 17: TIMI-Risiko-Score der Therapiesubgruppen



Eine Korrelation zum 30 Tage- und 1 Jahres-Überleben (entsprechend Morrow et al (54)) konnte aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht erfolgen.

3.6 Stationärer Aufenthalt

3.6.1 Intensivaufenthalt

2 Patienten (beide nicht lysiert) verstarben noch vor Erreichen der Intensivstation. Bei den übrigen liegt die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen 0 und 40 Tagen. Der Mittelwert beträgt 3,7 Tage (Standardabweichung 6,3 Tage, Median 2 Tage, IQR 1 / 3 Tage). Hierbei besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern mit gleichem Median (2 Tage) und einem Mittelwert von 2,46 Tagen bei den Frauen und von 4,15 Tagen bei den Männern ($p = 0,405$). Zwischen den Therapiegruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,109$) (auch nicht auf die Geschlechter bezogen ($p_{\text{Männer}} = 0,405$; $p_{\text{Frauen}} = 0,076$)).

Tabelle 26: Vergleich der Intensiv-Aufenthaltsdauer - bezogen auf die Geschlechter [Tage]

	Gesamtpopulation	Männer	Frauen
Median	2,0	2,0	2,0
IQR	1 / 3	1 / 3	1 / 3
Min / Max	0 / 40	0 / 40	0 / 23
Mittelwert	3,71	4,15	2,46
Standardabweichung	6,3	7,0	883,4
P		0,405	

Tabelle 27: Vergleich der Intensiv-Aufenthaltsdauer - bezogen auf die Therapie [Tage]

	Lyse	Keine Lyse
Median	2,0	2,0
IQR	1,0 / 3,5	1,0 / 3,0
Min / Max	0 / 27	0 / 40
Mittelwert	5,05	3,44
Standardabweichung	7,0	6,2
P	0,109	

3.6.2 Krankenhausaufenthalt

Insgesamt lagen die Patienten zwischen 0 und 51 Tagen stationär im Krankenhaus. Der Mittelwert für den Gesamtaufenthalt beträgt 9,95 Tage (Standardabweichung 8,4 Tage) mit einem Median von 9,0 Tagen (IQR 5 / 13 Tage). Bei keinem Subgruppenvergleich lagen signifikante Unterschiede vor (Therapie-Vergleich $p = 0,405$).

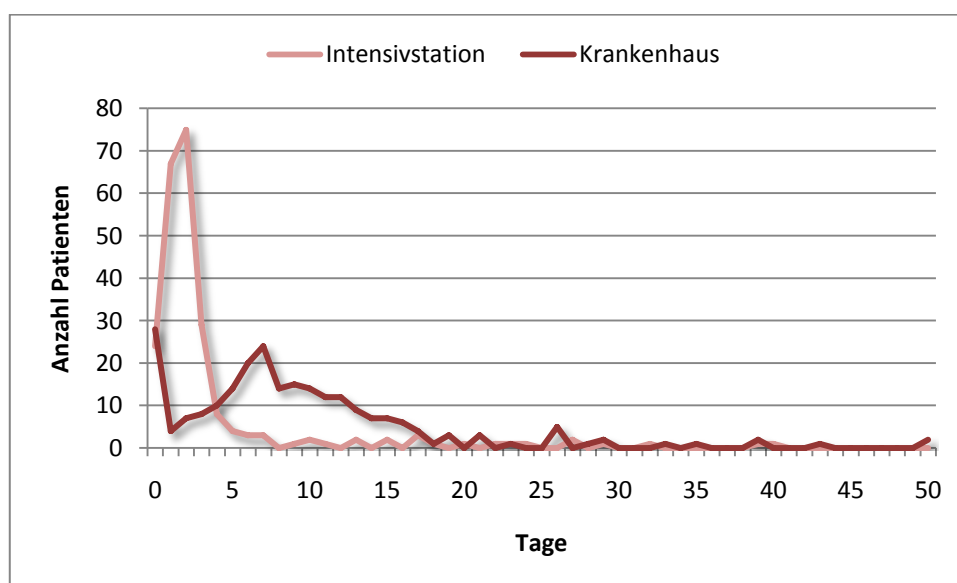
Tabelle 28: Vergleich der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer - bezogen auf die Geschlechter [Tage]

	Gesamtpopulation	Männer	Frauen
Median	8,5	8,0	9,0
IQR	5 / 13	4,75 / 13,25	6 / 12
Min / Max	0 / 51	0 / 51	0 / 27
Mittelwert	9,95	10,1	9,5
Standardabweichung	8,4	9,2	6,1
P		0,635	

Tabelle 29: Vergleich der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer - bezogen auf die Therapie [Tage]

	Lyse	Keine Lyse
Median	9,0	8,0
IQR	6,0 / 13,0	1,0 / 13,0
Min / Max	0 / 34	0 / 51
Mittelwert	10,6	9,8
Standardabweichung	7,8	8,6
P	0,405	

Abbildung 18: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus



3.6.3 Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes

Es verstarben 18 Patienten nach Erreichen des Krankenhauses, dies entspricht 7,6 %. 2 Patienten verstarben noch im Herzkatheter-Raum und die übrigen 16 auf der Intensivstation. Weder bei dem Vergleich der Geschlechter noch der Therapiegruppen wurden signifikanter Unterschiede festgestellt ($p_{\text{Geschlecht}} = 0,508$; $p_{\text{Therapie}} = 0,613$).

Bei 11 Patienten (6,3 %) waren zum Entlassungszeitpunkt neurologische Ausfälle zu beobachten (4 FPCI / 7 PPCI), wobei 4 (1,7 %) von diesen hypoxische Hirnschäden nach initialer Reanimation durch den Notarzt hatten (2 FPCI / 2 PPCI). 3 Patienten (1,3 %) erlitten während des Aufenthaltes einen cerebralen Insult (1 FPCI / 2 PPCI). Eine cerebrale Blutung wurde bei keinem Patienten beobachtet. Größere Blutungen ereigneten sich bei 5 Patienten (2,1 %), bei je 2 (je 1,0 %) war der Gastrointestinaltrakt oder die Punktionsstelle der Herzkatheteruntersuchung betroffen. Insgesamt wurden an der Punktionsstelle bei 6 Patienten (2,5 %) Blutungen oder Hämatome dokumentiert. Bei der lysierten Subgruppe traten 2 und bei der nicht lysierten Subgruppe 3 größere Blutungen ohne signifikanten Unterschied auf ($p = 0,227$).

Insgesamt ergab sich bei keinem Subgruppenvergleich bezüglich der neurologischen und Blutungs-Komplikationen ein signifikanter Unterschied.

Einen Re-Infarkt während des Krankenhausaufenthaltes erlitten 3 Patienten (1,3 %), von denen keiner prähospital thrombolysiert wurde (kein signifikanter Unterschied; $p = 0,999$).

Tabelle 30: Übersicht der Komplikationen während des stationären Aufenthaltes

	Lyse		keine Lyse		p
	n	%	n	%	
Cerebraler Insult	1	2,3	2	1,1	0,458
Fokal begrenzte neurologische Ausfälle	4	13,3	7	4,9	0,099
Cerebrale Blutung	0	0,0	0	0,0	- / -
Relevante Blutungen	2	4,9	3	1,6	0,227
Re-Infarkt	0	0,0	3	1,5	0,999

3.6.3 Entlassung aus dem Krankenhaus

159 Patienten (66,8 %) wurden nach Hause entlassen. 57 Patienten (23,9 %) wurden direkt in eine weitere Klinik, wie zum Beispiel das Deutsche Herzzentrum Berlin oder eine Rehabilitations-Einrichtung, verlegt, 4 Patienten verließen die Klinik gegen ärztlichen Rat (1,7 %) und 18 Patienten verstarben (7,6 %). Bei keinem Subgruppenvergleich ergaben sich signifikante Unterschiede. Die Tabelle 31 führt das Outcome der Therapie-Subgruppen auf.

Tabelle 31: Outcome der Therapie-Subgruppen

	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
Entlassen	33	76,7	126	64,6
Gegen ärztlichen Rat gegangen	0	0,0	4	2,1
Verlegt	6	14,0	51	26,2
Verstorben	4	9,3	14	7,2
p	0,255			

Betrachtet man das Outcome abhängig von einer prähospital durch den Notarzt durchgeführten Reanimation ergeben sich bei den in der Tabelle 32 aufgeführten Werte für die Gesamtpopulation nachvollziehbar signifikante Unterschiede ($p < 0,000$). Die Tabelle 33 bzw. 34 zeigt die Werte für die Therapiegruppen abhängig von einer Reanimation. ($P_{\text{Rea}} = 0,368$, $p_{\text{keine Rea}} = 0,334$).

Tabelle 32: Outcome der Gesamtpopulation abhängig von einer prähospitalen Reanimation durch den Notarzt (in Prozent)

	Reanimation (n = 29)	Keine Reanimation (n = 209)
Entlassen	35,7	71,0
Gegen ärztlichen Rat gegangen	0,0	1,9
Verlegt	28,6	23,3
Verstorben	35,7	3,8
P	$P < 0,000$	

Tabelle 33: Outcome der Therapie-Subgruppen bei prähospital durch den Notarzt reanimierten Patienten

	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
Entlassen	4	57,1	6	28,6
Gegen ärztlichen Rat gegangen	0	0,0	0	0,0
Verlegt	1	14,3	7	33,3
Verstorben	2	28,6	8	38,1
p	0,368			

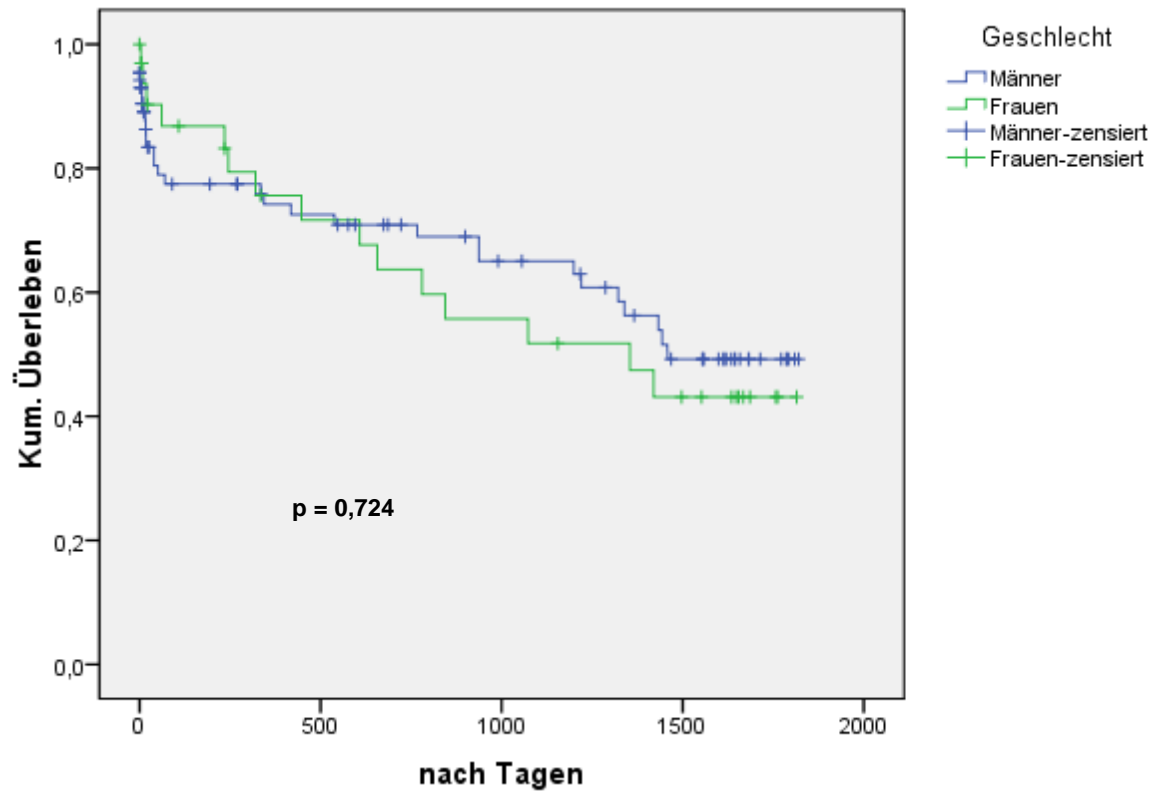
Tabelle 34: Outcome der Therapie-Subgruppen bei prähospital nicht durch den Notarzt reanimierten Patienten

	Lyse		keine Lyse	
	n	%	n	%
Entlassen	29	80,6	120	69,0
Gegen ärztlichen Rat gegangen	0	0,0	4	2,3
Verlegt	5	13,9	44	25,3
Verstorben	2	5,6	6	3,4
p	0,334			

3.7 Follow up

Im Follow-up war wie erwartet eine mit der Zeit zunehmende Anzahl Patienten nicht mehr sicher nach verfolgbar. Nach einem Jahr war ein Follow-up bei 15 Patienten (4 FPCI / 11 PPCI) und nach 5 Jahren bei 21 Patienten (4 FPCI / 17 PPCI) nicht mehr möglich. Bei den Verfolgbaren war bezüglich der Geschlechter kein signifikanter Unterschied ($p = 0,724$) zu beobachten. Die Abbildung 19 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven nach Geschlecht



Tage	0	365	730	1095	1460	1825
Männer	174	162	161	161	160	157
Frauen	64	61	61	61	61	60

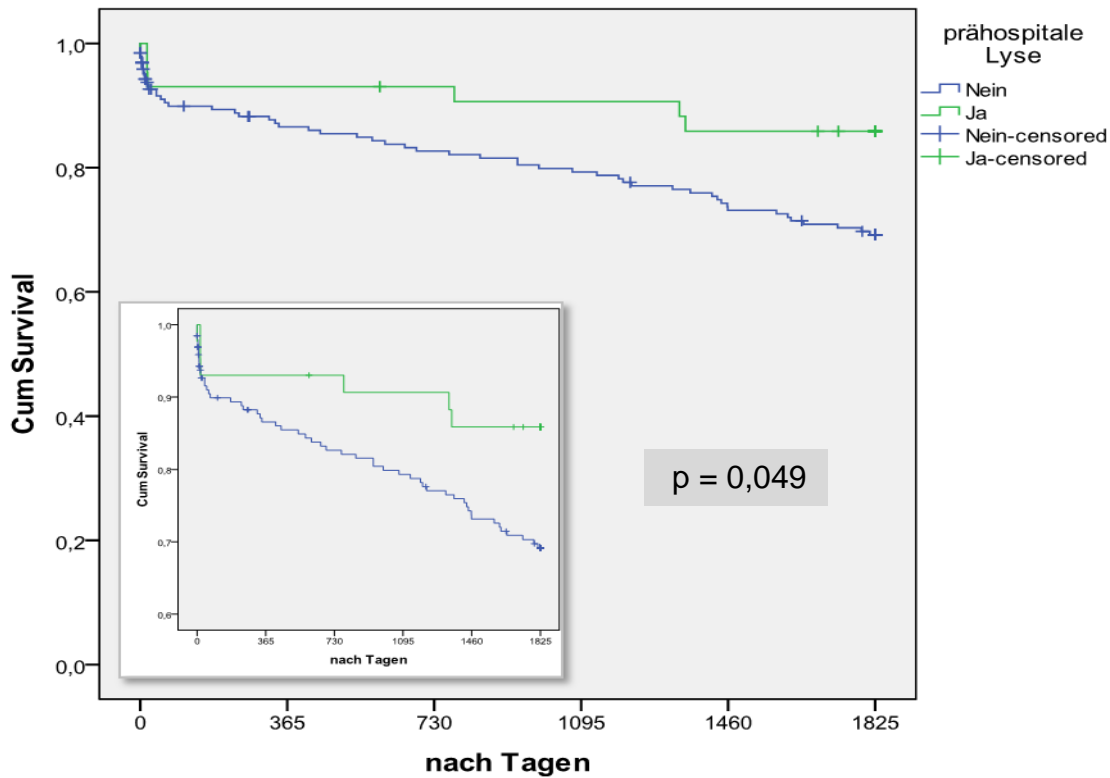
Die folgende Tabelle schlüsselt die Überlebensdaten für Männer und Frauen nach lebend, verstorben und „lost-to-follow-up“ auf.

Tabelle 35: Überlebensdaten für Männer und Frauen [n]

Tage	0	365	730	1095	1460	1825
Männer	174	162	161	161	160	157
Männer - lebend	174	141	136	132	121	113
Männer - verstorben	174	21	25	29	39	44
Männer - lost to follow-up	174	12	13	13	14	17
Frauen	64	61	61	61	61	60
Frauen - lebend	64	54	51	48	45	42
Frauen - verstorben	64	7	10	13	16	18
Frauen - lost to follow up	64	3	3	3	3	4

Der Vergleich der Therapiesubgruppen zeigte jedoch bei einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren einen signifikanten Unterschied zugunsten der prähospital thrombolysierten Patienten ($p = 0,049$) mit konsekutiver „facilitated PCI“.

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven der Therapie-Subgruppen



Tage	0	365	730	1095	1460	1825
Männer	43	43	42	42	42	40
Frauen	195	180	180	180	179	177

Die folgende Tabelle schlüsselt die Überlebensdaten für die Therapiegruppen nach lebend, verstorben und „lost-to-follow-up“ auf.

Tabelle 36: Überlebensdaten der Therapiegruppen [n]

Tage	0	365	730	1095	1460	1825
Lyse	43	43	42	42	42	40
Lyse - sicher lebend	43	40	39	38	36	34
Lyse - sicher verstorben	43	3	3	4	6	6
Lyse - lost to follow-up	43	0	1	1	1	3
Keine Lyse	195	180	180	180	179	177
Keine Lyse - sicher lebend	195	155	148	142	130	121
Keine Lyse - sicher verstorben	195	25	32	38	49	56
Keine Lyse - lost to follow up	195	15	15	15	16	18

Die monovariaten Cox-Regressions-Analysen (HR und 95 % Konfidenzintervalle siehe Tabelle 37) zeigte für eine nicht durchgeführte prähospital Thrombolyse eine knapp nicht signifikante Tendenz ($p = 0,055$) zu einem höheren Sterberisiko. Die Faktoren einer prähospitalen Reanimation, einer bekannten KHK, eines vorangegangenen AMI und einer ACVB-Operation sowie eines Alters über 63 (Alters-Median der Gesamtgruppe) waren dagegen auch monovariante signifikante Einflußgrößen für eine erhöhte Sterblichkeit. Das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie, einer positiven Familienanamnese oder das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren scheint einen Überlebensvorteil zu bieten. Jedoch ist die Datenerfassung insbesondere bezüglich dieser Faktoren nicht zuverlässig und differenziert genug um hieraus Rückschlüsse zu ziehen.

Tabelle 37: Monovariante Cox-Regressions-Analysen

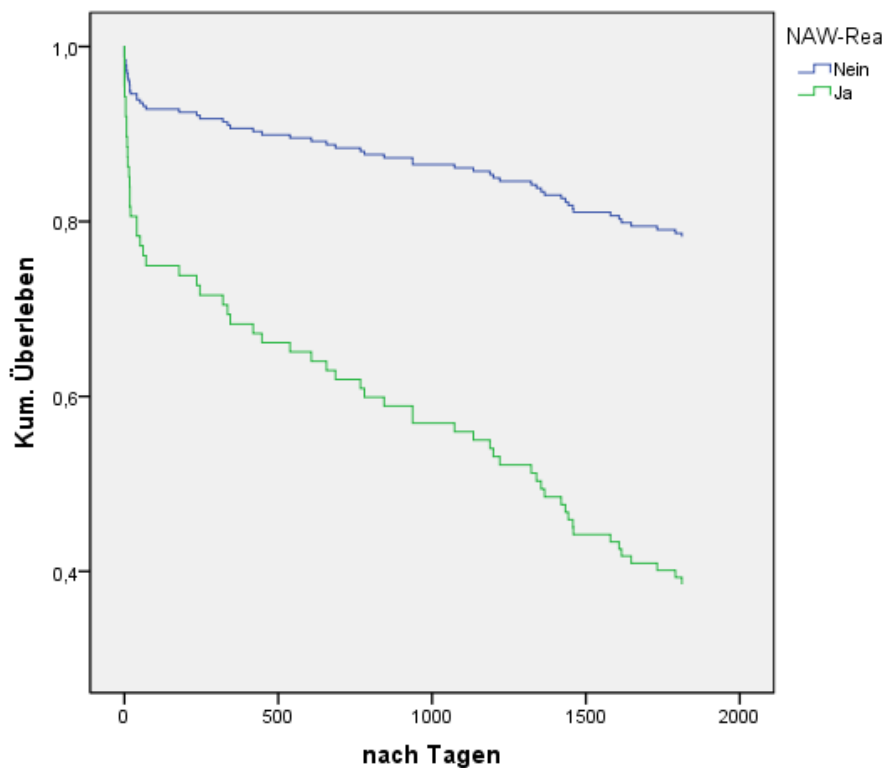
	HR	95 KI	p
Keine prähospital Thrombolyse	2,281	0,981 - 5,302	0,055
Reanimation durch den Notarzt	3,425	1,906 - 6,153	0,000
Anamnestische KHK	3,294	1,859 - 5,836	0,000
Alter über 63	2,286	1,336 - 3,911	0,003
Hyperlipoproteinämie	0,416	0,236 - 0,732	0,002
Anamnestische ACVB	3,578	1,608 - 7,964	0,002
3 - 5 Risikofaktoren	0,449	0,267 - 0,756	0,003
Manifester AMI in der Anamnese	2,279	1,167 - 4,452	0,016
Positive Familienanamnese	0,452	0,203 - 1,005	0,051
Hypertonus	1,657	0,849 - 3,236	0,139
Anamnestische PTCA	1,713	0,828 - 3,542	0,147
Diabetes Typ II	1,526	0,782 - 2,980	0,216
Sicherheit der prähospital gestellten Diagnose des STEMI = AMI bestätigt	0,668	0,317 - 1,406	0,288
Nikotinabusus	0,765	0,429 - 1,363	0,363
Puls bei Eintreffen des Notarztes ≥ 80 /min	1,256	0,671 - 2,351	0,477
Systolischer Blutdruck bei Eintreffen des Notarztes ≤ 130 mmHg	1,188	0,660 - 2,140	0,565
Manifeste Adipositas (BMI ≥ 30)	1,287	0,519 - 3,189	0,586
Weibliches Geschlecht	1,143	0,658 - 1,985	0,636
Fachrichtung des Notarztes (Anästhesie)	0,910	0,528 - 1,567	0,733
Risikofaktor Adipositas (BMI ≥ 25)	1,033	0,464 - 2,299	0,937

Bei Cox-Regressions-Analysen des Faktors prähospital Thrombolyse in Kombination mit jeweils einem weiteren Faktor ergab nur die Reanimation durch den Notarzt einen signifikanten Überlebensvorteil bei Durchführung einer Thrombolyse sowie beim weiblichen Geschlecht einen deutlichen Trend. Alle anderen Faktoren waren ohne signifikanten Einfluß.

Tabelle 38: Cox-Regressions-Analysen des Faktors prähospital Thrombolyse in Kombination mit jeweils einem weiteren Faktor

	HR	95 KI	p
Keine prähospital Thrombolyse	2,728	1,165 - 6,389	0,021
Reanimation durch den Notarzt	3,887	2,151 - 7,025	0,000
<hr/>			
Keine prähospital Thrombolyse	2,317	0,995 - 5,395	0,051
Geschlecht = Weiblich	1,196	0,688 - 2,079	0,527

Abbildung 21: Überleben in der Cox Prähospital Thrombolyse + prähospital Reanimation



In Kombination mit weiteren Faktoren wurde bezüglich des Geschlechtes keine Signifikanz in Hinblick auf einen Einfluß auf das Überleben festgestellt, so daß auf eine

Auflistung der Daten verzichtet wird. Auch bei einer multivariaten Analyse von prähospitaler Lyse, einer prähospitalen Reanimation, dem Alter und dem Geschlecht zeigte sich das Geschlecht ohne signifikanten Einfluß.

In schrittweisen Analysen des Einflusses von verschiedenen Risikofaktoren in der Verbindung mit einer prähospitalen Thrombolyse zeigte sich im letzten Schritt nur für die Faktoren des Fehlens einer Hyperlipoproteinämie und einer negativen Familienanamnese bezüglich einer KHK ein Einfluß, wobei die Thrombolyse stets ohne statistische Signifikanz blieb.

In der schrittweisen Analyse des Einflusses der Vorerkrankungen (anamnestisch bekannte) KHK, PTCA, AMI und ACVB-OP in der Verbindung mit einer prähospitalen Thrombolyse zeigte sich nur eine Tendenz zum positiven Einfluß der Lyse auf das Überleben.

Zusammenfassend konnte somit außer bei Reanimationen keine Kombination von (in der Akutsituation eventuell ermittelbaren) Faktoren wie bekannten Vorerkrankungen oder Risikofaktoren gefunden werden, für die explizit die Empfehlung zur Thrombolyse gegeben werden kann.

3.8 Datentabellen

Tabelle 39: Zusammenfassung / Datentabelle: Alle Patienten

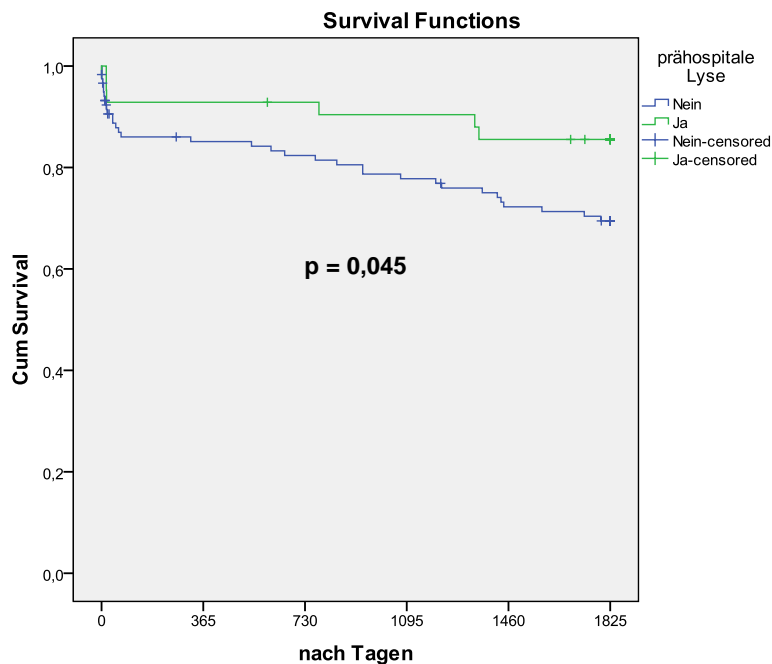
Parameter	Thrombolyse	Keine Thrombolyse	P
n	43	195	
Männer / Frauen	29 / 14	145 / 50	0,354
Alter (Median)	62	63	0,278
Risikofaktoren [n / %]			
Fettstoffwechselstörung	31 / 75,6	139 / 76,0	0,963
art. Hypertonus	25 / 61,0	128 / 69,6	0,286
Raucher	18 / 43,9	76 / 41,5	0,781
Allgemeines Übergewicht (BMI ≥ 25)	9 / 56,3	67 / 73,6	0,230
Manifestes Übergewicht (BMI ≥ 30)	3 / 18,8	20 / 22,0	0,772
Pos. Fam.anamnese	10 / 25,0	49 / 26,8	0,818
Diabetes Typ II	6 / 14,6	31 / 16,9	0,719
Ex-Raucher	5 / 12,2	22 / 12,0	0,999
Adipositas	5 / 22,7	20 / 16,5	0,542
Anzahl Risikofaktoren (0/1/2/3/4/5) [%]	7,0 / 11,6 / 34,9 / 30,2 / 14,0 / 2,3	5,6 / 14,4 / 23,1 / 33,8 / 16,9 / 6,2	0,621
Vorerkrankungen [n / %]			
bekannte KHK	6 / 14,6	37 / 20,3	0,404
früherer AMI	5 / 12,5	23 / 12,6	0,981
frühere PTCA	4 / 10,0	25 / 14,0	0,503
frühere ACVB	1 / 2,5	11 / 6,0	0,699
pAVK	1 / 2,5	10 / 5,5	0,694
Apoplex	1 / 2,5	6 / 3,3	0,999
Tumoren	3 / 7,7	13 / 7,1	0,999
Alkohol	1 / 2,4	2 / 1,6	0,753
Ereignis			
Symptombeginn bis Alarm (Median) [min]	41	53	0,249
Wohnort = Einsatzort [n / %]	33 / 76,7	136 / 69,7	0,360
NAW / RTH [%]	74,4 / 25,6	82,1 / 17,9	0,251
Fachrichtung Notarzt (Kardiologie / Anästhesie) [%]	62,8 / 37,2	67,2 / 32,8	0,581
Bewußtseinsstatus Eintreffen NA (klar / somnolent / comatös) [%]	86,0 / 2,3 / 11,6	88,2 / 0,5 / 11,3	0,497
Initialer Puls (Median) [Schläge/min]	70	80	0,017
Initialer systolischer RR (Median) [mmHg]	130	130	0,999
Symptombeginn - Lyse (Median) [hh:mm]	1:15	-	-
Defibrillation [n / %]	9 / 20,9	23 / 11,8	0,112
Intubation [n / %]	8 / 18,6	23 / 11,8	0,230
Reanimation [n / %]	7 / 16,3	22 / 11,3	0,365
Symptombeginn – Einlieferung CBF (Median) [hh:mm]	1:47	1:41	0,946

Parameter	Thrombolyse	Keine Thrombolyse	P
Herzkatheter-Untersuchung			
Durchgeführt	37 / 86,0	180 / 92,3	0,231
Stentimplantation [n]	33	154	0,560
Symptom - Punktion (Median) [hh:mm]	2:33	2:45	0,822
Alarm - Punktion (Median) [hh:mm]	1:37	1:32	0,074
Lyse - Punktion (Median) [hh:mm]	1:11	-	-
CBF - Punktion (Median) [hh:mm]	0:39	0:42	0,955
Symptom - Ballon (Median) [hh:mm]	3:02	3:02	0,892
Alarm - Ballon (Median) [hh:mm]	1:57	1:52	0,170
Lyse - Ballon (Median) [hh:mm]	1:30	-	-
CBF - Ballon (Median) [hh:mm]	0:58	1:01	0,711
Dauer HK (Median) [min]	0:47	0:55	0,377
EF (Median) [%]	69,5	60,5	0,036
Infarktgefäße (RIVA / RCA / RCX / LCA / Bypass / RIVA+RCX / nicht sicher) [%]	42,9 / 28,6 / 9,5 / 2,4 / 2,4 / 2,4 / 11,9	36,9 / 36,6 / 9,9 / 1,8 / 1,8 / 2,9 / 10,5	0,980
TIMI-Fluß in der IRA vor Intervention (0/1/2/3) [%]	10,0 / 26,7 / 26,7 / 36,7	50,4 / 14,4 / 17,3 / 18,0	0,001
TIMI-Fluß in der IRA nach Intervention (0/1/2/3) [%]	0 / 0 / 10,0 / 90,0	0,8 / 5,3 / 14,4 / 79,5	0,476
Infarkt-Lokalisation (VWI / HWI / unsicher / nur ACS) [%]	51,2 / 22,4 / 2,3 / 2,3	42,1 / 43,1 / 2,6 / 12,3	0,258
KHK-Grad (1 / 2 / 3) [%]	29,7 / 45,9 / 24,3	31,8 / 38,1 / 30,1	0,645
TIMI-Risc-Score (0/1/2/3/4/5/6/7/8/>8) [%]	2,3 / 14,0 / 34,9 / 11,6 / 18,6 / 7,0 / 4,7 / 4,7 / 0,0 / 2,3	1,5 / 11,8 / 18,5 / 17,4 / 20,5 / 12,8 / 8,7 / 4,6 / 3,1 / 1,0	0,434
Krankenhausaufenthalt			
Intensivstation (Median) [d]	2,0	2,0	0,109
Krankenhaus (Median) [d]	9,0	8,0	0,405
Outcome			
Outcome (Entlassen / Gegangen / verlegt / verstorben) [%]	76,7 / 0,0 / 14,0 / 9,3	64,6 / 2,1 / 26,2 / 7,2	0,255
Cerebraler Insult [%]	2,3	1,1	0,458
Neurologische Ausfälle [%]	13,3	4,9	0,099
Relevante Blutungen [%]	4,9	1,6	0,227
Re-Infarkt [%]	0,0	1,5	0,999
Follow-up			
Lebend nach 5 Jahren [n]	34 / 79,1	121 / 62,1	0,049

Tabelle 40: Ergänzende Subgruppenanalyse: Symptom-bis-Alarm < 180 Minuten

Parameter	Thrombolyse	Keine Thrombolyse	p
n	42	119	
Männer / Frauen	29 / 13	91 / 28	0,410
Alter (Median)	62	63	0,521
Risikofaktoren [n / %]			
Fettstoffwechselstörung	30 / 75,0	89 / 78,8	0,660
art. Hypertonus	24 / 60,0	77 / 67,5	0,441
Raucher	17 / 42,5	46 / 40,7	0,854
BMI (Median)	25,0	26,8	0,365
Positive Familienanamnese	10 / 25,6	34 / 30,1	0,685
Diabetes Typ II	6 / 15,0	16 / 14,2	0,999
Ex-Raucher	5 / 12,5	14 / 12,4	0,999
Adipositas	13 / 61,9	55 / 72,4	0,422
Diabetes Typ I	0	1 / 0,9	0,999
Anzahl Risikofaktoren (0/1/2/3/4/5) [%]	7,1 / 11,9 / 35,7 / 28,6 / 14,3 / 2,4	5,0 / 13,4 / 21,0 / 34,5 / 21,0 / 5,0	0,484
Vorerkrankungen [n / %]			
bekannte KHK	6 / 15,0	24 / 21,4	0,490
früherer AMI	5 / 12,8	16 / 14,3	0,999
frühere PTCA	4 / 10,3	14 / 12,8	0,782
frühere ACVB	1 / 2,6	7 / 6,3	0,460
pAVK	1 / 2,6	7 / 6,3	0,460
Apoplex	1 / 2,6	5 / 4,5	0,691
Tumoren	2 / 5,3	10 / 8,8	0,529
Alkohol	0	1 / 0,9	0,999
Ereignis			
Symptombeginn bis Alarm (Median) [min]	41,0	40,0	0,801
Einsatzorte			0,420
NAW / RTH			0,234
Fachrichtung Notarzt			0,325
Bewußtseinsstatus Eintreffen NA			0,692
Initialer Puls (Median) [min]	70,0	80,0	0,149
Initialer systolischer RR (Median) [mmHg]	135,0	130,0	0,929
Symptombeginn - Lyse (Median) [min]	79,0	-	-
Defibrillation [n / %]	9 / 21,4	18 / 15,1	0,471
Intubation [n / %]	8 / 19,0	18 / 15,1	0,627
Reanimation [n / %]	7 / 16,7	17 / 14,3	0,801
Symptombeginn – Einlieferung CBF (Median) [hh:mm]	1:47	1:41	0,946
Herzkatheter-Untersuchung			
Stentinplantation [n]	32	105	0,485
Symptom-bis-Punktion (Median) [hh:mm]	2:32	2:27	0,208
Alarm-bis-Punktion (Median) [hh:mm]	1:41	1:34	0,070

Parameter	Thrombolyse	Keine Thrombolyse	p
CBF-bis-Punktion (Median) [hh:mm]	0:39	0:40	0,635
Symptom-bis-Ballon (Median) [hh:mm]	3:11	2:46	0,103
Alarm-bis-Ballon (Median) [hh:mm]	2:12	1:57	0,173
CBF-bis-Ballon (Median) [hh:mm]	1:04	1:00	0,575
Dauer HK (Median) [min]	0:49	0:55	0,301
EF (Median) [%]	70,0	64,0	0,148
InfarktgefäÙe			0,924
TIMI-FluÙ in der IRA vor Intervention (0/1/2/3) [%]	10,3/ 24,1/ 27,6/ 37,9	45,5/ 15,2/ 19,2/ 20,2	0,007
TIMI-FluÙ in der IRA nach Intervention (0/1/2/3) [%]	0 / 0 / 10,3 / 89,7	0 / 2,1 / 10,6 / 87,2	0,999
KHK-Grad (1/2/3) [%]	27,8 / 47,2 / 25,0	34,5 / 39,8 / 25,7	0,715
TIMI-Risiko-Score (0/1/2/3/4/5/6/7/8/>8) [%]	0,8 / 12,6 / 20,2 / 19,3 / 18,5 / 16,0 / 8,4 / 0,8 / 2,5 / 0,8	2,4 / 14,3 / 33,3 / 11,9 / 19,0 / 7,1 / 4,8 / 4,8 / 0,0 / 2,4	0,314
Krankenhausaufenthalt			
Intensivstation (Median) [d]	2,0	2,0	0,622
Krankenhaus (Median) [d]	9,0	9,0	0,800
Outcome			
Gesamt-Outcome			0,360
Verstorbene [%]	9,5	9,2	0,999
Neurologische AusfäÙe [%]	13,8	4,8	0,201
Relevante Blutungen [%]	5,0	1,8	0,292
Re-Infarkt [%]	0,0	1,7	0,999
Follow-up			
Verstorben nach 5 Jahren [n / %]	6 / 14,3	35 / 29,4	0,045



Tage	0	365	730	1095	1460	1825
Lyse	42	42	41	41	41	39
Keine Lyse	119	111	111	111	110	109

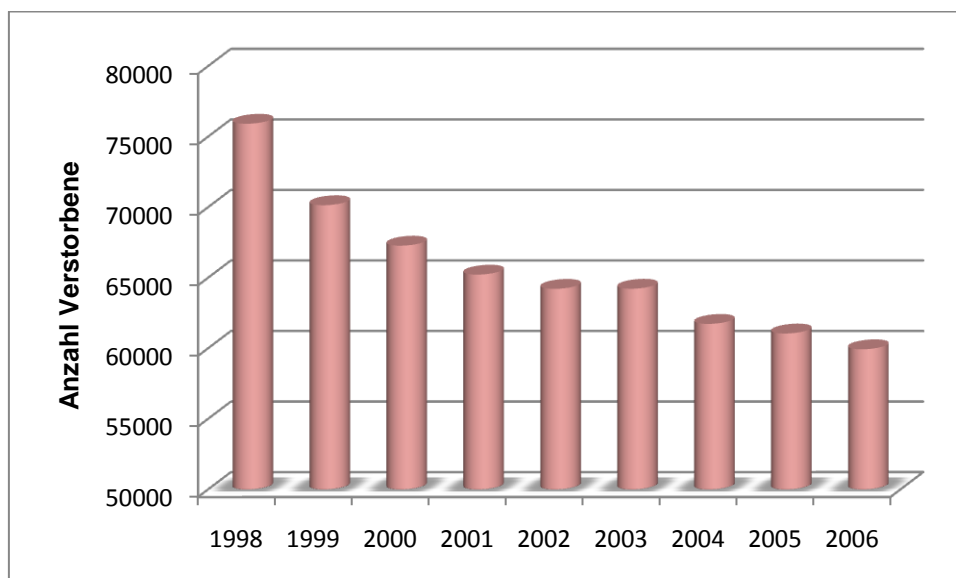
4. Diskussion

Nach WHO-Angaben waren 2002 12,6 Prozent der weltweiten Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt (54). In den Industrieländern ist die ischämische Herzkrankung weiterhin die führende Todesursache (56). In Deutschland sind Erkrankungen des Kreislaufsystems für etwa jeden zweiten Todesfall verantwortlich (57), wobei etwa 40 Prozent davon durch akute Myokardinfarkte bedingt sein sollen. Seit vielen Jahrzehnten ist dabei ein stetiger Rückgang festzustellen, wie der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes zu entnehmen ist (Tabelle 41 mit einem 9-Jahres-Auszug der Sterbefälle in Deutschland am Akuten Myokardinfarkt). Seit 1980 ist sogar eine Reduktion um 26 Prozent der Herz-Kreislauf-Krankheiten zuzuordnen Mortalität zu beobachten (57).

Tabelle 41: Sterbefälle am Akuten Myokardinfarkt in Deutschland; statistisches Bundesamt (1)

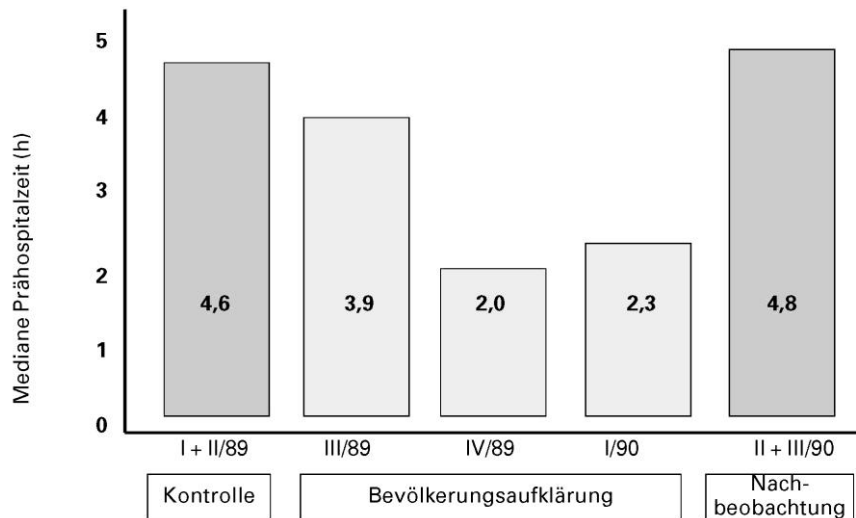
Jahr	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Anzahl Verstorbene	75.924	70.149	67.282	65.228	64.218	64.229	61.736	61.056	59.938

Abbildung 22: Sterbefälle am Akuten Myokardinfarkt in Deutschland; statistisches Bundesamt (1)



Diese Entwicklung ist multifaktoriell bedingt. Aufklärungskampagnen der Bevölkerung über Symptome und Therapiedringlichkeit mit dem Ziel der Verkürzung der Prähospitalzeit haben nur zu vorübergehenden Effekten geführt, wie Schiele et al (58) zeigten.

Abbildung 23: Einfluss der Bevölkerungsaufklärung auf die Prähospitalzeit bei Herzinfarkt. Aus Schiele et al; Med Klein 2003 (58)



Die Prähospitalzeit ist nach wie vor zu 75 Prozent durch die Entscheidungszeit der Patienten bestimmt und beträgt in Deutschland im Mittel 192 Minuten (59)(60).

Zum anderen wurde die Therapie des akuten Myokardinfarktes im Laufe der letzten 25 Jahre deutlich weiter entwickelt. Während vor 40 Jahren noch Bettruhe für 6 Wochen empfohlen wurde, stehen heute medikamentös und interventionell weit entwickelte und evaluierte Therapieverfahren zur Verfügung. Dabei war und ist aufgrund der vielfältigen Forschungen auf diesem Gebiet eine ständige Anpassung der Therapiekonzepte nötig. Anfang der 80er Jahre war die medikamentöse Thrombolyse das therapeutische Optimum. Mit der Optimierung der PCI, der Stent-Technologie sowie der medikamentösen Begleittherapien wurde die primäre PCI Ende der 90er Jahre zur favorisierten Therapieform.

Auch wenn erfahrene Herzkatheterlabore in Deutschland heute in großem Umfang zur Verfügung stehen, sind zeitliche Verzögerungen bis zur Durchführung einer primären PCI auch in städtischen Regionen aus verschiedenen Gründen oft unvermeidbar und

haben einen deutlich negativen Effekt auf das Ergebnis (23). Eine weitere Verbesserung sowohl des Überlebens als auch der Lebensqualität, die nicht zuletzt auch mit den Einschränkungen in der Belastbarkeit und somit auch in der residualen bzw. erhaltenen Herzpumpfunktion beruht, wird grundsätzlich angestrebt. Daher wurde die Idee einer Kombination der beiden Therapieregime unter Anpassung an moderne Therapieformen wie verbesserte Stenttechnologie oder auch neue Thrombolytika wie rTPA oder Tenekteplase (z.B. PACT-Trial (40), ASSENT-4-PCI (61)) wiederholt untersucht.

Aufgrund der daher auch im CBF geführten Diskussion pro und contra der prähospitalen Thrombolyse sowie der Optimierungsbemühungen wurde diese Studie zwecks Analyse sowohl der Abläufe als auch Vergleichs der FPCI mit der PPCI durchgeführt. Als Zielkriterien wurden der TIMI-Fluß vor und nach PCI, Outcome sowie kurz und langfristiger Mortalität gewählt.

4.1 Einsatzzahlen des NAW 4205 und des RTH 4206 von 2001 - 2003

In den Jahren 2001 bis 2003 erfolgten insgesamt fast 20.000 Alarmierungen des Notarzt-Stützpunktes am Campus Benjamin Franklin der Charité. Dabei ist sowohl bei dem bodengebundenen Notarztwagen 4205 als auch bei dem Rettungshubschrauber 4206 eine jährliche Steigerung der Alarmierungshäufigkeit zu beobachten. Der Anteil von circa einem Drittel Einsatzabbrüchen ist parallel zu der steigenden Einsatzhäufigkeit seit Jahren konstant geblieben (62). Der Anteil von etwa 30 Prozent kardiologischer Primäreinsätze an allen durchgeführten Einsätzen ist vergleichbar mit der Verteilung anderer Stützpunkte in Berlin und anderen Großstädten.

Von den 421 Patienten, bei denen bereits der Notarzt die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes stellen konnte, wurden 243 Patienten in das CBF eingeliefert. Da von diesen bei einigen wenigen die Akten zum Auswertungszeitpunkt nicht zur Verfügung standen (u.a. aufgrund von Gutachten, Sozialgerichtsverfahren), konnten letztlich nur die Daten von 238 Patienten für die Analyse erhoben werden.

4.2 Charakteristika der Patienten mit Subgruppenvergleich

Die 238 ausgewerteten Patienten waren bezüglich des Frauenanteils von 26,9 Prozent sowie der Alterscharakteristika einschließlich des hoch signifikant um eine Dekade höheren Alters der Frauen den Daten anderer Studien wie z.B. ASSENT-4-PCI (61), ASSENT-3 (63), GRACIA-2 (64), Air PAMI (65) und PRAGUE-2 (66) vergleichbar.

Risikofaktoren

Vergleicht man mit der Literatur, so ist sowohl die Verteilung als auch die Anzahl der genannten Risikofaktoren innerhalb der Studien stark variabel. Auch fehlen die Definitionen einzelner Parameter. Zum Beispiel wird der Begriff des Risikofaktors „Fettstoffwechselstörung“ sowie die Art der Erhebung (Anamnese, Hausarztbefragung, Bestätigung im Labor) meist nicht dokumentiert, obwohl dies für Interpretation und Vergleich notwendig wäre. Im Vergleich zu den meisten Studien wurde dieser Risikofaktor zum Beispiel deutlich weniger verzeichnet als im hier untersuchten Patientenkollektiv. Da im vorliegenden Fall aber jede Form Fettstoffwechselstörung einschließlich der anamnestischen Angaben des Vorliegens erfaßt wurden, ist der Unterschied durch unterschiedliche Erhebungsmethoden möglicherweise erklärbar. Es ist aber festzuhalten, daß Fettstoffwechselstörungen, entsprechend der Literatur, der bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt am häufigsten aufzufindende Risikofaktor ist und daß parallel zu der vermehrten Adipositas bei Männern hier ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht. Die ermittelte Häufigkeit des Bluthochdruckes von ca. 68 Prozent, entspricht den Daten von ATAMI (67) und SIAM III (68), übersteigt allerdings den Anteil in einigen andere Studien, wie zum Beispiel GRACIA-2 (64), ASSENT-4 PCI (61) und CAPTIM (69). Nikotinabusus zum Infarktzeitpunkt wurde in dieser Untersuchung ähnlich der Verteilung bei ASSENT-3 (63), PACT (40) und SIAM III (68) gefunden.

Die Erfassung einer positiven Familienanamnese ist stark abhängig vom Interviewer und vom Verständnis bzw. Wissen des Patienten und wurde nur in wenigen Studien miterfaßt. Hierbei zeigt sich auch deutlich der Nachteil dieses retrospektiven Studiendesigns. Bei fehlenden Angaben ist in Patientenakten oder Briefen ist nicht mehr nachvollziehbar, ob es nicht erfragt oder nur das Nicht-Vorhandensein nicht

dokumentiert wurde. Dies macht sich besonders bei früh verstorbenen oder in ein anderes Krankenhaus (z.B. zur ACVB-Operation) verlegten Patienten bemerkbar. Beispielsweise wurde bei GRACIA-I (70) eine ähnliche Häufigkeit wie in diesem Kollektiv beobachtet, was als Hinweis auf korrekte Anamneseerhebung interpretiert werden kann. Der bedeutende Risikofaktor Diabetes mellitus Typ II war in CAPTIM (69) und PACT (40) den hier gefundenen Häufigkeiten sehr ähnlich. In anderen Studien, wie zum Beispiel GRACIA-2 (64), ATAMI (67) und SIAM III (68) wurde Diabetes jedoch häufiger gefunden.

Bezüglich der Adipositas gibt es in den meisten großen Studien keine detaillierten Angaben. Bei einigen werden zwar Größe und Gewicht aber nicht der daraus individuell zu errechnende Body-Mass-Index aufgeführt. Der hier gefundene Anteil von Patienten mit einem BMI über 25 von fast zwei Drittel mit einem signifikanten Geschlechtsunterschied zu Ungunsten der Männer ($p_{\text{BMI} \geq 25} = 0,045$ bzw. $p_{\text{BMI} \geq 30} = 0,029$) entspricht den Zahlen, wie sie im Aktionspapier der Bundesregierung gegen Übergewicht genannt werden (71), in dem für die deutsche Gesamtbevölkerung 66 Prozent der Männer und 51 Prozent der Frauen zwischen 18 und 80 Jahren als übergewichtig oder adipös bezeichnet werden.

Bezüglich der Anzahl der Risikofaktoren zum Zeitpunkt des akuten STEMI fällt auf, daß über 50 Prozent der Patienten 3 und mehr Risikofaktoren - also eine bedeutende Vorbelastung - ohne Geschlechts-spezifischen signifikanten Unterschied aufweisen - allerdings muß auch hier die mögliche Unvollständigkeit der Daten bei retrospektivem Studiendesign berücksichtigt werden.

Vorerkrankungen

Die Häufigkeit dem aktuellen Ereignis vorangegangener Myokardinfarkte war mit 12,6 Prozent in ähnlichen Bereichen wie in ASSENT-4 PCI (61), ASSENT-3 (63), Air PAMI (65) und ATAMI (67). Bezüglich der Häufigkeit vorangegangener Herzkatheteruntersuchungen waren allein die Daten der ASSENT-4 PCI-Population ähnlich. Im Vergleich zu GRACIA-2 (64), ASSENT-3 (63), CAPTIM (69), PACT (40) und PRAGUE-2 (66) wurden in unserer Studie mehr voruntersuchte Patienten behandelt. Die Literaturangaben zu vorangegangenen ACVB-Operationen schwanken deutlich in den verschiedenen zitierten Studien. Ähnliche Werte wie in dieser Studie wurden in

ASSENT-3 (63) und Air PAMI (65) gefunden. Zwischen den Geschlechtern bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend sind die Charakteristika bezüglich Risikofaktoren und Vorerkrankungen und somit sowohl das Patientenkollektiv als vergleichbar mit anderen Studien anzusehen.

Therapie-Subgruppen-Vergleich

Obwohl es sich bei den Therapie-Subgruppen nicht um eine randomisierte Population handelt (mit dem Bestreben einer homogenen Verteilung der Grundparameter), sind die Therapiegruppen bezüglich der Grundcharakteristika ohne statistisch signifikante Unterschiede und aus dieser Sicht die Therapien gut vergleichbar.

4.3 Index-Ereignis

Die tageszeitliche Verteilung des Symptombeginns bei Herzinfarkten unterliegt wie z.B. in der ISIS-2-Studie (72), von Hansen (73) und der Meta-Analyse von Cohen (74) gezeigt, einer ausgeprägten circadianen Schwankung mit einer Betonung des Morgens. Das Vorhandensein eines zweiten Peaks am Nachmittag ist trotz zum Teil großer Patientenzahlen in den Studien unterschiedlich gefunden worden. Eine entsprechende Verteilung konnte Willich (75) auch für den plötzlichen Herztod anhand der Mortalitätsdaten der Bevölkerung von Massachusetts und der Framingham Heart Study mit einem Peak zwischen 8 und 10 Uhr zeigen. Bei dem hier untersuchten (kleinen) Patientengut konnte der morgendliche Peak sehr gut nachvollzogen werden. Der zweite Peak am Abend war dagegen nicht sicher nachweisbar. Als Gründe für die morgendliche Häufung werden verschiedene Auslöser im Zusammenhang mit der Weckreaktion diskutiert, wie zum Beispiel der rasante Blutdruckanstieg oder auch eine verstärkte Hemmung der fibrinolytischen Aktivität am Morgen. Diese Trigger werden insgesamt als Streßmechanismen für den Körper charakterisiert und erklären das Auftreten in geringer Häufung über den Tag verteilt, wenn zu einem späteren Zeitpunkt ein ähnlicher physischer Zustand auftritt (76).

Die Notrufuhrzeit war im Vergleich zum Symptombeginn aufgrund der Entscheidungszeiten der Patienten in den frühen Mittag hinein verschoben. Im Median vergingen 49 Minuten zwischen Symptombeginn und dem Notruf. Das heißt, daß bei etwa der Hälfte aller Patienten die erste „Goldene Stunde“ mit dem besten Thrombolyse-Erfolg sich bereits vor Kontakt mit dem Notarzt dem Ende zuneigte. Umgekehrt hat aber auch etwa die Hälfte aller Patienten bei sofortiger Diagnosestellung durch den Notarzt eine Chance auf eine Minimierung des möglichen Myokardschadens - idealerweise einen sogenannten „aborted infarction“ mittels Thrombolyse. Die 75. Quantile der Zeiten von Symptombeginn bis Alarmierung der Feuerwehr lag bei 1 Stunde, 55 Minuten. Dies ist immer noch in den ersten zwei Stunden - also einem Zeitfenster mit den höchsten Erfolgsaussichten durch sofortige Reperfusionstherapien (2).

Dies Entscheidungszeit der Patienten, das heißt die Zeit vom Symptombeginn bis zum Notruf, ist einer der wesentlichen Verzögerungsfaktoren und einer der zentralen Angriffspunkte von Aufklärungskampagnen, da sie eine verlorene Zeit vor der Möglichkeit eines therapeutischen Eingreifens darstellt. Insbesondere bei älteren Patienten (u.a. (77)(78)(59)) und Frauen (u.a. (77)(78)(59)(79)) ist diese Zeit länger. Bereits 1995 zeigte Weaver (80) den bedeutenden Anteil dieser Zeit an der prähospitalen Verzögerung auf und die Studie von Ottesen (79) beweist die unveränderte Bedeutung dieser Komponente. In der Übersichtsarbeit von Gärtner et al. (60) werden die beeinflussenden Faktoren in drei Problemkreise zusammengefaßt: Wahrnehmung der Akutsymptomatik, Erkennen der Bedeutung der Beschwerden und schließlich die Entscheidung, Hilfe in Anspruch zu nehmen. In derselben Arbeit werden - nebenbei angemerkt - auch die Probleme bei der Vergleichbarkeit von Daten verschiedener Studien sehr gut heraus gearbeitet. Diese entstehen unter anderem aufgrund verschiedener Erhebungsmethoden, Zeiteinteilungen, Einschlußkriterien und Erhebungsmethoden der vielen verschiedenen Studien. Als Beispiel ist folgend ein Auszug einer Tabelle der Arbeit aufgeführt.

Tabelle 42: Beispiele für unterschiedliche Einschlusskriterien und Methoden der Datenerhebung in klinischen Studien (60)

Studie	Veröffentlichung	Einschlusskriterien	Methodik
NRMI-2	1999	Akuter Myokardinfarkt	Patientenakte
Sheifer et al.	2000	Akuter Myokardinfarkt	Patientenakte
Ottesen et al.	2003	Akutes Koronarsyndrom	Interview
McKinley et al.	2004	Akuter Myokardinfarkt	Interview + Patientenakte
ARIC	2005	Akuter Myokardinfarkt	Patientenakte
Taylor et al.	2005	Undifferenzierter Brustschmerz	Interview
GREECS	2006	STEMI / NSTEMI, instabile AP	Interview

Im Rahmen der Betrachtung der Prähospitalzeit, also die Zeit zwischen Symptombeginn und Einlieferung in ein Krankenhaus oder auch Entscheidungszeit plus Behandlungs- und Transportzeit, ist auch die mögliche Verzögerung der Akutversorgung durch Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt wichtig. Bei etwa zwei Drittel der Einsätze wurde der Notarzt in die Wohnung der Patienten gerufen, aber am zweithäufigsten wurden Notärzte von Arztpraxen alarmiert. Dies ist bedeutend, da die Patienten aufgrund des Aufsuchens eines niedergelassenen Kollegen deutliche Zeitverluste verursachen. Im MONICA-Augsburg-Register wurde für den Zeitraum 1985 bis 1995 ebenfalls für einen Anteil von 20 Prozent der Erstkontakt des Herzinfarktpatienten mit dem niedergelassenen Arzt verzeichnet (81). Nur 20 Prozent dieser Gruppe erreichten das Krankenhaus innerhalb der ersten 4 Stunden nach Symptombeginn. Darüber hinaus scheint die erste Kontaktaufnahme zu einem Hausarzt bei Frauen, insbesondere bei Frauen älter als 55 Jahre, eine stärkere Verzögerung zu verursachen. Moser (82) zeigte daß während die Prähospitalzeit bei Männern nur gering beeinflusst wurde, diese bei älteren Frauen mehr als doppelt so lang war als bei jüngeren. Dieser Unterschied soll im Laufe der Jahre kleiner geworden sein soll, wie z.B. McGinn in einem US-amerikanischen Verlauf der Jahre 1987 bis 2000 zeigte (83).

Die Prähospitalzeit (PHZ) hat einen so herausragenden Stellenwert bei der Analyse der Herzinfarkt-Akut-Versorgung, da sie entscheidend für den Behandlungsverlauf und die Mortalität ist (84)(85). Der Hauptanteil der Verzögerung, nämlich bis zu 75 Prozent, werden durch die Entscheidungszeit der Patienten verursacht (s.o.) (79)(80). Da in

dieser Analyse der genaue Kontaktzeitpunkt Patient-Notarzt nicht dokumentiert wird und für die Krankenhaus-Aufnahme auch nicht immer verlässliche Zahlen gewonnen werden konnten (manche Patienten wurden erst im Krankenhausinformationssystem angemeldet, wenn sie nach der Herzkatheteruntersuchung die Intensivstation erreichten etc.), kann hier nur eine Schätzung vorgenommen werden. Während internationale Untersuchungen sehr breit gestreute Zeitfenster aufzeigten und Mark et al (59) für Deutschland eine mittlere Prähospitalzeit von 192 Minuten angeben, konnten wir einen Median von nur 93 Minuten beobachten. Dieser Unterschied kann daher u.a. durch das selektierte Patientengut aufgrund des Einzugsgebietes Sudwesten Berlin (dokumentierter Einfluß der Einkommens- und Bildungsschichten auf die PHZ (60)) verursacht aber auch erhebungstechnisch bedingt sein. Dies war aber aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und der diesbezüglich retrospektiv nicht sicher erhebbaren Beweggründe bzw. Einflußfaktoren auf die Entscheidungszeit nicht Gegenstand dieser Analyse.

Im Bereich öffentlicher Plätze wurden nur 6,2 Prozent der Einsätze durchgeführt. Dies ist im Hinblick auf die Diskussion um die Stationierung von halbautomatischen Defibrillatoren zur Therapie von Kammerflimmerns als Komplikation eines akuten Herzinfarktes durch Laien ein markant geringer Anteil aller Herzinfarktpatienten.

Wie zu erwarten waren bei den Alarmierungstichworten der „Brustschmerz“ mit deutlichem Abstand am häufigsten vertreten.

Fachrichtung Notarzt

Bezüglich der Versorgung der Patienten durch Anästhesisten und Kardiologen konnte Breckwoldt et al. für unsere Klinik zeigen, daß Kardiologen eine höhere prähospitalen Diagnosesicherheit aufweisen, während Anästhesisten eine höhere therapeutische Vorsicht zeigten ohne daß die Patientenmortalität beeinflußt wird (86). Die Verteilung von 33,6 Prozent Versorgung durch Anästhesisten und 66,4 Prozent durch Kardiologen entspricht der personellen Verteilung der Notärzte der Fachdisziplinen.

Bezüglich der Entscheidung für die Durchführung einer prähospitalen Thrombolyse war die Fachrichtung des Notarztes nicht entscheidend.

Status bei Eintreffen Notarzt

Bei 26 Patienten waren bei Eintreffen des Notarztes weder Blutdruck noch Puls meßbar und drei weitere verschlechterten sich während des Einsatzes, so daß bei insgesamt 29 Patienten eine kardiopulmonale Reanimation notwendig war. Ein Vergleich mit Studien, die die prähospital Thrombolyse im Rahmen von Reanimationen untersuchen, erfolgt aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht. Die initialen Vitalparameter bei Eintreffen des Notarztes entsprechen den Populationen anderer Studien (z.B. (61)(43)) und sind somit vergleichbar. Einerseits bestand bezüglich des initialen Blutdruckes zwischen den Therapie-Subgruppen kein signifikanter Unterschied, andererseits unterschied sich der initiale Puls. Dies kann zum Beispiel durch die geringe Fallzahl bedingt oder aber auch ein Einflußfaktor auf die Therapieentscheidung gewesen sein.

Therapie während des Notarzteinsatzes

Der Median des Lysebeginns lag mit 75 Minuten etwas oberhalb der „Goldenen Stunde“, das heißt daß ein großer Patientenanteil in dieser besonders effektiven Zeitspanne behandelt wurde. Bei der GRACIA-1-Studie (70) lag der Median bei 3:04 Stunden, bei ASSENT-4 PCI (61) bei 2:33 Stunden und bei CAPTIM (69) bei 2:10 Stunden. Dies heißt, daß die hier zugrundeliegende Subgruppe eine deutlich frühere Thrombolyse-Durchführung aufweist, als die großen internationalen Studien und somit mehr in dem von den internationalen kardiologischen Gesellschaften diskutierten frühen Phase liegt, in der die Thrombolyse der PCI zumindest gleichwertig, wenn nicht überlegen sein könnte.

Auffällig ist, daß zum analysierten Zeitpunkt die Bereitschaft zur Thrombolyse in den Tagesstunden größer als zur Nachtzeit zu sein scheint (Abbildung 13). Allerdings ist aufgrund der geringen Patientenzahl dies nur als Tendenz zu werten und sollte ggfs. genauer bei einer größeren Population analysiert werden.

Sicherheit der prähospitalen Diagnose AMI

Bei 25 Patienten (10,5 %) konnte die durch den Notarzt gestellte Diagnose des akuten Myokardinfarktes nicht vollständig bestätigt werden. Bei 19 Patienten lag ein Akutes Koronarsyndrom vor und bei drei Patienten konnte aufgrund des frühen Versterbens die

Diagnose nicht mehr gesichert werden. Eine Lungenarterienembolie und zwei Dekompensationen bei Zustand nach AMI in der Anamnese wurden als akuter Infarkt fehlinterpretiert. Die Diagnose stützt sich neben Symptomen im Wesentlichen auf das prähospital 12-Kanal-EKG stützt. Ioannides et al. (87) konnten in Ihrer Metanalyse zeigen, daß für die Diagnose des AMI das EKG nur eine Sensitivität von 68 Prozent und eine Spezifität von 97 Prozent hat. Aufgrund dessen und des Einflusses weiterer „weicherer“ klinischer Kriterien erklärt sich diese „Fehldiagnostik“-Rate.

4.4 Akut-Herzkatheteruntersuchung

Bis auf 21 Patienten (6 mit und 15 ohne prähospital Thrombolyse) erhielten alle analysierten eine Herzkatheteruntersuchung mit einem Median bis zur Punktion (Symptom-to-Needle) von 2:43 Stunden. Die Zeitspanne zwischen Alarm und Punktion (Alarm-to-needle) betrug im Median 1:34 Stunden, das heißt, das nur gut die Hälfte der Patienten innerhalb der geforderten 90 Minuten nach Arztkontakt mittels Herzkatheter untersucht wurden. Dies spiegelt das „Wahre Leben“ wieder, wobei in der Hälfte mit längerer Verzögerung auch Patienten mit instabiler Kreislaufsituation eingeschlossen sind, die zur Stabilisierung zum Teil erst auf die Intensivstation kamen und mit Verzögerung katheterisiert wurden. Damit zeigt dies, daß selbst unter den Bedingungen eines durchorganisierten Rettungsdienstes einer Großstadt in Zusammenarbeit mit einer Klinik der Maximalversorgung die für die Durchführung der PCI von den internationalen Gesellschaften geforderten 90 Minuten (88)(89) nur bei etwa der Hälfte der Patienten eingehalten werden können.

Der signifikante Unterschied der Symptom-to-Needle-Zeit bei den Geschlechtern kann auf der verlängerten Entscheidungszeit bei den Frauen beruhen (s.o. bzgl. Prähospitalzeit).

Die Zeitspanne zwischen Eintreffen im Krankenhaus und der Punktion (Door-to-needle) betrug im Median 40 Minuten, wobei auch hier die Heterogenität der Patientengruppe bezüglich Intensivpflichtigkeit etc. zu berücksichtigen ist. Cannon (19) fand in seiner Analyse einen Median der Door-to-Balloon-Zeit für die Jahre 1994 - 1998 im NRM-2 (Beobachtungsstudie) von 1 Stunde 56 Minuten. Patienten mit schnell durchgeführter

Angioplastie waren vermehrt jung und männlich. Nicht zuletzt aufgrund dieser Daten wurden die Abläufe optimiert, z.B. Anmeldung des STEMI-Patienten bereits prähospital durch den Notarzt (Reduzierte Infarktgröße, Hospitalisationsdauer und Kosten durch die Notarzt-Anmeldung gezeigt durch Umesh (90)) und Optimierung der Aktivierungskette der Mitarbeiter außerhalb der regulären Dienstzeiten. Die in unserer Analyse erhobenen Daten belegen trotz heterogener Studienpopulation die Kürze der Verzögerungen in der Patientenversorgung durch diese Maßnahmen, die auch im CBF realisiert sind.

Für die bei Frauen signifikant kürzere Zeitspanne zwischen Thrombolysebeginn und Punktion bzw. Ballondilatation gibt es keine plausible Erklärung. Die internationalen Daten belegen eher kürzere Zeiten für Männer (s.o.). Die Durchführung einer prähospitalen Thrombolyse hat zu keiner signifikanten Zunahme der Zeiten zwischen Symptombeginn, Alarm oder Eintreffen im Krankenhaus und der Punktion geführt.

Die Ejektionsfraktion der Gesamtpopulation (gemessen nach Angioplastie) betrug im Median 62 Prozent und war damit geringgradig höher als im PACT-Trial (40), in der SIAM-III-Studie (68) und deutlich höher als in der Studie von Brodie (34) und von Loubeyre (91).

Eines der wichtigen Ergebnisse dieser Arbeit ist, daß die Durchführung der prähospitalen Thrombolyse zu einer signifikanten Verbesserung der Ejektionsfraktion führte. Dabei ist ein Vergleich mit der Literatur schwierig, da die meisten Studien nur die TIMI-Flüsse und das Outcome beachten und nicht auf die Ejektionsfraktion eingehen. In der SIAM-III-Studie (68) wurden zum Beispiel prähospital lysierte Patienten zur sofortigen oder 2 Wochen später durchgeführten PCI randomisiert. Dabei wurde bei der später durchgeführten PCI eine deutlich schlechtere LV-EF gesehen. Diese ist sogar schlechter als bei nicht-thrombolysierten Patienten dieser Analyse. Auch im PACT-Trial (40) sind die linksventrikulären EF's deutlich schlechter als in unserer Studie, wobei die PACT-Daten heute sicherlich schon als „historische Daten“ bezeichnet werden können (Untersuchungsjahr unklar, veröffentlicht 1999). Damals war die Ejektionsfraktion bei Vergleich Lyse versus Placebo nahezu gleich. Bei Loubeyre (91) (nur Lyse-Patienten) ist die EF um ca. 20 Prozent geringer als bei uns (51 ± 13) und bei Fernández-Avilés (64) liegt die Baseline-EF bei 53,5 Prozent. Also ist insgesamt auffällig, daß die aufgeführten Ejektionsfraktionen zumeist deutlich niedriger liegen, als in dem hier

untersuchten Patientengut. Nicht zuletzt aufgrund des retrospektiven Designs sind Überlegungen zu den Ursachen teilweise spekulativ.

Die Verteilung der Infarktgefäße ist ähnlich GRACIA-2 (64), wobei bei den meisten großen Studien auf die Verteilung nicht eingegangen wird. Hier ist ebenso wie bei den Grundcharakteristika zwischen den Subgruppen keine unterschiedliche Verteilung vorhanden.

Im Hinblick auf neuere Therapieempfehlungen ist die Lokalisation des Herzinfarktes als weiteres Kriterium von zunehmender Bedeutung. Es verdichten sich die Hinweise, daß insbesondere Vorderwandinfarkte von der frühen, zum Beispiel prähospitalen Thrombolyse profitieren(49). Die gefundene gleichstarke Verteilung zwischen Vorder- und Hinterwandinfarkt ist vergleichbar mit anderen Studien, wie ASSENT-4 PCI (61) und TRANSFER-AMI (92). Die Verteilung der Vorderwandinfarkte schwankt dabei zwischen den Studien zwischen 39 - 42 Prozent Anteil (z.B. ASSENT-3 (63), CAPTIM (69), FAST-MI (45), SIAM III (68)) und um 50 Prozent (z.B. ASSENT-4-PCI (61), TRANSFER-AMI (92)). Bezüglich der KHK-Ausprägung, das heißt der Anzahl der betroffenen Koronargefäße, wurde in unserem Patientengut ein weitgehend ausgewogenes Verhältnis gefunden. Eine ähnliche Anzahl von 3-Gefäß-Erkrankungen fand auch Scheller et al. (68), wobei bei den meisten Studien auf die Ausprägung der KHK nicht eingegangen wird.

Das Fehlen signifikanter Unterschiede bei Lokalisation des Infarktes und Ausprägung der KHK zwischen den Therapiegruppen ist ein weiterer Aspekt, der für eine Vergleichbarkeit der Gruppen spricht.

TIMI-Fluß im Infarktgefäß

Der Vergleich der TIMI-Flüsse im Infarktgefäß zu Beginn der Herzkatheter-Untersuchung zwischen den Therapie-Subgruppen ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p = 0,001$). Bei den Patienten mit PCI war der Unterschied am Ende der Untersuchung nicht mehr signifikant ($p = 0,476$). Es ist dennoch auffällig, daß bei den nicht lysierten Patienten ein TIMI-3-Fluß nach der Intervention nur bei 79,5 Prozent während bei den Lysierten bei 90 Prozent dies erreicht wurde.

Bezüglich des fehlenden signifikanten Unterschiedes der TIMI-Flüsse nach Intervention beweist die PPCI damit ihren Wert in der Herstellung und Sicherung der vollständigen Reperfusion nach Infarkt.

Auch im PACT-Trial (40) (prähospital Lyse versus Placebo und folgend PCI) lag bei Ankunft im Katheterlabor hoch signifikant häufiger ein TIMI-3-Fluß nach Thrombolyse vor. Die prozentuale Verteilung der TIMI-Flüsse ist ähnlich den im untersuchten Patientengut (Vergleiche Ergebnisse, Tabelle 24). In GRACIA-2-Trial (64) wurden deutlich andere Werte bei allerdings ähnlicher Tendenz gefunden. Bei ASSENT-4 PCI (61) liegen ähnliche Werte zu Beginn der PCI vor und der Unterschied zwischen den Therapie-Subgruppen ist ebenfalls hoch signifikant. Nach der Intervention sind allerdings geringere TIMI-3-Flußraten bei den lysierten Patienten und höhere bei nicht lysierten beobachtet worden und die TIMI-Fluß-Verteilung unterscheidet sich noch knapp signifikant zugunsten der FPCI ($p = 0,0471$).

Die TIMI-Fluß-Rate ist insbesondere von Bedeutung, da, wie unter anderem Gibson (12) zeigte, hohe TIMI-Fluß-Grade 90 Minuten nach Lyse mit verbessertem 2-Jahres-Überleben assoziiert sind.

TIMI-Risiko-Score

Die Erstellung des TIMI-Risiko-Score im Rahmen der Datenerfassung war mit Unsicherheiten verbunden. Dies in Kombination mit der geringen Fallzahl erklärt am ehesten erhöhten Anteil bezüglich des Score-Wertes 2 bei prähospital thrombolysierten Patienten. Dennoch ist festzustellen, daß kein statistisch signifikanter Unterschied im TIMI-Risiko-Score zwischen den Therapiearmen gesehen wurde, so daß der Unterscheid der Langzeitsterblichkeit über diesen Score zumindest nicht einfach erklärt werden kann. Morrow et al (54) fanden bei ca. 14 Tausend Patienten eine Korrelation zwischen dem Risiko-Score und der 30 Tage- und der 1-Jahres-Mortalität.

4.5 Verlauf Krankenhausaufenthalt

Die intrahospitale Mortalität ist mit 7,6 Prozent relativ hoch, doch muß bedacht werden, daß das völlig unausgewählte Patientenkollektiv auch Hochrisikopatienten enthält. So mußten 12,2 Prozent der eingeschlossenen Patienten vom Notarzt reanimiert werden. Die Therapie-Subgruppen unterschieden sich diesbezüglich jedoch nicht signifikant. Vergleiche mit der Literatur sind nur eingeschränkt möglich, da viele Veröffentlichungen reanimierte Patienten aus Ihrer Analyse ausschließen (z.B. PRAGUE (93) CAPTIM (43), WEST-Study (94), Review: Boersma (95)). Im STAT-Trial (96) betrug die intrahospitale Mortalität ca. 4 Prozent und Fox et al (97) führen im Vergleich 1999 zu 2005 einen Rückgang der intrahospitalen Mortalität von 8,4 zu 4,6 Prozent auf. Daher ist die beobachtete intrahospitale Mortalität als vergleichbar zu werten.

Während des Krankenhausaufenthaltes verstarben 7 Prozent der eingeschlossenen Patienten. Dies ist vergleichbar mit den Daten in ASSENT-3 (63) und in der BLITZ-Studie (98), sowie Ergebnissen von Cannon (19) und Danchin (46). In der PRAGUE-Studie, wurden dagegen schlechtere Werte und in den Studien GRACIA-1 (70), CAPTIM (69), PACT (40) sowie weiteren eine deutlich geringere intrahospitale Mortalität gefunden. Hier ist die Auswirkung eines retrospektiven Studiendesigns und der sehr breiten Einschlusskriterien sehr deutlich: es wurden in unserer Studie ALLE Patienten mit der Notarztdiagnose des AMI eingeschlossen, unabhängig von Parametern wie einem kardiogenen Schock o.ä., der die Mortalität erhöht. Unsere Werte spiegeln daher die tägliche, ungefilterte Realität wieder.

Die bei Thrombolyse und einem straffen Gerinnungsregime während einer Herzkatheteruntersuchung gefürchteten Blutungskomplikationen waren nicht zu beobachten. Es kam zu keiner intracerebralen Blutung, nennenswerte, Hb-wirksame Blutungen wurden nur bei 2,1 Prozent der Patienten (n = 5) beobachtet. Wobei zwischen den Therapie-Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren.

Einen intrahospitalen Reinfarkt erlitten nur 3 Patienten (1,3 %). Die Rate war damit äußerst gering und entspricht den Daten von ASSENT-3 (63), GRACIA-1 (70) und -2 (64) (hier 30-Tage-Werte angegeben). Einige Studien haben etwas höhere Reinfarktraten verzeichnet (z.B. ASSENT-4-PCI (61) (allerdings innerhalb von 90 Tagen), PACT

(40) (keine Angabe zum Zeitraum, wohl intrahospital)). Im 20-Jahres-Follow-up des MONICA/KORA AMI-Registers (99), einem Beobachtungsregister, zeigte sich eine deutliche Reduktion der nicht-tödlichen intrahospitalen Reinfarkte über den langen Beobachtungszeitraum, wobei im Zeitraum 2000 - 2004 (parallel zu den hier gezeigten Daten) eine Re-Infarktrate von noch immer 2,6 Prozent beobachtet wurde. Eine ähnliche Häufung von Reinfarkten fand auch Hasdai in „The Euro Heart Survey ACS“ (100).

Krankenhausaufenthalt

Die mit fast 24 Prozent hohe Rate an Verlegungen beruht neben Verlegungen zur ACVB-Operation auch auf direkte Weiterverlegungen zur Rehabilitation oder in Pflegeheime (z.B. bei Reanimationspatienten mit schwerem neurologischen Defizit).

Wie die Diskrepanz zwischen dem Median von 2 Tagen und dem Mittelwert von 3,7 Tagen bezüglich der Intensivverweildauer zeigt, ist die große Masse der Patienten nach 2 bis 3 Tagen wieder auf einer Normalstation und die wenigen Patienten, die länger auf der Intensivstation behandelt werden müssen, benötigen die Intensivtherapie dann für eine oft sehr lange Zeit. Die Liegezeiten der Therapiesubgruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant.

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus hat sich seit vielen Jahren verkürzt. Aus dem Auszug aus dem MONICA-Augsburg-MI-Register (101) in Tabelle 43 zeigt einen deutlichen Trend, der extrapoliert die hier gefundenen Zeiten als zeitgemäß vermuten lässt.

Tabelle 43: Auszug aus dem MONICA-Augsburg MI-Register (101)

	1985 / 88	1989 / 92	1993 / 95
Intensiv-Verweildauer	5,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,7 ± 0,1
Krankenhaus-Verweildauer	25,4 ± 0,4	22,9 ± 0,4	20,4 ± 0,4

Die Krankenhausverweildauer ist sicherlich auch aufgrund des Druckes der möglichst kurzen Liegezeiten innerhalb der untersuchten Jahre bis heute weiter stark zurück gegangen. Mit der DRG-Einführung zum 01.01.2004 (ab 01.01.2003 noch auf freiwilliger Basis) in Deutschland wuchs der Druck, die Liegezeiten aus wirtschaftlichen

Gründen stark zu begrenzen. Daher sind die Zahlen der Jahre 2001 - 2003 auf heutige Verhältnisse nicht mehr problemlos übertragbar. Dennoch ist festzuhalten, daß die Durchführung der prähospitalen Thrombolyse statistisch (und unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl) keine Auswirkungen auf die Krankenhaus-Verweildauer hatte.

Kürzere Hospitalisationszeiten (bei ähnlichem Untersuchungszeitraum) sind in in den Studien GRACIA-2 (Durchschnitt 3,6 bis 4,3 Tage) (64) und in CAPITAL AMI (5,0 bzw. 6,0 Tage) (102) beobachtet worden.

Outcome

Unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl ist zunächst zu erwähnen, daß die Subgruppen abhängig von der Durchführung einer prähospitalen Thrombolyse keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Krankhauserlassungsrate aufwiesen. Bei 28 reanimierten Patienten, von denen 7 eine Thrombolyse und 21 keine erhielten, sind diese Zahlen eher deskriptiv zu werten. In der TROICA-Studie (103) wurde Tenekteplase unter Reanimationsbedingungen untersucht. Die Prognose von Patienten, die wegen eines Herzstillstands reanimiert werden, konnte mit Thrombolyse unter fortlaufender Reanimation nicht verbessert werden. Bei Abbruch der Studie im März 2006 hatten mit Lysetherapie 77 von 525 Patienten (14,7 %) den Endpunkt (Überleben nach 30 Tagen) erreicht und ohne Lysetherapie 89 von 525 Patienten (17 %) ($p = 0,36$). Allein bei Patienten, bei denen eine Lungenembolie Ursache des Herzstillstands ist, könnte mit der Thrombolyse das Überleben möglicherweise verbessert werden. In einer retrospektiven Analyse von Lederer et al. (104) von Reanimationen in Innsbruck wurden signifikant bessere primäre und sekundäre Reanimationserfolge bei Thrombolyse während der kardiopulmonalen Reanimation gesehen. Vermehrte Blutungskomplikationen wurden nicht gesehen und das neurologische Outcome war gut. In einer Studie unserer Klinik (105) waren die Ergebnisse der prähospitalen Lyse nach primär erfolgreicher Reanimation bei Patienten mit Infarkt-EKG oder infarktverdächtigem EKG ebenfalls vielversprechend.

Insgesamt sollte eine Thrombolyse unter Reanimationsbedingungen („ultima-ratio-Lyse“) daher nur unter ungewöhnlichen Umständen (z. B. Herz-Kreislauf-Stillstand nach bereits im EKG gesichertem Infarkt, Laienreanimation, persistierendes Kammerflimmern UND kein Reanimationserfolg durch konventionelle Maßnahmen) eingesetzt werden.

4.6 Follow-up

Der hohe Anteil auch langfristig verfolgbarer Patienten in dieser Studie beruht auf der Anbindung von Patienten an das Krankenhaus bei der langfristigen Sekundärprophylaxe und der Möglichkeit via Abfrage beim Landeseinwohneramt zumindest den Vitalstatus bei nahezu allen Patienten zu erfragen. Eine Erhebung der Todesursachen ist aufgrund Datenschutz-rechtlicher Gegebenheiten ebenso wie die unmittelbare Kontaktaufnahme zu überlebenden Patienten (auch zur Erhebung von ergänzenden Informationen wie poststationären Re-Infarkten, Medikation, Lebensqualität) nicht möglich, so daß nur die Gesamt-Sterblichkeit ermittelt werden konnte.

In unserem Patientengut zeigte sich nach 5 Jahren eine signifikante Verbesserung des Überlebens nach Facilitated PCI im Vergleich zur Primären PCI ($p = 0,049$). Dabei verdeutlicht die Abbildung 20 den in den ersten Tagen nahezu parallelen Verlauf - also eine bezüglich des Überlebens nahezu Gleichwertigkeit - mit zunehmender Zeit aber deutlich auseinandergehenden Verlauf der Überlebenskurven der beiden Therapien mit einer Überlegenheit der pharmakoinvasiven Strategie.

Bei den Cox-Analysen ist monovariat die Thrombolyse ein eben noch nicht signifikanter Einflußfaktor ($p = 0,055$). Eine Reanimation durch den Notarzt, Alter über 63 Jahren sowie die anamnestischen Faktoren einer bekannten KHK; eines vorangegangenen Myokardinfarktes oder einer vorangegangenen ACVB-Operation verschlechterten die Überlebenschancen. Daß eine Hyperlipoproteinämie sowie andere Risikofaktoren sich positiv auf das Überleben auswirken sollen, ist am ehesten auf die bereits diskutierte unsichere Erhebung dieser Faktoren bedingt.

Bei den Analysen des Faktors „Prähospitale Thrombolyse“ in Kombination mit einem weiteren Faktor potenzierte sich der positive Effekt vor allem bei Reanimation durch den Notarzt.

Es konnten insgesamt bei den multivariaten Analysen keine Parameterkombination festgestellt werden aus denen man Empfehlungen für die Therapieentscheidungen bei bestimmten Befundkonstellationen ableiten kann.

Bei uns ist im Follow-up über fünf Jahre ein signifikanter Unterschied zugunsten der prähospital thrombolysierten Patienten zu beobachten. Dies wirft die Frage auf, in wie weit sich zum Beispiel die Patienten aus der ASSENT-4 PCI-Studie langfristig weiter entwickeln, zumal der Studienabbruch laut Nachanalysen zumindest diskutabel, wenn nicht gar unnötig gewesen ist.

In der ASSENT-4-PCI-Studie (61) waren nach 90 Tagen 7 Prozent in der Thrombolyse-Gruppe und 5 Prozent in der PPCI-Gruppe verstorben. In unserer Analyse verstarben nach innerhalb des Krankenhausaufenthaltes 9,3 Prozent der thrombolysierten und 7,2 Prozent der nicht lysierten und nach 90 Tagen 6,9 Prozent der lysierten und 9,7 Prozent der nicht-lysierten Patienten. Die unterschiedliche Mortalität ist einerseits durch die hier geringere Fallzahl und mögliche Einflußfaktoren, sicherlich aber auch durch die „künstliche Situation“ des Umstandes „Studie“ erklärbar.

Im Jahr 2008 wurde der 5-Jahres Follow-up der PRAGUE-2-Studie (106) veröffentlicht, bei der alleinige Thrombolyse gegen PPCI verglichen wurde. Sie zeigte einen Vorteil der PCI auch noch nach 5 Jahren. Dabei verliefen die Kurven des Gesamt-Überlebens ab ca. dem 2 Monat parallel. Dies betont die Bedeutung der Akutphase. Aus den PRAGUE-2-Daten könnte man jedoch vermuten, daß nach dem Überleben des akuten Ereignisses die Methode mit der die IRA eröffnet wurde, nicht von vorrangiger Bedeutung ist. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der Therapiegruppen ist in unserem Patientengut dagegen nicht parallel, sondern läuft mit zunehmender Zeit kontinuierlich auseinander mit einem signifikanten Vorteil der Thrombolyse ($p = 0,049$). Leider wurden auch bei PRAGUE-2 weder das Befinden (z.B. mittels Minnesota Living-with-heart-failure-Questinnaire) noch die körperliche Leistungsfähigkeit (z.B. mittels Spiroergometrie) nachverfolgt.

Der 5-Jahres-Follow-Up der CAPTIM-Studie (44) zeigte für den Vergleich von prähospitaler Thrombolyse (mit rt-PA) und primärer PCI keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtsterblichkeit (9,7 % prähospitaler Thrombolyse, 12,6 % primäre PCI; $p = 0,18$). Jedoch zeigte diese bei den Patienten, die innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen wurden einen signifikanten Vorteil zugunsten der prähospitalen Thrombolyse (5,8 % prähospitaler Thrombolyse, 11,1 % primäre PCI; $p = 0,04$). Dagegen war die Gesamtsterblichkeit bei den später

eingeschlossenen Patienten fast identisch (14,5 % prähospital Thrombolyse, 14,4 % primäre PCI; $p = 0,92$). Wichtig zu erwähnen ist, daß 26 Prozent der prähospital lysierten Patienten eine als „Rescue PCI“ bezeichnete PCI direkt nach Einlieferung in das Krankenhaus erhielten - also quasi eine Facilitated PCI durchgeführt wurde. Nach Studienprotokoll war die Entscheidung dazu nach liberalen (nicht weiter definierten) Kriterien den Untersuchern freigestellt.

Die 1-Jahres-Ergebnisse der FINESSE-Studie (107) zeigen in den drei Behandlungsgruppen keine signifikanten Mortalitäts-Unterschiede (a: primäre PCI und Abciximab-Gabe im Katheterlabor 7,0 %, b: Facilitated-PCI-Gruppe mit Gabe von Abciximab schon in der Notaufnahme 7,4 % oder c: Facilitated-PCI-Strategie mit Gabe von Reteplase in halber Dosis plus Abciximab 6,3 %). Zugunsten der Patienten mit Vorderwandinfarkt und der kombinierten Behandlung war lediglich ein Trend zu sehen, aber bei hohem Risiko zeigte die FPCI einen Vorteil (unabhängige Korrelation zur 1-Jahres-Mortalität bezüglich des initialen systolischen Blutdruckes < 100 mmHg, vorangegangenem Myokardinfarkt, Killipp-Klasse > 1 , Vorderwandinfarkt, BMI ≤ 25 , Herzfrequenz > 100 /min und keiner Statin-Vorbehandlung).

Insgesamt ist festzustellen, daß die hier ermittelten Daten deutlich den Bedarf an erneuten, lang angelegten Studien sowohl zur prähospitalen Thrombolyse als auch der Facilitated PCI aufzeigen. Wünschenswert wäre dann auch die Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit mit einzubeziehen. Die zur Zeit laufende STREAM-Studie verspricht als Beispiel die Antwort auf einige noch ungeklärte Fragen (108).

4.7 Wichtige Studien

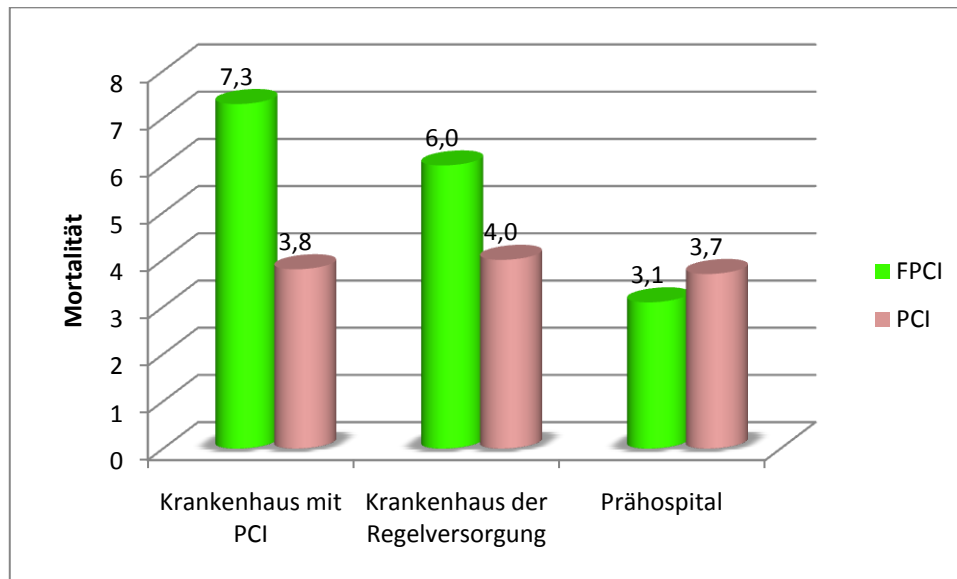
Im Zusammenhang mit der Facilitated PCI werden einige Studien besonders intensiv diskutiert, so daß im Folgenden auf ausgewählte aktuelle im Detail eingegangen werden soll (ohne dem Anspruch auf Vollständigkeit bei diesem komplexen Thema gerecht werden zu können).

ASSENT-4-PCI

ASSENT-4-PCI (61) sollte untersuchen, ob die Volldosis-Therapie mit Tenekteplase vor einer verzögerten PCI den negativen Effekt des Zeitverlustes aufheben kann. Dafür wurden Patienten mit STEMI, einer Symptombdauer unter 6 Stunden und einer vermuteten Verzögerung zur PCI von 1 - 3 Stunden eingeschlossen. Die Studie wurde vorzeitig aufgrund einer erhöhten intrahospitalen Mortalität in der FPCI-Gruppe abgebrochen (6% [43 / 664] FPCI vs 3% [22 / 656] PPCI, $p = 0,0105$). Der primäre Endpunkt wurde bei 19 Prozent (151 / 810) der FPCI-Patienten versus 13 Prozent (110 / 819) der PPCI-Patienten erreicht (Relatives Risiko 1,39, 95% CI 1,11–1,74; $p = 0,0045$). In der FPCI-Gruppe wurden des Weiteren signifikant mehr Strokes (1,8 % [15 / 829] vs 0, $p < 0,0001$), aber nicht mehr große nicht-cerebrale Blutungen (6 % [46 / 829] vs 4 % [37 / 838], $p = 0,3118$) beobachtet. Es wurden auch mehr ischämische kardiale Komplikationen in der FPCI-Gruppe gesehen, wie Reinfarkt (6 % [49 / 805] vs 4 % [30 / 820], $p = 0,0279$) oder erneute Zielgefäß-Revaskularisationen (7 % [53 / 805] vs 3 % [28 / 818], $p = 0,0041$) innerhalb von 90 Tagen. Die Autoren schlußfolgerten, daß die volldosierte Therapie mit Tenekteplase und antithrombotischer Begleittherapie mit PCI innerhalb der folgenden 1 - 3 Stunden mit mehr Major Adverse Events verbunden ist als die PPCI allein und somit nicht empfohlen werden kann.

Die von Ross et al 2009 (42) veröffentlichte Subgruppenanalyse in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Behandlung und dem Einschlußort beleuchtet nun ein anderes Bild. 749 Patienten (45 %) wurden direkt in Krankenhäusern mit PCI-Einheit (PCIH = percutaneous coronary intervention hospitals), 578 (34 %) in Nicht-PCIH und 334 (20 %) prähospital eingeschlossen. Die Patienten mit prähospitalen Einschluß und FPCI hatten die kürzesten Verzögerungen (Symptom bis Fibrinolyse 125 Minuten) und die geringste 30-Tages Mortalität mit 3,1 Prozent.

Abbildung 24: Subgruppenanalyse nach dem Ort der Randomisation (42)



Zusammenfassend ist diese Studie ein Beispiel für die Wichtigkeit einer wohl überlegten Studienplanung und unterstreicht die Forderung, künftige Studien nicht auf Allgemein- oder Mischsituationen abzielen, sondern viel genauer definierte Szenarien in Einzelstudien oder in einer vorherigen Definition von - ggfs. auch abgrenzbaren oder teilweise stoppbaren - Studienarmen zu untersuchen. Die hier zusammengefaßten drei Versorgungsszenarien sind in ihren Abläufen insbesondere unter Berücksichtigung der bei der Lyse enorm relevanten Zeiten zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung zu unterschiedlich, als daß sie in einer einzelnen Misch-Gruppe untersucht werden sollten.

TRANSFER-AMI

In der 2009 veröffentlichten TRANSFER-AMI-Studie (92)(109) wurden 1059 Patienten mit STEMI (Symptombdauer < 12 Stunden) nach initialer Fibrinolyse mit Tenekteplase in einem Krankenhaus ohne eigenes Herzkatheterlabor zu einem Standardvorgehen mit Angiographie und wenn nötig Revaskularisation nach mehr als 24 Stunden (im Median 32,5 Stunden) oder zu einer pharmakoinvasiven Strategie mit PCI innerhalb von 6 Stunden (im Median 2,8 Stunden) randomisiert. Durch letztere Therapieoption konnte nach 30 Tagen der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt, wieder auftretender Angina pectoris, kardiogenem Schock und neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz-Symptomatik von 17,2 Prozent auf 11,0 Prozent signifikant reduziert

werden ($p = 0,004$). Es traten beim früh-invasiven Vorgehen nur gering mehr Blutungen auf (jegliche Blutungen 20,5 % vs. 16,1 %; $p = 0,06$). Aus dieser Studie wird nun die neue Empfehlung abgeleitet, eine invasive Abklärung mittels PCI innerhalb eines Tages nach Thrombolyse durchzuführen.

CARESS-in-AMI

In der CARESS-in-AMI-Studie (110) wurden 600 Patienten unter 75 Jahren mit einem oder mehr Risikofaktoren mit der halben Dosierung Reteplase sowie Abciximab behandelt und zu einem sofortigen Transfer in das nächste Interventionszentrum oder einem konservativen Vorgehen vor Ort mit Transfer bei persistierender ST-Strecken-Erhöhung oder klinischer Verschlechterung randomisiert. Es mußten 35,7 Prozent der primär konservativ behandelten Patienten anschließend doch einer Koronarintervention zugeführt werden. Der primäre Endpunkt (Tod, Reinfarkt, refraktäre Ischämie nach 30 Tagen) wurde bei 13 Patienten (4,4 %) in der Sofort-PCI-Gruppe und bei 32 Patienten (10,7 %) in der konventionellen Gruppe erreicht ($p = 0,004$). Große Blutungen wurden bei 10 Patienten in der sofort therapierten und bei 7 in der konventionell behandelten Gruppe gesehen (3,4 % vs 2,3 %, $p = 0,47$) und Schlaganfälle wurden bei 2 Patienten in der sofort und bei 4 in der konventionellen Gruppe beobachtet (0,7 % vs 1,3 %, $p = 0,50$).

Die Autoren schlußfolgern, daß der sofortige Transfer zu einem Herzkatheterlabor nach Thrombolyse das Outcome nach STEMI verbessert.

FINESSE

In der FINESSE-Studie (111) wurde die Gabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab alleine gegenüber einer Kombinationstherapie mit Reteplase und in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Initiierung der Therapie (in der Organisationsphase für die Akut-PCI oder erst am Kathetertisch) bei 2452 Patienten untersucht. Die Patienten wurden gleichmäßig in drei Studienarme randomisiert: a) primäre PCI und Abciximabgabe im Katheterlabor, b) Facilitated-PCI-Gruppe mit Gabe von Abciximab bereits in der Notaufnahme oder c) Facilitated-PCI-Strategie mit Gabe von Reteplase in halber Dosis (2×5 IE) plus Abciximab.

Eine vollständige Perfusion (TIMI Grad 3) lag zur Beginn der Herzkatheter-Untersuchungen bei 13 %, 15 % bzw. 36 % der Patienten vor und ein TIMI-2-Fluss fand sich bei 12 %, 11 % bzw. 25 % der Patienten in den drei Therapiearmen. Bei dem primären Endpunkt (Tod/Herzinsuffizienz, Kammerflimmern oder Schock innerhalb von 90 Tagen) lag mit 10,7 % versus 10,5 % versus 9,8 % ein leichter nichtsignifikanter Trend zugunsten der Facilitated-PCI-Gruppen vor. Weiterhin fand sich ein nicht signifikanter Vorteil bezüglich der Letalität mit 4,5 % versus 5,5 % versus 5,2 % in der Gruppe mit primärer PCI und ein ebenso nicht signifikanter Trend lag zugunsten der FPCI-Gruppen bezüglich der Rate eines kardiogenen Schocks (6,8 % versus 4,8 % versus 5,3 %) vor. Dagegen war die Rate kleiner und schwerer Blutungen mit 6,9 % versus 10,1 % versus 14,5 % in den „Facilitation“-Gruppen signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Die frühe Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren vor PCI führt zu einer höheren Rate offener Infarktgefäße vor Beginn der PCI und somit zu einer schnelleren Reperfusion bei einem Teil der Patienten. Da aber sowohl die Metaanalyse von Boersma (112) als auch die FINESSE-Studie keinen Überlebensvorteil zeigten, wird derzeit - wie auch in den ESC-PCI-Leitlinien (113) - keine Empfehlung für die frühe Gabe dieser Medikamentengruppe vor einer Akut-PCI ausgesprochen.

Die 1-Jahres-Ergebnisse (107) zeigen keine signifikanten Mortalitäts-Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen (s.o.: Gruppe a 7,0 %, Gruppe b 7,4 %, Gruppe c 6,3 %). Lediglich ein Trend war zugunsten der Patienten mit Vorderwandinfarkt und der kombinierten Behandlung zu sehen. Aber unabhängige Korrelation zur 1-Jahres-Mortalität wurden bezüglich des initialen („Baseline“) systolischen Blutdruck < 100 mmHg, vorangegangenem Myokardinfarkt, Killipp-Klasse > 1 , Vorderwandinfarkt, BMI ≤ 25 , Herzfrequenz > 100 /min und keiner Statin-Vorbehandlung gesehen. Das heißt, daß bei hohem Risiko die FPCI einen Vorteil zeigt.

4.8 Diskussion des Designs und der Limitationen der vorgelegten Untersuchung

Die hier vorgelegte Studie wurde als retrospektive Studie mit einem 5-Jahres-Follow-up im Sinne einer longitudinalen Beobachtungsstudie als „Kohortenstudie mit zurück liegendem Anfangszeitpunkt“ durchgeführt.

Zu den **Vorteilen retrospektiver Studien** zählt vor allem die verzerrungsfreie Wiedergabe der Realität. Es hat sich gezeigt, daß in prospektiven Studien zum Beispiel Transportzeiten signifikant kürzer sind als im wirklichen Leben, da die teilnehmenden Institutionen diese besonders im Auge behalten und im Rahmen der positiven Selbstdarstellung der eigenen Klinik um optimale und reibungslose Abläufe stärker bemüht sind, als in der alltäglichen Routine.

Außerdem beeinflussen retrospektive Studien nicht die Entscheidungen zum Beispiel für oder gegen eine Therapie (z.B. keine prähospitalen Therapie aufgrund aufwendiger Randomisierungsverfahren im Rahmen einer Studie) und greifen nicht verzögernd in die Routinearbeit ein, sowie bedeuten aktuell am Patienten für Ärzte und Pflegepersonal keinen Mehraufwand, wie er zum Beispiel durch zusätzliche Untersuchungen oder das genaue Beachten von Zeitfenstern für Blutentnahmen etc. entsteht.

Dies alles ermöglicht eine einflußfreie Beurteilung der Realität.

Die **Nachteile retrospektiver Studien** entstehen zumeist, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung die spätere Verwendung für Studienzwecke nicht bedacht werden konnte. Dies kann vor allem Auswirkungen auf die Qualität und Vollständigkeit des Dateninhaltes haben. Dazu gehört als Beispiel in dieser Studie die detaillierte Dokumentation der Familienanamnese. Auch sind unschlüssige bzw. sich widersprechende Angaben in der Quelldokumentation zu einem Patienten nicht immer überprüf- und sicher korrigierbar.

Aufgrund des bei retrospektiven Studien bekannten Recall Bias (Erinnerungsfehler oder Erinnerungsverzerrung) - Verzerrungen, die dadurch entstehen, daß die Probanden sich nicht mehr korrekt an Begebenheiten erinnern, oder Begebenheiten im nachhinein mehr oder weniger Bedeutung als ursprünglich zumessen - wurde auf eine nachträgliche Befragung der Patienten zur Verifikation bzw. Ergänzung der Daten bewußt verzichtet und allein zeitnah dokumentierte Daten zur Erhebung heran gezogen.

Auch kann die Art der Datendokumentation bei retrospektiven Studien nicht im vorneherein festgelegt werden. So ist nicht nachzuvollziehen, ob keine Angaben zum Beispiel zur einem Risikofaktor wie dem Hypertonus bedeutet, daß dieser nicht bei dem

Patienten vorhanden ist oder ob er gar nicht erfragt wurde. Da jedoch die in dieser Studie erhobenen Parameter wie eben die Risikofaktoren in der täglichen Routine erfragt werden und klinisch bedeutsam sind, wurde von einer sog. Positiv-Dokumentation ausgegangen. Das heißt, daß die Faktoren erfragt bzw. untersucht wurden und bei Nichtvorliegen dieses nicht explizit notiert wurde - also nur „positive“ Daten dokumentiert wurden. In prospektiven Studien ist es üblicherweise notwendig auch das Nichtvorliegen zu dokumentieren.

Des Weiteren ist bei retrospektiven Analysen die Durchführung von Untersuchungen nicht standardisiert. Diese Durchführungsanweisungen werden in sogenannten SOP = Standard Operating Procedures vor Studienbeginn festgelegt und so wird eine Zentren-unabhängige (somit vergleichbare) und standardisierte Untersuchung ermöglicht. In dieser Studie ist daher unter anderem die vollständige Archivierung der Endstrombahn in der Herzkatheteruntersuchung, die für den TIMI-Fluß-Bestimmung notwendig ist, nicht vorgeschrieben gewesen. Daher konnten bei einigen wenigen Patienten die TIMI-Flüsse im Nachhinein nicht sicher bestimmt werden. Darüber hinaus werden bei vielen prospektiven Studien für die Interpretation harter, zentraler Daten, wie zum Beispiel Echo und Herzkatheter (Bsp. TIMI-Fluß) sog. „Core Labs“ verwendet, d.h. die Auswertung der apparativen Diagnostik erfolgt zentral durch eine einzelne Institution, die auf dem betreffenden Gebiet eine besondere Expertise besitzt und zudem Subgruppen-geblindet die Auswertung für alle Zentren an einer Stelle bzw. durch ein Team vornimmt. Hier wurde dies berücksichtigend die Ermittlung der TIMI-Flüsse als wichtiges Positivum für die Qualität der Studie die Auswertung der Herzkatheterfilme geblindet bezüglich der Subgruppenzugehörigkeit vorgenommen.

Insgesamt können retrospektive Studien daher nur statistische Zusammenhänge aufzeigen und zur Generierung von Hypothesen dienen. Sie können nicht Ursache-Wirkungs-Beziehungen beweisen.

Ergänzende Diagnostik

Für die Beurteilung der kurz- und langfristigen Effektivität der verschiedenen Therapieschemata wären weitere Untersuchungen informativ gewesen. So fehlen Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität wie zum Beispiel der etablierte „Minnesota_Living-with-heart-failure-Questionnaire“, der auch eine longitudinale

Analyse ermöglicht hätte. Zur Beurteilung der Lebensqualität gehört auch die objektive Erfassung der Leistungsfähigkeit. Hierfür ist in der Routine der 6-Minuten-Gehtest sehr einfach durchführbar, bei dem auf ebener Fläche die Strecke, die innerhalb von 6 Minuten gegangen werden kann, bestimmt wird. Aussagekräftiger wären Spiroergometrien gewesen, bei denen das kardiopulmonale Leistungsspektrum untersucht wird. Beide Verfahren hätten Rückschlüsse auf die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Myokardinfarkt erlaubt gemäß der Theorie, daß durch eine im Rahmen der Thrombolyse früher wieder eröffnete Infarktarterie vermehrt Myokardgewebe erhält und somit vermehrt Leistungsfähigkeit erhält. Prospektive Studien erheben mittlerweile immer häufiger diese beiden Qualitäten (persönliches Empfinden und körperliche Leistungsfähigkeit), da nicht mehr nur das reine Überleben, sondern auch die Lebensqualität nach einem Herzinfarkt für die Beurteilung einer Therapie von entscheidender Bedeutung ist.

Eine weitere wissenschaftlich sinnvolle, denkbare Ergänzung wäre die Durchführung eines Kardio-MRT zur Bestimmung der Ausdehnung des Infarktareals sowie späterer Beurteilung der Ausdehnung des Narbengewebes gewesen.

Aufgrund der in der Routine unterschiedlichen, nicht standardisierten Blutentnahmezeitpunkte wurde der Verlauf kardialer Marker im Blut wie CK, CK-MB oder Troponin ebenfalls nicht analysiert.

Des Weiteren erfolgte bei nur einem Teil der Patienten im Verlauf eine Kontrolle des PCI-Erfolges mittels Herzkatheteruntersuchung und Kontrolle der Herzfunktion mittels Echokardiographie in unserem Haus und dies zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten, so daß keine Analyse möglich war. Eine Auswertung des langfristigen lokalen Erfolges in der IRA im Herzkatheter oder der Herzfunktion in der Echokardiographie war daher nicht möglich.

Nicht erfaßte Einflußfaktoren

In dieser Studie ist die Möglichkeit des Selektionsbias während der Entscheidung durch den Notarzt für oder gegen die Durchführung der prähospitalen Thrombolyse von zentraler Bedeutung bei der Interpretation der Ergebnisse. Allerdings gibt es in den Grundcharakteristika der Patienten keinen signifikanten Unterschied. Da dies aber

keine auf einer Randomisierung beruhende Verteilung ist und zudem die Fallzahl relativ klein ist, ist nicht auszuschließen, daß ein Selektionsbias vorliegt, aber statistisch noch nicht erfaßbar ist. Die Interpretation des signifikanten Unterschiedes des Pulses bei Eintreffen des Notarztes ist in diesem Zusammenhang eingeschränkt zu werten, kann aber ein Hinweis auf eine Selektion anhand des Status bei Eintreffen durch den Notarzt sein.

Die Möglichkeit von „Confoundern“ ist in diesem Zusammenhang noch zu erwähnen. Dies sind nicht erfaßte und daher nicht analysierbare Störfaktoren, die mit einem Faktor unter Beobachtung (Exposition) in Beziehung stehen. Sie sind Variablen, die das Auftreten eines Risikofaktors und die beobachtete Exposition mitbestimmen. Diese ist nicht die alleinige Ursache für die beobachtete Wirkung - sie wird zumindest teilweise von einem Confounder hervorgerufen. Zwecks Neutralisierung der Confounder erfolgt in prospektiven Studien die Randomisierung.

Monozentrische Studie

Ein weiterer Nachteil ist, daß die Daten nur an einem Zentrum erhoben wurden. Dies schränkt die Reproduzierbarkeit ein. Multizentrische Studien erlauben den Vergleich der Ergebnisse auch zwischen verschiedenen Krankenhäusern, so daß zum Beispiel (bei ausreichender Fallzahl) bessere Ergebnisse zwischen den Studienzentren aufgrund eines höheren Erfahrungssatzes mit einer Therapieform wie dem Herzkatheter sowohl ausgleichend einfließen als auch ergänzend getrennt analysiert werden können. Zum Beispiel wurde in der ASSENT-4-PCI-Nachanalyse (42) die verschiedenen Einschlußorte (prähospital, Krankenhaus mit sowie ohne Herzkatheter-Labor) verglichen und als wichtige Einflußfaktoren auf das Outcome identifiziert (siehe oben).

Studienmedikation-spezifische Limitationen

Inhaltlich ist sicherlich von Nachteil, daß drei, in Pharmakokinetik und -dynamik unterschiedliche Thrombolytika verwendet wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Thrombolytika stand ein Vergleich der verschiedenen Thrombolytika nicht zur Diskussion.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf heutige Verhältnisse ist des Weiteren aufgrund der medizinischen Weiterentwicklung bereits nach 5 Jahren eingeschränkt. Als

Beispiele für wichtige, das Outcome beeinflussende Neuerungen ist hier die mittlerweile routinemäßige Verwendung von Clopidogrel zu nennen. Zum Untersuchungszeitpunkt wurde es prähospital im CBF noch nicht verwendet. Heute erhält jeder Patient mit einer hohen Chance auf die Durchführung einer PCI, also somit auch jeder Infarkt-Patient, sofern möglich bereits vom Notarzt eine sogenannte Loading-Dose Clopidogrel. Clopidogrel reduziert das Risiko der In-stent-Re-Stenose nach Stentimplantation (114)(115). Darüber hinaus führt die Kombination eines Thrombolytikums mit Clopidogrel nach den Ergebnissen der CLARITY-TIMI 28-Studie (116) zu einer Erhöhung der Offenheitsrate der IRA und reduziert ischämische Komplikationen. Patienten mit Lysetherapie erhalten heute in unserem Rettungssystem altersabhängig 300 bzw. 75 g Clopidogrel ergänzend zu ASS. Auch wurde seit Beginn des neuen Jahrtausends die Stentechnologie unter anderem mit der Einführung der Drug eluting stents weiter entwickelt.

Weiterhin ist zu beachten, daß die Studienpopulation auch Patienten enthält, die prähospital bereits reanimiert wurden und insgesamt ein schlechteres Outcome haben. Sie werden in einigen wenigen Studien gesondert untersucht und könnten die Ergebnisse allein schon aufgrund der deutlich schlechteren Prognose dieses Patientengutes beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Die Prognose des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) korreliert stark mit der Dauer bis zur Wiederherstellung des möglichst vollständigen Blutflusses in der Infarktarterie (IRA). Dies kann mittels Thrombolyse oder Koronarintervention erfolgen. Aufgrund der Daten der Subgruppenanalyse von ASSENT-4-PCI (42) und anderer Studien (z.B. (8)(117)(118)(119)(120)) sowie der Metaanalyse von Morrison (29) ist bezüglich der Thrombolyse durch die Vorverlegung von intra- in die prähospitale Phase ein bedeutender, die Prognose verbessernder Zeitgewinn möglich (8)(117). Die Kombination einer Thrombolyse mit einer zeitnah anschließenden PCI wurde in der überwiegenden Literatur ((36)(37)(38)(39)) als komplikationsreich angesehen. Diese Studien umfaßten allerdings unterschiedliche Strategien der Fibrinolyse und Zeitfenster, in denen die Lyse bestenfalls noch gering wirksam ist. Andere Studien (z.B. (40)(44)(42)) zeigten dagegen zumindest teilweise positive Ansätze mit einer „Facilitated PCI“-Strategie.

In diesem Kontext wurde die hier diskutierte Analyse der STEMI-Versorgung am Campus Benjamin Franklin der Berliner Charité (CBF) initiiert um neben einer Analyse der Versorgungsqualität auch das Kurz- und Langzeit-Outcome der hier eingesetzten Behandlungsstrategie im Vergleich von primärer PCI (PPCI) versus Facilitated PCI (FPCI) zu bewerten. Dafür wurden die Verläufe von 238 Patienten, die in den Jahren 2001 bis 2003 von den hiesigen Notärzten behandelt und in die Kardiologie des CBF gebracht wurden, analysiert und anschließend ein 5-Jahres-Follow-up durchgeführt. Von diesen 238 Patienten wurde bei 43 (18,1 %) eine prähospitale Thrombolyse durchgeführt. Bezüglich der Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Vorerkrankungen) waren die Patienten sowohl zwischen den Therapie-Armen als auch mit den Daten internationaler Studien vergleichbar.

Die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zum Alarm betrug bei den FPCI-Patienten im Median 41 Minuten und bei den PPCI-Patienten 53 Minuten ($p = 0,249$), wobei die prähospitale Thrombolyse im Median 75 Minuten nach Symptombeginn begonnen wurde. Nach der dritten Stunde nach Symptombeginn wurde die prähospitale Thrombolyse nicht mehr durchgeführt wurde. Damit wurde diese Therapie schneller als

in den großen Studien ((70)(61)(69)) und in der besonders wichtigen frühen Phase der Myokardischämie durchgeführt.

Von den 217 Patienten, die eine Herzkatheteruntersuchung erhielten, waren 37 (86,0%) zuvor prähospital thrombolysiert worden (PPCI 180 Pat. = 92,3 %; $p = 0,231$). Zwischen dem Beginn der Thrombolyse und der ersten Ballondilatation vergingen im Median 1:30 Stunden und zwischen dem Symptombeginn und der ersten Ballondilatation lagen die Mediane beider Therapiegruppen bei 3:02 Stunden. Die im Rahmen der Untersuchung ermittelte Ejektionsfraktion (nach Angioplastie durchgeführt) war mit 69,5 Prozent versus 60,5 Prozent in der FPCI-Gruppe signifikant besser ($p = 0,036$). Insbesondere war der TIMI-Fluß im Infarktgefäß zu Beginn der Untersuchung hoch signifikant besser bei zuvor thrombolytisch behandelten Patienten ($p = 0,001$). Die PCI führte auch bei nicht thrombolysierten Patienten zu guten TIMI-Flüssen, so daß ein Therapiegruppen-Unterschied am Ende der Untersuchungen nicht mehr vorhanden war ($p = 0,476$).

Während des stationären Aufenthaltes traten zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich seltener Komplikationen wie Blutungen, Re-Infarkten oder Tod auf. Der 5-Jahres-Follow-Up zeigte allerdings eine signifikant geringere Mortalität bei den Patienten mit prähospitaler Thrombolyse ($p = 0,049$) und anschließender „Facilitated PCI“.

Daher ist - unter Berücksichtigung der Studienlimitationen (teilweise retrospektiv, nicht randomisiert, nicht verblindet bezüglich prähospitaler Thrombolyse, monozentrisch) - eine Verbesserung des Überlebens bei der Kombination von prähospitaler Thrombolyse mit anschließender PCI im Sinne einer Facilitated PCI ohne Steigerung der Komplikationsrate möglich.

Bei der monovariaten Cox-Analyse wiesen vor allem eine Reanimation durch den Notarzt, Alter über 63 Jahren sowie anamnestische KHK bzw. ACVB-OP signifikante, das Überleben beeinflussende Faktoren auf. Bei der Kombination mit der prähospitalen Thrombolyse zeigte vor allem die Reanimation durch den Notarzt einen hoch signifikanten positiven Einfluß und auch eine signifikante Bedeutung der Thrombolyse auf das Überleben auf.

Zusammenfassend kann bei früher Durchführung nach Symptombeginn eine „Facilitated PCI“ der primären PCI - insbesondere unter Berücksichtigung der Langzeit-Mortalität - überlegen sein. Eine individualisierte Reperfusionstrategie unter Berücksichtigung von Symptombdauer, Infarktlokalisierung, Patientenalter und zu erwartender zeitlicher Verzögerung bis zur PCI sollte auch nach den aktuellen Leitlinien angestrebt werden, wobei das Konzept der „Facilitated PCI“ eine sinnvolle ergänzende Option zur primären PCI sein könnte.

7. Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACS	Acute coronary syndrome
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ADAC	Allgemeiner Deutscher Automobil-Club (Betreiber des RTH 4206)
AHA	American Heart Association
BMI	Body mass index
CBF	Campus Benjamin Franklin der Charité
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
ESC	European Society of Cardiology
FPCI	Facilitated percutaneous coronary intervention
hh:mm	Stunden : Minuten
HR	Heart rate
HR	Hazard Ratio
HTN	Hypertonus
i.v.	intravenös
IE	Internationale Einheit
IQR	Interquartilerange
IRA	Infarct related artery
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LBBB	Left bundle branch block
LEA	Landeseinwohneramt
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minumum
MM	Minimum Maximum

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mV	Millivolt
n	Anzahl
NAW	Notarztwagen
NSTEMI	Non ST elevation myocardial infarction
p	Signifikanzwert
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention
PCIH	Percutaneous coronary intervention hospitals
PHZ	Prähospitalzeit
PPCI	Primary percutaneous coronary intervention
RTH	Rettungshubschrauber
SBP	Sytolic blood pressure
SOP	Standard Operating Procedure
STEMI	ST elevation myocardial infarction
TIA	Transitorische ischämische Attacke
Time to rx	Time to recanalization
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
U	Units
UKBF	Universitätsklinikum Benjamin Franklin, heute CBF

7. Literatur

1. Statistisches Bundesamt Todesregister - Sterbefälle 2003-2006.
2. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996, 348(9030):771-5.
3. Flameng W, Lesaffre E, Vanhaecke J. Determinants of infarct size in non-human primates. *Basic Res Cardiol*. 1990, 85(4):392-403.
4. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The Wavefront Phenomenon of Ischemic Cell Death: 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977, 56(5):786-94.
5. Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effects of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol*. 1993, 72(19):13G–21G.
6. Garcia-Dorado D, Théroux P, Elizaga J, et al. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc Res*. 1987, 21(7):537-44.
7. Arntz HR. Slidekit Metalyse in Fibrinolyse News 2003; 1:5. Online.
8. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993, 270(10):1211-6.
9. Nordt TK, Bode C. Optimale Thrombolyse. *Z Kardiol*. 2001, 90(8):591-5.
10. Bode C, Smalling R, Berg G, et al. for RAPID-II-Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996, 94(5):891-98.
11. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation*. 1998, 98(25):2805-14.
12. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al., TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention in long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002, 105(16):1909-13.
13. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al., TIMI Study Group. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis In Myocardial Infarction Trials. *J Am Coll Cardiol*. 42(1):7-16.
14. LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993, 342(8874):759-66.

15. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003, 361(9351):13-20.
16. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *NEJM*. 1999, 341(26):1949-56.
17. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al., Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *NEJM*. 2002, 346(13):957-66.
18. Brodie B, Stuckey T, Wall TC, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *JACC*. 1998, 32(5):1312-19.
19. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000, 283(22):2941-7.
20. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. und ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 42(6):991-7.
21. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. und Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2003, 24(1):28-66.
22. Schaper W. Vascular occlusion and myocardial infarct. *Z Kardiol*. 1993, 82; 109-11.
23. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010, 304(7):763-71.
24. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004, 109(10):1223-5.
25. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *NEJM*. 2000, 342(21):1573-80.
26. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation*. 2001, 104(18):2171-6.
27. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK et al., American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty), Society for Cardiac Angiography. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a

report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 g. Circulation. 2001, 103(24):3019-41.

28. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA*. 2005, 293(8):979-86.
29. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000, 283(20):3686-92.
30. European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital fibrinolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993, 329(6):383-9.
31. Morrow DA, Antman EM, Sayah A, et al., on behalf of the Early Reteplase-Thrombolysis In Myocardial Infarction (ER-TIMI) 19 Investigators. Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of The Early Reteplase-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ER-TIMI) 19 trial. *JACC*. 2002, 40(1):71-7.
32. Linderer T, Schröder R, Arntz R et al. Prehospital thrombolysis: beneficial effects of very early treatment on infarct size and left ventricular function. *JACC*. 1993, 22(5):1304-10.
33. Arntz HR, Stern R, Linderer T, Schröder R. Efficiency of a physician-operated mobile intensive care unit for prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992, 70(4):417-20.
34. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000, 85(1):13-8.
35. Zijlstra F, Ernst N, de Boer MJ et al. Influence of prehospital administration of Aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002, 39(11):1733-7.
36. O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL, et al. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1992, 86(6):1710-7.
37. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefits from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet*. 1988, 1(8579):197-203.
38. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Phase II Trial. *NEJM*. 1989, 320(10):618-27.
39. Topol EJ, Califf RM, George BS et al. A randomized trial of immediate vs delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *NEJM*. 1987, 317(10):581-8.

40. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999, 34(7):1954-62.
41. Ellis K, Boccalandro F, Burjonrappa S, et al. Risk of bleeding complications is not increased in patients undergoing rescue versus primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2005, 18(5):361-5.
42. Ross AM, Huber K, Zeymer U et al. The impact of place of enrollment and delay to reperfusion on 90-day post-infarction mortality in the ASSENT-4 PCI trial: assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009, 2(10): 925-30.
43. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002, 360(9336):825-9.
44. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J.* 2009, 30(13):1598-606.
45. Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al. und FAST-MI-Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry FAST-MI. *Circulation.* 2008, 118(3):268-76.
46. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. und USIC 2000 Investigators. Impact of prähospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation.* 2004, 110(14):1909-15.
47. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008, 29(23):2909-45.
48. Canadian Cardiovascular Society, American Academy of Family Physicians, American College of Cardiology, American Heart Association, Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC.* 2008, 51(2):210-47.
49. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006, 114(19):2019-25.
50. Arntz HR, Bossaert LL, Danchin N, Nikolaou NI. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 2010, 81(10):1353-63.

51. Steinberg BA, Moghbeli N, Buros J et al. Global outcomes of ST-elevation myocardial infarction: comparisons of the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACT-TIMI 25) registry and trial. *Am Heart J.* 2007, 154(1):54-61.
52. Björklund E, Lindahl B, Stenestrand U, et al., ASSENT-2, Swedish und RIKS-HIA Investigators. Outcome of ST-elevation myocardial infarction treated with thrombolysis in the unselected population is vastly different from samples of eligible patients in a large-scale clinical trial. *Am Heart J.* 2004, 148(4):566-73.
53. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* 1987, 76(1):142-54.
54. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000, 102(17):2031-7.
55. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967, 20(4):457-64.
56. Center for Global, International and Regional Studies (CGIRS) at the University of California Santa Cruz. Cause of Death - UC Atlas of Global Inequality. Online.
57. Schelhase T, Rübenach S et.al. Statistisches Bundesamt. Die Todesursachenstatistik – Methodik und Ergebnisse 2004. Statistisches Bundesamt - Wirtschaft und Statistik . 6/2006.
58. Schiele R, Gitt AK, Wienbergen H, Heer T, Schneider S, Senges J. Qualitätssicherung beim akuten Myokardinfarkt. *Med Klin (Munich).* 2001, 96(4):228-33.
59. Mark B, Meinertz T, Fleck E, et al. Stetige Zunahme der Prähospitalzeit beim akuten Herzinfarkt - Eine Analyse der Entwicklung im bundesweiten Infarktregister (MITRAplus). *Deutsches Ärzteblatt.* 2006, 103(20): A-1378/ B-1172/ C-1128.
60. Gärtner C, Walz L, Bauernschmitt E, Ladwig KH. Patientenbezogene Determinanten der prähospitalen Verzögerung beim akuten Myokardinfarkt. *Deutsches Ärzteblatt.* 2008, 105(5); 286-91.
61. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006, 367(9510):569-78, S. 569–78.
62. Bundesanstalt für Straßenwesen. Leistungen des Rettungsdienstes 2004/2005, 2007. Online.
63. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with

- enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001, 358(9282):605-13.
64. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. for the GRACIA-2 (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty versus early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2007, 28(8):949-60.
65. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al., Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *JACC*. 2002, 39(11):1713-9.
66. Widimský P, Budesínský T, Vorác D et al., 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003, 24(1):94-104.
67. Peters S, Truemmel M, Koehler B. Facilitated PCI by combination fibrinolysis or upstream tirofiban in acute ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the Alteplase and Rirobiban in acute myocardial infarction (ATAMI) trial. *Int J Cardiol*. 2008, 130(2):235-40.
68. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction - SIAM III. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 42(4):634-41.
69. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al., Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003, 108(23):2851-6.
70. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al., GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004, 364(9439):1045-53.
71. Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, BM für Gesundheit. IN FORM - Nationaler Aktionsplan. Online.
72. ISIS-2-Collaborative-Group. Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. *European Heart Journal*. 1992, 13(5):594-8.
73. Hansen O, Johansson BW, and Gullberg B. Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups from analysis of 10,791 patients treated in a single center. *Am J Cardiol*. 1992, 69(12):1003-8.
74. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, and Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1997, 79(11):1512-6.
75. Willich SN. Epidemiologic studies demonstrating increased morning incidence of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1990, 66(16):15G-17G.

76. JE, Muller. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens.* 1999, 12(2 Pt 2):35S-42S.
77. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol.* 2002, 89(7):791-6.
78. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack study. *Arch Intern Med.* 2000, 160(21):3217-23.
79. Ottesen MM, Dixen U, Torp-Pedersen C, Køber L. Prehospital delay in acute coronary syndrome - an analysis of the components of delay. *Int J Cardiol.* 2004, 96(1):97-103.
80. Weaver WD. Time to thrombolytic treatment: factors affecting delay and their influence on outcome. *JACC.* 1995, 25(7 Suppl):3S-9S.
81. Löwel H, Engel S, Hörmann A, Gostomzyk J, Bolte HD, Keil U für das MONICA-Augsburg Herzinfarktregisterteam. Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmedizin.* 1999, Bde. 36:652-61.
82. Moser DK, McKinley S, Dracup K, Chung ML. Gender differences in reasons patients delay in seeking treatment for acute myocardial infarction symptoms. *Patient Educ Couns.* 2005, 56(1):45-54.
83. McGinn AP, Rosamond WD, Goff DC Jr, Taylor HA, Miles JS, Chambless L. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. *Am Heart J.* 2005, Bde. 150(3):392-400.
84. Fibrinolytic Therapy Trials (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994, 343(8893):311-22.
85. Zahn R, Schiele R, Gitt AK et al. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group, und Myocardial Infarction Registry Study Group. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J.* 2001, 142(1):105-11.
86. Breckwoldt J, Müller D, Overbeck M, Stern R, Schnitzer L, Arntz HR. Prähospitaler Versorgung des akuten Koronarsyndroms durch Anästhesisten. Prospektiver Vergleich mit dem Versorgungsstandard durch Kardiologen. *Anaesthesist.* 2008, 57(2):131-8.
87. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001, Bde. 37(5):461-70.
88. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. for the American College of Cardiology, Guidelines, American Heart Association Task Force on Practice and Society, Canadian Cardiovascular. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines . *Circulation*. 2004, 110(9):e82-292.
89. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. . *Eur Heart J*. 1996, 17(1):43-63.
 90. Khot UN, Johnson ML, Ramsey C, Khot MB, Todd R, Shaikh SR, Berg WJ. Emergency Department Physician Activation of the Catheterization Laboratory and Immediate Transfer to an Immediately Available Catheterization Laboratory Reduce Door-to-Balloon Time in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007, 116(1):67-76.
 91. Loubeyre C, Lefevre T, Louvard Y et al. Outcome after combined reperfusion therapy for acute myocardial infarction, combining pre-hospital thrombolysis with immediate percutaneous coronary intervention and stent. *Eur Heart J*. 2001, 22(13):1128-35.
 92. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. und TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *NEJM*. 2009, 360(26):2705-18.
 93. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty versus immediate thrombolysis versus combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. PRAGUE. *Eur Heart J*. 2000, 21(10):823–31.
 94. Armstrong P, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J*. 2006, 27(13):1530-8.
 95. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006, 27(7):779-88.
 96. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol*. 2001, 37(4):985-91.
 97. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. und GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007, 297(17):1892-900.
 98. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al. und Investigators, on behalf of the BLITZ. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network - The BLITZ Study. *Eur heart J*. 2003, 24(18):1616-29.
 99. Kuch B, Heier M, von Scheidt W, Kiling B, Hoermann A & Meisinger C. 20-year trends in clinical characteristics, therapy and short-term prognosis in acute myocardial infarction according to presenting electrocardiogram: the MONICA / KORA AMI Registry (1985-2004). *J Int Med*. 2008, 264(3):254-64.

100. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *European Heart Journal*. 2002, 23(15):1190-201.
101. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1997, 96(11):3849-59.
102. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*. 2005, 46(3):417-24.
103. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. TROICA Trial Investigators und European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *NEJM*. 2008, 359(25):2651-62.
104. Lederer W. Thrombolytische Therapie während der kardiopulmonalen Reanimation (Ergebnisse in Innsbruck). *J Kardiol*. 2003, 10(Suppl E):10-2.
105. Arntz HR, Wenzel V, Dissmann R, Marschalk A, Breckwoldt J, Müller D. Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction. *Resuscitation*. 2008, 76(2):180-4.
106. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M et al., PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' foll. *Eur Heart J*. 2007, 28(6):679-84.
107. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. und FINESSE Investigators. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC*. 2009, 2(10):909-16.
108. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. und STREAM Steering Committee. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010, 160(1):30-35.e1.
109. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Rationale and design of the Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Am Heart J*. 2008, 155(1):19-25.
110. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. und CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008, 371(9612):559-68.
111. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al. und Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators. Facilitated percutaneous

- coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J.* 2004, 147(4):E16.
112. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002, 359(9302):189-98.
 113. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al., Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005, 26(8):804-47.
 114. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC.* 2007, 49(6):734-9.
 115. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al., COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2005, 366(9497),1607-21.
 116. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al., CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *NEJM.* 2005, 352(12):1179-89.
 117. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital Thrombolytic Therapy In Patients With Suspected Acute Myocardial Infarction. *NEJM.* 1993, 329(6):383-389.
 118. Rawles J, Light J. Loss of quality adjusted days as a trial endpoint: effect of early thrombolytic treatment in suspected myocardial infarction. Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Epidemiol Community Health.* 1993, 47(5):377-81.
 119. Rawles J. Magnitude of benefit from earlier thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: new evidence from Grampian region early anistreplase trial (GREAT). *BMJ.* 1996, 312(7025):212-5.
 120. Rawles J, GREAT. GREAT: 10 year survival of patients with suspected acute myocardial infarction in a randomised comparison of prehospital and hospital thrombolysis. *Heart.* 2003, 89(5):563-4.
 121. World Health Organization. The World Health Report 2004 - Changing History. 2004, 120-4. ISBN 92-4-156265-X.

8. Berliner Notarztprotokoll

Stützpunkt-Nr. 05 Anschrift siehe Blatt 4		1 Ereignismeldung Tag Monat Jahr 6 7 Fw.-Einsatz-Nr. 10				NAW-/RTH-Bericht Blatt 1				Für NAW-Archiv Geburtsdatum Tag Monat Jahr			Geschlecht <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w		
		Alarmierungszeit Std. Min.		laufende Nr./Patienten-Nr.		Alarmierung 60 <input type="checkbox"/> ohne RTW 61 <input type="checkbox"/> mit RTW 62 <input type="checkbox"/> durch RTW 63 <input type="checkbox"/> Verlegung			Transport durch 70 <input type="checkbox"/> NAW 71 <input type="checkbox"/> RTW 72 <input type="checkbox"/> kein Transport 73 <input type="checkbox"/> Abbruch 74 <input type="checkbox"/> RTW mit Arzt						
Name, Vorname												Zeit zwischen d. Auftreten erster akuter Symptome und dem Eintreffen des Arztes 80 Tage 83 Stunden 85 Minuten			
Wohnort															
Einsatzort															
angef. Krankenhaus						Abt./Station/Arzt									
Schmerz		Trauma		Verband		Abbindung		Bemerkungen:							
Maßnahmen Reanimation begonnen durch												Status			
11 <input type="checkbox"/> NAW/RTH 12 <input type="checkbox"/> Feuerwehr/RTW 13 <input type="checkbox"/> paramedizinisches oder ärztl. Personal 14 <input type="checkbox"/> Laien 15 <input type="checkbox"/> Absaugen 16 <input type="checkbox"/> Intubation 17 <input type="checkbox"/> manuelle Beatmung 18 <input type="checkbox"/> maschinelle Beatmung 19 <input type="checkbox"/> Sauerstoff 20 <input type="checkbox"/> manuelle Herzmassage 21 <input type="checkbox"/> Pulsoxymetrie 22 <input type="checkbox"/> EKG 23 <input type="checkbox"/> EK-Scope 24 <input type="checkbox"/> EK-Monitoring 25 <input type="checkbox"/> Defibrillation 26 <input type="checkbox"/> Schrittmacher 27 <input type="checkbox"/> zentraler Zugang 28 <input type="checkbox"/> peripherer Zugang 29 <input type="checkbox"/> Injektion i.v. i.m. s.c. 30 <input type="checkbox"/> Blutstillung/Verband 31 <input type="checkbox"/> Lyse-Therapie 32 <input type="checkbox"/> Medikamente verabreicht Name/Dosis												40 <input type="checkbox"/> tot aufgefunden verstorben 41 <input type="checkbox"/> am Einsatzort 42 <input type="checkbox"/> beim Transport 43 <input type="checkbox"/> Atemstillstand 44 <input type="checkbox"/> Asystolie 45 <input type="checkbox"/> Kammerflimmern 46 <input type="checkbox"/> bewusstseinsklar 47 <input type="checkbox"/> 48 <input type="checkbox"/> somnolent 49 <input type="checkbox"/> soporös 50 <input type="checkbox"/> comatös <input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Foetor <input type="checkbox"/> weite Pupillen re. li. <input type="checkbox"/> keine Lichtreaktion re. li. <input type="checkbox"/> neg. Cornealreflex re. li. <input type="checkbox"/> MEReflexdifferenz re. li. <input type="checkbox"/> pos. Babinski re. li. <input type="checkbox"/> Bradycardie HRST <input type="checkbox"/> ventr. Extrasystolie <input type="checkbox"/> supraventr. Tachycardie <input type="checkbox"/> Kammertachycardie RR Puls nach			
Verdachtsdiagnosen 90 <input type="checkbox"/> Angina pectoris 91 <input type="checkbox"/> Verdacht auf Herzinfarkt 92 <input type="checkbox"/> Herzinfarkt 93 <input type="checkbox"/> primäre Herzrhythmusstörungen 94 <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz links/rechts 95 <input type="checkbox"/> Lungenödem 96 <input type="checkbox"/> hypertensive Krise 98 <input type="checkbox"/> Schocksyndrom 99 <input type="checkbox"/> apoplektischer Insult 100 <input type="checkbox"/> Krampfanfall 101 <input type="checkbox"/> Schädel-Hirntrauma 102 <input type="checkbox"/> hypoglykämischer Schock 103 <input type="checkbox"/> Bewußtseinsstörung, unklar oder 105 <input type="checkbox"/> Verdacht auf Lungenarterienembolie 106 <input type="checkbox"/> Asthma/Status/COLD 107 <input type="checkbox"/> Hyperventilationssyndrom 108 <input type="checkbox"/> sonstige Ventilationsstörungen 110 <input type="checkbox"/> gastrointest. Blutung 111 <input type="checkbox"/> Blutung 112 <input type="checkbox"/> Polytrauma 113 <input type="checkbox"/> Verletzung 114 <input type="checkbox"/> Verbrennung/Verätzung 116 <input type="checkbox"/> Intoxikation 117 <input type="checkbox"/> akzidentelle Intoxikation Name/Dosis 118 <input type="checkbox"/> Elektrounfall 120 <input type="checkbox"/> andere Diagnosen: 121 <input type="checkbox"/> Todesfeststellung 122 <input type="checkbox"/> Hauptdiagnose															
Beurteilung des Einsatzes 125 <input type="checkbox"/> bislang erfolgreiche cardiopulmonale Reanimation 126 <input type="checkbox"/> Inkompletter Vitalfunktionsausfall beherrscht 127 <input type="checkbox"/> erfolgloser Reanimationsversuch durch NAW/RTH 128 <input type="checkbox"/> akute Vitalgefährdung gegeben oder möglich (Reanimationsbereitschaft) 129 <input type="checkbox"/> klinische Abklärung und Therapie erforderlich, keine akute Vitalgefährdung 130 <input type="checkbox"/> ambulante Abklärung und Therapie möglich 131 <input type="checkbox"/> keine akute ärztl. Maßnahme erforderlich 132 <input type="checkbox"/> Feststellung akuten Todes, kein Reanimationsversuch durch NAW/RTH 133 <input type="checkbox"/> Bereitstellung Alarmierungswort zutreffend 137 <input type="checkbox"/> ja 138 <input type="checkbox"/> nein korrigierte Einsatzbeurteilung															

Schockzustand
 Schwere Verletzung
 Blutung
 Atemstillstand/Atemnot
 Brustschmerz
 Bewußtlosigkeit

9. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

10. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Jessica Barbara Leonhardt-Gräfin von Schlippenbach, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertation zum Thema „Facilitated PCI als Strategie in der Reperfusionstherapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes im Vergleich zur Primären PCI: Kurz- und Langzeitergebnisse“ selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“